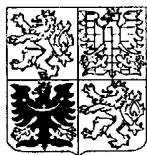


PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

287 473

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **1995 - 565**
(22) Přihlášeno: **01.09.1993**
(30) Právo přednosti:
05.09.1992 GB 1992/9218830
(40) Zveřejněno: **15.11.1995**
(Věstník č. 11/1995)
(47) Uděleno: **06.10.2000**
(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: **13.12.2000**
(Věstník č. 12/2000)
(86) PCT číslo: **PCT/GB93/01853**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 94/05659**

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.⁷:
C 07 D 417/12
A 61 K 31/427
A 61 K 31/44
A 61 P 3/10
A 61 P 3/06
A 61 P 9/00

//(C 07 D 417/12, C 07 D 277:00, C
07 D 213:00)

(73) Majitel patentu:

SmithKline Beecham p.l.c., Brentford, GB;

(72) Původce vynálezu:

Pool Colin Ripley, Epsom, GB;
Roman Robin Sherwood, Epsom, GB;
Brightwell Malcolm David, Harlow, GB;
Tremper Alan William, Tonbridge, GB;

(74) Zástupce:

Zelený Pavel JUDr., Hálkova 2, Praha 2, 12000;

(54) Název vynálezu:

Sůl kyseliny maleinové a 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidin-2,4-dionu, způsob její přípravy, farmaceutický prostředek, obsahující tuto sloučeninu, a použití

(57) Anotace:

Sůl kyseliny maleinové a 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidin-2,4-dionu nebo izomer nebo tautomerní forma této sloučeniny a/nebo farmaceuticky přijatelný solvát této sloučeniny. Tato sloučenina je vhodná pro léčení a/nebo profylaxi hyperglykemie, hyperlipidemie, hypertenze, kardiovaskulárních onemocnění a určitých poruch stravovacích návyků. Do rozsahu řešení náleží rovněž postup přípravy této sloučeniny, farmaceutický prostředek, obsahující tuto látku, a použití k uvedeným účelům.

CZ 287473 B6



CZ 287473B6
Batch : DEC2000

Sůl kyseliny maleinové a 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidin-2,4-dionu, způsob její přípravy, farmaceutický prostředek, obsahující tuto sloučeninu, a použití

5

Oblast techniky

Vynález se týká soli kyseliny maleinové a 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidin-2,4-dionu nebo izomeru nebo tautomerní formy této sloučeniny a/nebo farmaceuticky přijatelného solvátu této sloučeniny, postupu přípravy této sloučeniny, farmaceutických prostředků, obsahujících tyto látky, a použití uvedených sloučenin v lékařství.

10

Dosavadní stav techniky

15

Pokud se týče dosavadního stavu techniky, jsou v publikované evropské patentové přihlášce č. 0 306 228 popisovány určité thiazolidindionové deriváty, které mají hypoglykemickou a hypolipidemickou účinnost. V tomto patentu se obecně uvádí možnost přípravy farmaceuticky přijatelných solí sloučenin dále uvedeného obecného vzorce I, ovšem specifické příklady těchto solí jsou takové látky, které se získají vysolením thiazolidindionové skupiny nebo karboxy-skupiny, ale nikoliv žádné jiné části molekuly. Tato thiazolidindionová skupina vytváří sůl prostřednictvím acidického vodíku. To znamená, že k přípravě soli je nutná přítomnost bazické části, tvořící sůl, například zdroj kovového iontu, jako je například zdroj sodných iontů. sodné soli (a stejně tak lithné soli a draselné soli) jsou specificky uváděny v tomto EP patentu 306228 jako potenciální možné soli pro přípravu solí sloučenin obecného vzorce I.

20

25

Podstata vynálezu

Podle uvedeného vynálezu bylo zcela neočekávaně zjištěno, že určité specifické sloučeniny v rámci sloučenin obecného vzorce I, uvedených v publikované evropské patentové přihlášce EP-A-0 306 228, projevují lepší selektivní účinek a je možno tudíž tyto sloučeniny použít zejména pro léčení diabetes typu II. Tyto sloučeniny jsou rovněž určeny pro použití při léčení a/nebo profylaxi jiných nemocí, včetně hyperlipidemie, hypertenze a kardiovaskulárních onemocnění, zejména aterosklerózy. Kromě toho je třeba uvést, že je možno tyto sloučeniny použít pro léčení určitých poruch stravovacích návyků, zejména pro regulování chuti k jídlu a přijímání jídla u subjektů, které trpí poruchami, souvisícími s chorobným nechutenstvím, jako je například *anorexia nervosa*, a s poruchami, související s přejídáním, jako je například *obezita a anorexia bulimia*.

40

Podstatu předmětného vynálezu představuje sůl kyseliny maleinové a 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidin-2,4-dionu nebo izomer nebo tautomerní forma této sloučeniny a/nebo farmaceuticky přijatelný solvát této sloučeniny.

45

Do rozsahu předmětného vynálezu rovněž náleží postup přípravy této sloučeniny, přičemž podstata tohoto postupu přípravy soli kyseliny maleinové a 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidin-2,4-dionu nebo izomeru nebo tautomerní formy této sloučeniny a/nebo farmaceuticky přijatelného solvátu této sloučeniny spočívá v tom, že se do reakce uvede 5-[4-[2-(N-methyl-N(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidin-2,4-dion se zdrojem maleinanového iontu HOOC.CH=CH.COO^- .

50

Do rozsahu tohoto vynálezu rovněž náleží farmaceutický prostředek pro použití při léčení a/nebo profylaxi hyperglykemie, hyperlipidemie, hypertenze, kardiovaskulárních onemocnění a určitých poruch stravovacích návyků, jehož podstata spočívá v tom, že obsahuje sůl kyseliny maleinové

a 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidin-2,4-dionu nebo izomer nebo tautomerní formu této sloučeniny a/nebo farmaceuticky přijatelný solvát této sloučeniny a farmaceuticky přijatelnou nosičovou látku.

5 Do rozsahu tohoto vynálezu rovněž náleží použití soli kyseliny maleinové a 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidin-2,4-dionu nebo izomeru nebo tautomerní formy této sloučeniny a/nebo farmaceuticky přijatelného solvátu této sloučeniny jako účinné terapeutické látky.

10 Do rozsahu tohoto vynálezu rovněž náleží použití soli kyseliny maleinové a 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidin-2,4-dionu nebo izomeru nebo tautomerní formy této sloučeniny a/nebo farmaceuticky přijatelného solvátu této sloučeniny při léčení a/nebo profylaxi hyperglykemie, hyperlipidemie, hypertenze, kardiovaskulárních onemocnění a určitých poruch stravovacích návyků.

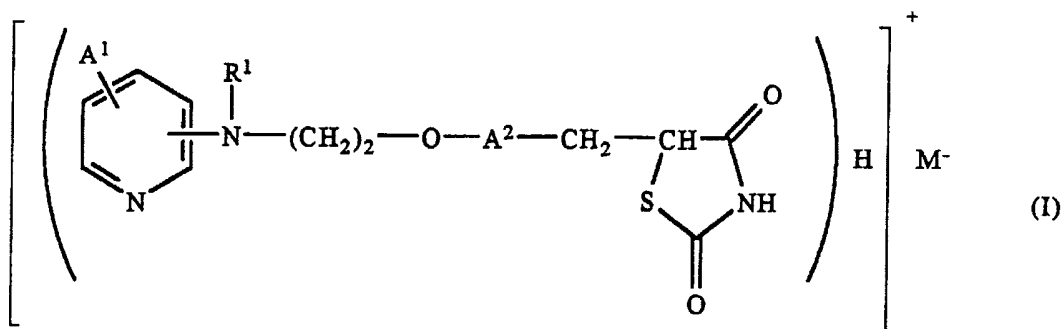
15 Tato uvedená sloučenina, to znamená sůl kyseliny maleinové a 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidin-2,4-dionu nebo izomer nebo tautomerní forma této sloučeniny a/nebo farmaceuticky přijatelný solvát této sloučeniny, projevuje výjimečně dobrou stabilitu ve vodném prostředí a dobrou stabilitu v pevné formě. Kromě toho je možno uvést, že jsou tyto sloučeniny o mnoho rozpustnější ve vodě než odpovídající volné báze.

20 Tato zcela překvapující a výhodná stabilita uvedené sloučeniny a stabilita ve vodném prostředí přináší značné výhody při přípravě těchto látek a přípravků, obsahujících tyto látky, a při manipulaci s těmito látkami ve velkém měřítku.

25 Právě tato výše uváděná stabilita maleinové soli, zejména ve vodném roztoku, je zejména překvapujícím a výhodným znakem předmětného vynálezu, kterým se tato látka odlišuje od dosavadního stavu techniky. K přípravě účinného vhodného farmaceutického prostředku je právě rozhodující a zásadní to, aby tato účinná sloučenina byla dostatečně stabilní k tomu, aby vydržela přípravu, skladování, transportování a podávání, k čemuž mnohdy dochází, resp. provádí se, ve vodném prostředí.

30 Sloučeniny podle předmětného vynálezu náleží do širší skupiny sloučenin, substituovaných thiazolidindionových derivátů obecného vzorce I:

35



40 nebo tautomerních forem těchto sloučenin a/nebo farmaceuticky přijatelných solvátů těchto sloučenin, ve kterém:

40

R¹ představuje atom vodíku, alkylovou skupinu, acylovou skupinu, aralkylovou skupinu, ve které arylová část může být substituována nebo nesubstituována, nebo substituovanou nebo nesubstituovanou arylovou skupinu,

A^1 představuje atom vodíku nebo 1 až 4 případné substituenty, vybrané ze souboru, zahrnujícího alkylové skupiny, alkoxy skupiny, arylové skupiny a atomy halogenů, nebo

5 A^1 představuje dva substituenty na sousedních atomech uhlíku, přičemž tyto substituenty společně s atomy uhlíku, ke kterým jsou připojeny, tvoří substituovanou nebo nesubstituovanou arylovou skupinu,

A^2 představuje benzenový kruh, obsahující 1 a 3 případné substituenty, a

10 M^- představuje protiion.

Uvedenými výhodnými protiionty M^- jsou ionty, pocházející od farmaceuticky přijatelných kyselin.

15 Mezi vhodné zdroje těchto protiiontů M^- je možno zařadit farmaceuticky přijatelné kyseliny, jejichž hodnota pK_a leží v rozmezí od 0,1 do 4,5, a zejména v rozmezí od 1,75 do 2,5.

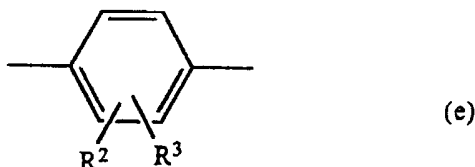
20 Mezi výhodné farmaceuticky přijatelné kyseliny patří minerální kyseliny, jako je například kyselina bromovodíková, kyselina chlorovodíková a kyselina sírová a organické kyseliny, jako je například kyselina methansulfonová, kyselina vinná a kyselina maleinová, zejména jsou uvedenými výhodnými kyselinami kyselina vinná a kyselina maleinová.

Výhodnými výše uvedenými sloučeninami jsou sloučeniny, ve kterých představuje A^1 atom vodíku.

25

Mezi vhodné případně přítomné substituenty zbytku A^2 patří až tři substituenty, vybrané ze souboru, zahrnujícího atomy halogenu, substituované nebo nesubstituované alkylové skupiny a alkoxy skupiny.

30 Mezi vhodné zbytky A^2 patří skupiny obecného vzorce (e):



35 ve kterém R^2 a R^3 každý představuje nezávisle atom vodíku, atom halogenu, substituovanou nebo nesubstituovanou alkylovou skupinu nebo alkoxy skupinu.

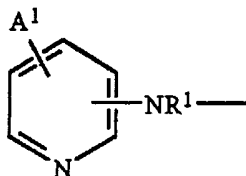
Výhodné jsou rovněž výše uvedené sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^2 a R^3 každý nezávisle představují atom vodíku, atom halogenu, alkylovou skupinu nebo alkoxy skupinu.

40 Podle zejména výhodného provedení představuje R^2 a R^3 každý atom vodíku.

Výhodné jsou rovněž sloučeniny obecného vzorce I, ve kterých R^1 představuje atom vodíku, alkylovou skupinu, acylovou skupinu, zejména acetylovou skupinu, nebo benzylovou skupinu.

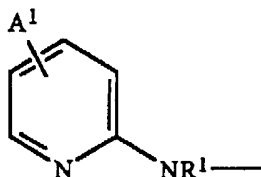
45 Zejména jsou výhodné výše uvedené sloučeniny obecného vzorce I, ve kterých R^1 představuje alkylovou skupinu, jako je například methylová skupina.

Výhodně je skupinou obecného vzorce:



5

ve sloučeninách výše uvedeného obecného vzorce I skupina obecného vzorce:



10 ve kterém A¹ a R¹ mají stejný význam, jako bylo definováno výše.

Tyto sloučeniny obecného vzorce I mohou být ve formě solí. Do rozsahu těchto solí je možno zahrnout všechny formy těchto solí, včetně látek, získaných spojením vodíku jako částí, tvořící sůl, se všemi případnými částmi molekuly, tvořícími sůl, a zejména to platí o látkách, získaných spojením s pyridinovým dusíkem.

15

Jak již bylo uvedeno ve výše uvedeném textu, sloučeniny obecného vzorce I se mohou vyskytovat v jedné nebo několika tautomerních formách a rovněž jsou výhodné izomerní formy těchto sloučenin obecného vzorce I a farmaceuticky přijatelné soli, odvozené od těchto sloučenin, včetně všech stereoizomerních forem těchto látek, ať již ve formě jednotlivých izomerů nebo směsí těchto izomerů.

20

Do rozsahu termínů „aryl“ neboli arylová skupina, který je použit ve shora uvedeném textu, patří fenylová skupina a naftylová skupina, které jsou případně substituovány až pěti skupinami, ve výhodném provedení až třemi skupinami, vybranými ze souboru, zahrnujícího atomy halogen, alkylovou skupinu, fenylovou skupinu, alkoxykupinu, halogenalkylovou skupinu, hydroxyskupinu, nitroskupinu, alkoxykarbonylovou skupinu, alkoxykarbonylalkylovou skupinu, alkykarbonyloxyskupinu nebo alkykarbonylovou skupinu.

25

30 Do rozsahu termínu „halogen“, který je použit v tomto textu, patří atom fluoru, chloru, bromu a jodu, ve výhodném provedení atom chloru.

30

Mezi vhodné alkylové skupiny, kterými jsou míněny alkylové skupiny jako takové a alkylové skupiny, které tvoří část jiných skupin, jako jsou například alkoxykupiny, patří alkylové skupiny, obsahující 1 až 12 atomů uhlíku, které mají přímý nebo rozvětvený řetězec uhlíkových atomů, zejména výhodné jsou alkylové skupiny, obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, jako je například metylová skupina, ethylová skupina, n-propylová skupina, izopropylová skupina, n-butylová skupina, izobutylová skupina nebo terciární butylová skupina.

35

40 Mezi vhodné substituenty pro libovolnou z uvedených alkylových skupin patří substituenty, které byly uvedeny v souvislosti s termínem „arylová skupina“.

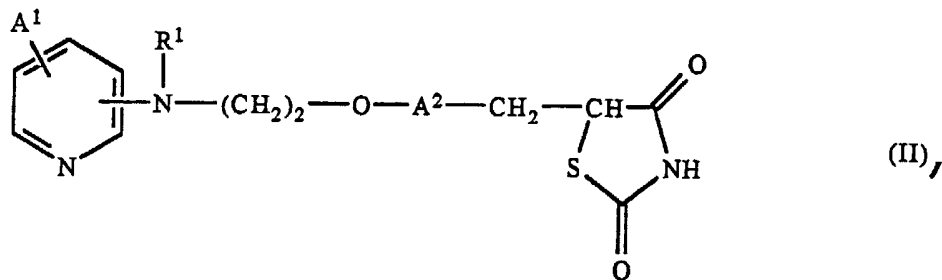
40

Mezi vhodné acylové skupiny patří alkykarbonylové skupiny.

45 Vhodnými farmaceuticky přijatelnými solváty jsou podle uvedeného vynálezu hydráty.

45

Postup přípravy těchto sloučenin obecného vzorce I nebo tautomerních forem těchto sloučenin a/nebo farmaceuticky přijatelných solvátů spočívá v tom, že zahrnuje reakci sloučeniny obecného vzorce II:



5

ve kterém mají R^1 , A^1 a A^2 stejný význam, jako bylo uvedeno v souvislosti s obecným vzorcem I, se zdrojem výše uvedeného protiiontu M^- , přičemž potom následuje v případě potřeby přípravy farmaceuticky přijatelného solvátu, odvozeného od takto získaného produktu.

10

Vhodným zdrojem tohoto protiiontu M^- je farmaceuticky přijatelná kyselina.

15

Mezi výhodné zdroje těchto protiiontů patří farmaceuticky přijatelné kyseliny, které mají hodnotu pK_a v rozmezí od 1,5 do 4,5, zejména v rozmezí od 1,75 do 2,5.

20

Mezi výhodné farmaceuticky přijatelné kyseliny patří minerální kyseliny, jako je například kyselina bromovodíková, kyselina chlorovodíková a kyselina sírová, a organické kyseliny, jako je například kyselina methansulfonová, kyselina vinná a kyselina maleinová.

25

Uvedená reakce mezi sloučeninou obecného vzorce II a zdrojem protiiontu M^- se obecně provádí za běžně používaných podmínek pro tvorbu těchto solí, jako je například smíchání sloučeniny obecného vzorce I a zdroje protiiontu M^- , výhodně přibližně v ekvimolárním množství, ovšem nejvýhodněji za použití mírného přebytku zdroje protiiontu M^- , v rozpouštědle, kterým je obvykle alkanolové rozpouštědlo, obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, jako je například ethanol, při libovolné teplotě, při které se dosáhne vhodné rychlosti tvorby požadovaného produktu. Obvykle se tato reakce provádí při zvýšené teplotě, jako například při teplotě varu použitého rozpouštědla pod zpětným chladičem, a potom následuje krystalizace požadovaného produktu.

30

Farmaceuticky přijatelné solváty, odvozené od sloučenin obecného vzorce I, je možno připravit za použití běžných chemických postupů.

35

Výše uvedenou sloučeninu obecného vzorce II je možno připravit postupy, uvedenými ve zveřejněné evropské patentové přihlášce EP-A-0 306 228.

40

Mezi vhodné zdroje výše uvedeného protiiontu patří všeobecně komerčně dostupné zdroje, nebo je možno tyto zdroje připravit běžnými postupy podle dosavadního stavu techniky.

45

V případě potřeby je možno uvedené izomerní formy sloučenin obecného vzorce I a farmaceuticky přijatelné soli, odvozené od těchto sloučenin, připravit jako jednotlivé izomery, přičemž se použije obvyklých chemických postupů, známých z dosavadního stavu techniky.

Stabilitu sloučenin podle uvedeného vynálezu je možno určit běžnými kvantitativními analytickými metodami, známými z dosavadního stavu techniky. Například je možno uvést, že stabilitu sloučenin v pevné formě je možno určit pomocí urychlených testů na stabilitu, jako je například diferenciální skanovací kalorimetrie (DSD metoda), termogravimetrická analýza (TGA metoda) a izotermální testovací metody, prováděné při zvýšených teplotách, včetně běžně prováděných

testů na stabilitu při skladování, při kterých se testované sloučeniny skladují při kontrolovaných podmínkách, zahrnujících teplotu a vlhkost vzduchu, po určenou časovou periodu. Kvantitativní analýzou testovaných sloučenin a porovnání získaných výsledků se vhodnými referenčními standardy, což se provede před skladováním, během skladování a po skladovací periodě, je
5 potom možno určit stabilitu těchto testovaných sloučenin.

Jak již bylo uvedeno ve shora uvedeném textu, jsou sloučeniny podle uvedeného vynálezu o mnoho více rozpustné ve vodě, než odpovídající volné báze. Takže mezi běžné metody stanovení stability těchto sloučenin podle uvedeného vynálezu ve vodném roztoku patří určování
10 stupně vysrážení základní bazické formy testované sloučeniny z vodného roztoku při známých teplotních podmínkách a během známého časového intervalu. Výše uvedené sloučeniny obecného vzorce I projevují dobrou stabilitu ve vodě. Konkrétně je možno uvést, že zejména stabilními sloučeninami ve vodném roztoku jsou sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém M⁻ představuje maleinan nebo vínan.

Nejvíce překvapující zjištěnou skutečností je to, že zejména stabilní jsou ve vodném roztoku sloučeniny výše uvedeného obecného vzorce I, ve kterém M⁻ představuje maleinanový ion HOOC.CH=CH.COO⁻, konkrétně sloučenina podle předmětného vynálezu, to znamená sůl
15 kyseliny maleinové a 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidin-2,4-dionu nebo izomeru nebo tautomerní forma této sloučeniny a/nebo farmaceuticky přijatelný solvát této sloučeniny.

Kvantitativní analýzu testovaných sloučenin, která je součástí výše uvedených testů, je možno provést běžnými metodami, známými z dosavadního stavu techniky, obvykle jsou to chromatografické metody, jako je například vysokotlaká kapalinová chromatografie.
25

Jak již bylo zmiňováno výše, sloučeniny podle uvedeného vynálezu projevují vhodné využitelné terapeutické vlastnosti.

Obecně je možno uvést, že sloučeniny obecného vzorce I nebo tautomerní formy těchto sloučenin a/nebo farmaceuticky přijatelné solváty, odvozené od těchto sloučenin, jsou vhodné pro použití při léčbě hypertenze, kardiovaskulárních onemocnění a určitých poruch stravovacích návyků.
30

Mezi tyto kardiovaskulární nemoci patří zejména ateroskleróza.

Konkrétně je možno uvést, že mezi poruchy stravovacích návyků patří zejména regulování chuti a přijímání potravy u subjektů, trpících poruchami, souvisícími s nechutenstvím, jako je například *anorexia nervosa*, a poruchami, souvisícími s přejídáním, jako je například obezita a *anorexia bulimia*.
35

Sůl kyseliny maleinové a 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidin-2,4-dionu nebo izomer nebo tautomerní forma této sloučeniny a/nebo farmaceuticky přijatelné solváty těchto sloučenin mohou být podávány *per se*, nebo je možno je ve výhodném provedení podle vynálezu podávat ve formě farmaceutických prostředků, které rovněž obsahují farmaceuticky přijatelnou nosičovou látku.
40

Vzhledem k výše uvedenému náleží do rozsahu uvedeného vynálezu rovněž farmaceutické prostředky, obsahující sůl kyseliny maleinové a 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidin-2,4-dionu nebo izomer nebo tautomerní formu této sloučeniny nebo farmaceuticky přijatelný solvát této sloučeniny a farmaceuticky přijatelnou nosičovou látku.
45

V textu uvedeného vynálezu se termínem „farmaceuticky přijatelný“ míní sloučeniny, prostředky a složky těchto prostředků jak pro humánní medicínu, tak i pro veterinární použití, například termínem „farmaceuticky přijatelná sůl“ se míní rovněž veterinárně přijatelná sůl.
50

55

Tento prostředek podle vynálezu může být například v případě potřeby ve formě balení s doprovodným psaným nebo tištěným instruktážním návodem k použití.

5 V obvyklém provedení jsou farmaceutické prostředky podle uvedeného vynálezu ve formě pro perorální podávání, ovšem podle uvedeného vynálezu se předpokládá za samozřejmé, že tyto prostředky mohou být rovněž v jiných formách pro podávání jinými metodami, jako je například forma injekcí nebo perkutánní absorpce.

10 Zejména výhodnými formami těchto prostředků pro orální podávání jsou jednotkové dávkové formy, jako jsou například tablety nebo kapsle. Ovšem rovněž je možno použít i jiných pevných dávkovacích forem, jako jsou například prášky, které jsou ve formě různých tobolek.

15 V souladu s běžnou farmaceutickou prací mohou být uvedenými nosičovými složkami látky, vybrané ze skupiny, zahrnující ředidla, plniva, dezintegrační činidla, smáčecí činidla, kluzné prostředky, barviva, vonné přísady a další jiné přísady.

20 Mezi typické nosičové látky je možno zařadit například mikrokrystickou celulózu, škrob, sodnou sůl glykolátu škrobu, polyvinylpyrrolidon, polyvinylpolypyrrolidon, stearát hořečnatý nebo laurylsulfát sodný.

25 Podle nejvýhodnějšího provedení je tento prostředek formulován do jednotkové dávkové formy. Tato jednotková dávková forma běžně obsahuje podíl účinné složky v rozmezí od 0,1 do 1000 miligramů, výhodněji od 0,1 do 500 miligramů a nejvýhodněji v rozmezí od 0,1 do 250 miligramů účinné látky.

30 Postup léčení a/nebo profylaxe hyperglykemie u lidí nebo u jiných savců než lidí spočívá v tom, že zahrnuje podávání účinného netoxického množství soli kyseliny maleinové a 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidin-2,4-dionu nebo izomeru nebo tautomerní formy, odvozené od této sloučeniny, a/nebo farmaceuticky přijatelného solvátu, odvozeného od této sloučeniny, lidskému subjektu, trpícímu hyperglykemií, nebo jinému savci než lidskému subjektu, potřebujícímu toto léčení.

35 Postup léčení hyperlipidemie u lidí nebo u jiných savců než lidí spočívá v tom, že zahrnuje podávání účinného netoxického množství soli kyseliny maleinové a 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidin-2,4-dionu nebo izomeru nebo tautomerní formy, odvozené od této sloučeniny, a/nebo farmaceuticky přijatelného solvátu, odvozeného od této sloučeniny, lidskému subjektu, trpícímu hyperlipidemií, nebo jinému savci než lidskému subjektu, potřebujícímu toto léčení.

40 V běžném případě je účinná složka podávána ve formě farmaceutického prostředku, který byl popsán výše, přičemž tato forma představuje jednu z kategorií řešení podle uvedeného vynálezu.

45 Při léčení a/nebo profylaxi lidí, trpících hyperglykemií, a/nebo při léčení a/nebo profylaxi lidí, trpících hyperlipidemií, může být výše uvedená sůl kyseliny maleinové a 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidin-2,4-dionu, nebo izomer nebo tautomerní forma, odvozené od těchto sloučenin, a/nebo farmaceuticky přijatelný solvát, odvozený od těchto sloučenin, použita v dávkách, které byly uvedeny výše, jednou až šestkrát denně takovým způsobem, aby celková denní dávka pro průměrného dospělého člověka o hmotnosti 70 kilogramů obecně uvedeno byla v rozmezí od 0,1 do 6000 miligramů a obvykleji v rozmezí od 1 do 50 1500 miligramů účinné látky.

Při léčení a/nebo profylaxi savců jiných než člověk, zejména to platí pro psy, je možno účinnou látku podávat ústy, například ve formě jedné nebo dvou dávek denně v množství, pohybujícím se v rozmezí od asi 0,025 miligramů/kilogram do 25 miligramů/kilogram, například v rozmezí od

0,1 miligramu/kilogram do 20 miligramů/kilogram. Podobný dávkovací režim je vhodný rovněž pro léčení a/nebo profylaxi hyperlipidemie u savců jiných než lidí.

5 Dávkovací režim pro léčení hypertenze, kardiovaskulárních onemocnění a poruch stravovacích návyků je obvykle stejný, jako byl dávkovací režim, uvedený v souvislosti s hyperglykemií.

10 Podle dalšího aspektu se uvedený vynález rovněž týká použití soli kyseliny maleinové a 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidin-2,4-dionu nebo izomeru nebo tautomerní formy těchto sloučenin a/nebo farmaceuticky přijatelného solvátu těchto sloučenin pro přípravu léčiva pro léčení a/nebo profylaxi hyperglykemie.

15 Uvedený vynález se rovněž týká použití soli kyseliny maleinové a 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidin-2,4-dionu nebo izomeru nebo tautomerní formy této sloučeniny a/nebo farmaceuticky přijatelných solvátů těchto sloučenin pro přípravu léčiva pro léčení a/nebo profylaxi hyperlipidemie, hypertenze, kardiovaskulárních onemocnění nebo určitých poruch stravovacích návyků.

20 Příklady provedení vynálezu

Sůl kyseliny maleinové a 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidin-2,4-dionu a postup příprav této látky budou v dalším blíže popsány s pomocí konkrétních příkladů provedení, které ovšem nijak neomezují rozsah tohoto vynálezu, pouze jej ilustrují.

25 Příklad 1

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

30 Podle tohoto příkladu byly 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidin-2,4-dion (v množství 470 gramů) a kyselina maleinová (v množství 137 gramů) rozpuštěny v ethanolu (4 litry) při teplotě varu. Horký roztok byl potom zfiltrován přes křemelinu a potom byl pomalu ochlazen za mírného promíchávání. V dalším postupu byl tento roztok ponechán v chladicím zařízení při teplotě 0 až 5 °C po dobu několika hodin a poté získaná maleinanová sůl byla zfiltrována, promyta ethanolem a usušena za použití vakua při teplotě 50 °C, čímž byl získán konečný požadovaný produkt.

40 Výtěžek: 446 gramů (73 %).

Teplota tání: 120 – 121 °C.

¹H NMR δ (d₆-DMSO):

3,0 – 3,35 (2H, komplex), 3,10 (3H, s), 3,95 (2H, t), 4,15 (2H, t), 4,85 (1H, komplex), 6,20 (2H, s), 6,65 (1H, t), 6,85 (3H, komplex), 7,15 (2H, d), 7,65 (1H, t), 8,05 (1H, komplex), 11,85 – 12,1 (1H, pás, výměny s D₂O).

V rozmezí od 2 do 5 ppm byl zjištěn velmi široký signál, což se přisuzuje zbytkové vodě, pocházející z rozpouštědla, a vyměnitelným protonům karboxylové kyseliny.

50 Příklad 2

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

Podle tohoto příkladu byly maleinanová sůl 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidin-2,4-dionu (v množství 294,6 gramu, neboli 0,825 M) a kyselina maleinová (v množství 95,8 gramu, neboli 0,825 M) promíchávány v refluxujícím ethanolu (v množství 1,71 litru), což bylo prováděno tak dlouho, dokud se veškerý podíl pevné látky nerozpustil. Potom bylo přidáno odbarvovací aktivní uhlí, načež byl tento horký roztok zfiltrován přes celit, a potom byl ochlazen na teplotu místnosti za míchání. Potom byl tento produkt ponechán v chladicím zařízení při teplotě v rozmezí od 0 do 5 °C po dobu několika hodin, načež byla takto získaná titulní sloučenina zfiltrována, shromážděna a usušena při teplotě 50 °C a za použití vakua, což probíhalo po dobu přes noc.

Výtěžek: 364,1 gramu (87 %).

Teplota tání: 119 – 119,5 °C.

Hodnoty ¹H NMR spektra byly u tohoto produktu stejné, jako je uvedeno v příkladu 1.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Sůl kyseliny maleinové a 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidin-2,4-dionu nebo izomer nebo tautomerní forma této sloučeniny a/nebo farmaceuticky přijatelný solvát této sloučeniny.
2. Způsob přípravy soli kyseliny maleinové a 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidin-2,4-dionu nebo izomeru nebo tautomerní formy této sloučeniny a/nebo farmaceuticky přijatelného solvátu této sloučeniny, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že se do reakce uvede 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidin-2,4-dion se zdrojem maleinanového iontu HOOC.CH=CH.COO⁻.
3. Farmaceutický prostředek pro použití při léčení a/nebo profylaxi hyperglykemie, hyperlipidemie, hypertenze, kardiovaskulárních onemocnění a určitých poruch stravovacích návyků, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že obsahuje sůl kyseliny maleinové a 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidin-2,4-dionu nebo izomer nebo tautomerní formu této sloučeniny a/nebo farmaceuticky přijatelný solvát této sloučeniny a farmaceuticky přijatelnou nosičovou látku.
4. Sůl kyseliny maleinové a 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidin-2,4-dionu nebo izomer nebo tautomerní forma této sloučeniny a/nebo farmaceuticky přijatelný solvát této sloučeniny pro použití jako účinné terapeutické látky.
5. Sůl kyseliny maleinové a 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidin-2,4-dionu nebo izomer nebo tautomerní forma této sloučeniny a/nebo farmaceuticky přijatelný solvát této sloučeniny pro použití při léčení a/nebo profylaxi hyperglykemie, hyperlipidemie, hypertenze, kardiovaskulárních onemocnění a určitých poruch stravovacích návyků.

Konec dokumentu
