

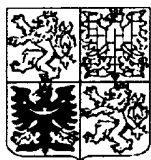
PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

283 208

(19)

ČESKÁ
REPUBLICA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2823-96**

(22) Přihlášeno: **14. 09. 94**

(30) Právo přednosti:
15. 09. 93 US 93/122251

(40) Zveřejněno: **14. 01. 98**
(Věstník č. 1/98)

(47) Uděleno: **25. 11. 97**

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: **14. 01. 98**
(Věstník č. 1/98)

(86) PCT číslo: **PCT/US94/10389**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 95/07694**

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.⁶:

A 61 K 31/41
A 61 K 31/42
A 61 K 31/425
A 61 K 31/44
A 61 K 31/495
A 61 K 31/505

(73) Majitel patentu:

SANKYO COMPANY, LIMITED, Tokyo, JP;

(72) Původce vynálezu:

Olefsky Rerrod, Solano Beach, CA, US;

Antonucci Tammy, Mequon, WI, US;

Lockwood Dean, Ann Arbor, MI, US;

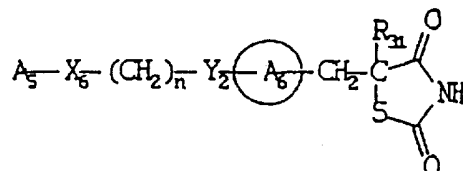
Norris Rebecca, Kewadin, MI, US;

(74) Zástupce:

PATENTSERVIS PRAHA a.s., Jivenská 1273,
Praha 4, 14021;

(54) Název vynálezu:

Použití thiazolidinových derivátů k výrobě přípravku k léčení zhoršené tolerance glukosy k zabránění nebo zpoždění nástupu diabetes mellitus nezávislé na inzulinu



(IX),

(57) Anotace:

Používají se deriváty obecného vzorce IX, v němž **A₅** značí aromatickou heterocyklickou skupinu se 4 až 7 atomy a 1 až 4 heteroatomy O, S a N, která je popřípadě substituovaná,

A₆ značí benzenový kruh s až 4 substituenty zahrnujícími halogen, alkyl s 1 až 12 atomy uhlíku, fenyl, alkoxy s 1 až 12 atomy uhlíku, hydroxyl, aminoskupinu, nitroskupinu a karboxyskupinu,

X₅ značí O, S nebo NR₃₂, kde R₃₂ značí vodík; alkyl s 1 až 12 atomy uhlíku; aralkyl, v němž alkyl je s 1 až 6 atomy uhlíku a aryl je fenyl nebo naftyl, popřípadě substituovaný,

Y₂ značí O nebo S,

R₃₁ značí vodík; alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku; aralkyl, v němž alkyl má 1 až 6 atomů uhlíku a aryl je fenyl nebo naftyl, popřípadě substituovaný, a

n je celé číslo 2 až 6, nebo jejich tautomerní formy a/nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli a/nebo jejich farmaceuticky přijatelné solváty.

CZ 283 208 B6

Použití thiazolidinových derivátů k výrobě přípravku k léčení zhoršené tolerance glukózy k zabránění nebo zpoždění nástupu diabetes mellitus nezávislé na inzulinu

5 Oblast techniky

Vynález se týká použití thiazolidinových derivátů k výrobě léčivého přípravku k léčení zhoršené tolerance glukózy pro zabránění nebo zpoždění nástupu diabetes mellitus nezávislé na inzulinu (NIDDM).

10

Dosavadní stav techniky

15 Diabetes (cukrovka) je jedna z převažujících světově rozšířených chronických chorob s významnou osobní a finanční zátěží pro pacienty a jejich rodiny, stejně jako pro společnost. Existují různé typy diabetes s různými etiologiemi a pathogenesemi. Například diabetes mellitus je poruchou metabolismu cukrů, která se vyznačuje hyperglykemií a glykosurií a která je důsledkem nepřiměřené produkce nebo nepřiměřeného využití inzulinu.

20 Diabetes mellitus se často vyvíjí u některých rizikových populací. Jednou takovou populací jsou jednotlivci se sníženou tolerancí glukózy (IGT). Snížená snášenlivost glukózy je stav mezi přímou diabetes mellitus nezávislou na inzulinu a normální snášenlivostí glukózy, při níž u zasažené osoby je postprandiální glukózová odpověď abnormální, podle vyhodnocení postprandiálního množství glukózy v plasmě po dvou h. Tato IGT populace postupuje k jisté formě diabetes mellitus, zvláště ke specifické diabetes mellitus nezávislé na inzulinu (NIDDM).

30 NIDDM, nebo jinak označovaná diabetes typu II, je formou diabetes mellitus, která se vyskytuje převážně u dospělých, u nichž je příslušná část produkce inzulinu dostupná pro použití, přesto ale existuje defekt v inzulinem zprostředkovaném využití a v metabolismu glukózy v periferních tkáních. Bylo ukázáno, že u některých lidí s diabetes genetická predispozice vede k mutaci genu (genů) kodujících inzulin a/nebo inzulinový receptor a/nebo inzulinem zprostředkovaný signální transduktivní faktor (faktory), což má za důsledek neefektivní inzulin a/nebo inzulinem zprostředkované účinky, tedy zhoršení využití nebo metabolismu glukózy. Populace se zhoršenou tolerancí glukózy postupuje k NIDDM rychlostí 5 až 10 % případů za rok.

35

Nezdar léčení NIDDM může vést k úmrtnosti na kardiovaskulární choroby a k dalším diabetickým komplikacím včetně retinopatie, nefropatie a periferní neuropatie. Po mnoho let léčení NIDDM zahrnovalo program zacílený na snižování krevního cukru s kombinací diety a cvičení. Léčení NIDDM zahrnovalo také orální hypoglykemická činidla, jako jsou sulfonylmočoviny samotné nebo v kombinaci s inzulinovými injekcemi. Nedávno bylo ukázáno, že alfa-glukózidasové inhibitory, jako je akarbose, jsou účinné při snižování postprandiálního zvýšení glukózy v krvi (Lefevre a spol.: *Drugs* 44, 29 (1992)). V Evropě a Kanadě je jiným léčením používaným u obézních diabetiků metformin a biquanid.

45 V každém případě je potřebný způsob léčení populace, která má zhoršenou snášenlivost glukózy, aby se zabránilo nebo aby se zpozdil nástup NIDDM a aby se tím zmírnily příznaky, zlepšila se kvalita života, předešlo se akutním a dlouhotrvajícím komplikacím, snížila se úmrtnost a léčily se doprovázející poruchy těch, u nichž existuje riziko NIDDM. Způsoby použití objevených sloučenin pro léčení populace, která má zhoršenou snášenlivost glukózy, kterým se předchází nebo zpozdí nástup NIDDM, jak je zde popsáno, vyhovují těmto námitkám.

50

Jsou známy sloučeniny, které jsou užitečné pro praktické použití podle předloženého vynálezu, a způsoby výroby takových sloučenin. Některé z těchto sloučenin jsou popsány ve spisech WO 91/07170, WO 92/02520, WO 94/01433, WO 89/08651, jap. A2 69383/92, USA patentech

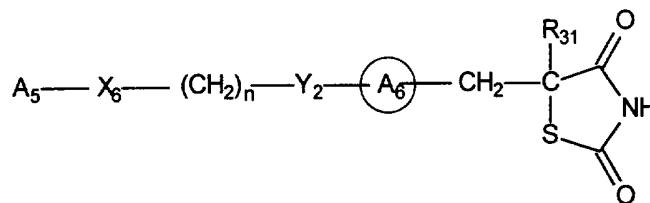
č. 4 287 200, 4 340 605, 4 438 141, č. 4 444 779, 4 461902, 4 572 912, 4 687 777, 4 703 052, číslo 4 725 610, 4 873 255, 4 897 393, 4 897 405, 4 918 091, číslo 4 948 900, 5 002 953, 5 061717, 5 120 754, 5 132 317, číslo 5 194 443, 5 223 522, 5 232 925 a % 260 445. Aktivní sloučeniny popsané v těchto publikacích jsou užitečné jako terapeutická činidla pro léčení diabetes, hyperglykemie, hypercholesterolemie a hyperlipidemie. Popis těchto publikací je zde zahrnut jako odkazy, zvláště vzhledem k aktivním sloučeninám v nich popsaných a způsobům jejich přípravy. Tyto sloučeniny jsou užitečné pro léčení zhoršené tolerance glukózy (IGI) pro zabránění nebo zpoždění nástupu NIDDM a komplikací z ní vyplývajících, podle předloženého vynálezu.

Ve shora uvedených odkazech neexistuje žádný popis použití sloučenin identifikovaných v předložené přihlášce pro léčení populace, která má zhoršenou snášenlivost glukózy, pro předcházení nebo zpoždění nástupu NIDDM a komplikací z ní pocházejících.

Uvedené nedostatky dosavadního stavu jsou z převážné části odstraněny u použití sloučenin podle vynálezu.

Podstata vynálezu

Předmětem vynálezu je použití thiazolidinových derivátů obecného vzorce IX



(IX),

v němž

A_5 značí aromatickou heterocyklickou skupinu mající 4 až 7 atomů v kruhu, z nichž 1 až 4 jsou heteroatomy vybrané ze skupiny zahrnující kyslík, síru a dusík, přičemž uvedená aromatická heterocyklická skupina je nesubstituovaná nebo je substituovaná 1 až 4 substituenty vybranými ze skupiny zahrnující

alkyl s 1 až 12 atomy uhlíku; alkoxy s 1 až 12 atomy uhlíku; fenylyl nebo naftyl, jež jsou nesubstituované nebo jsou substituované 1 až 5 substituenty vybranými ze skupiny zahrnující halogen, alkyl s 1 až 12 atomy uhlíku, fenylyl, alkoxy s 1 až 12 atomy uhlíku, hydroxyl, aminoskupinu, nitroskupinu a karboxyskupinu; a halogen; anebo kterékoliv 2 substituenty na přilehlých atomech uhlíku tvoří spolu s atomy uhlíku heterocyklického kruhu, k němuž jsou připojeny, benzenový kruh, který je nesubstituovaný nebo substituovaný 1 až 2 substituenty vybranými ze skupiny zahrnující halogen, alkyl s 1 až 12 atomy uhlíku a alkoxy s 1 až 12 atomy uhlíku,

A_6 značí benzenový kruh mající celkem až 4 substituenty vybraných ze skupiny zahrnující halogen, alkyl s 1 až 12 atomy uhlíku, fenylyl, alkoxy s 1 až 12 atomy uhlíku, hydroxyl, aminoskupinu, nitroskupinu a karboxyskupinu. X_6 značí O, S nebo NR_{32} , kde R_{32} značí vodík; alkyl s 1 až 12 atomy uhlíku; aralkyl, v němž alkyl je s 1 až 6 atomy uhlíku a aryl je fenylyl nebo naftyl, jež jsou nesubstituované nebo substituované 1 až 5 substituenty vybranými ze skupiny zahrnující halogen, alkyl s 1 až 12 atomy uhlíku, fenylyl, alkoxy s 1 až 12 atomy uhlíku, hydroxyl, aminoskupinu, nitroskupinu a karboxyskupinu; nebo fenylyl nebo naftyl, které jsou nesubstituované nebo substituované 1 až 5 substituenty vybranými ze

skupiny zahrnující halogen, alkyl s 1 až 12 atomy uhlíku, fenyl, alkoxy s 1 až 12 atomy uhlíku, hydroxyl, aminoskupinu, nitroskupinu a karboxyskupinu;

Y₂ značí O nebo S,

R₃₁ značí vodík; alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku; aralkyl, v němž alkyl má 1 až 6 atomů uhlíku a aryl je fenyl nebo naftyl, jež jsou nesubstituované nebo substituované 1 až 5 substituenty vybranými ze skupiny zahrnující halogen, alkyl s 1 až 12 atomy uhlíku, fenyl, alkoxy s 1 až 12 atomy uhlíku, hydroxyl, aminoskupinu, nitroskupinu a karboxyskupinu; nebo fenyl či naftyl, který je nesubstituovaný nebo substituovaný 1 až 5 substituenty vybranými ze skupiny zahrnující halogen, alkyl s 1 až 12 atomy uhlíku, fenyl, alkoxy s 1 až 12 atomy uhlíku, hydroxyl, aminoskupinu, nitroskupinu a karboxyskupinu; a

n je celé číslo 2 až 6, nebo jejich tautomerní formy a/nebo jejich farmaceuticky přijatelných solí a/nebo jejich farmaceuticky přijatelných solvátů k výrobě přípravků pro léčení zhoršené tolerance glukózy k zabránění nebo zpoždění nástupu diabetes mellitus nezávislé na inzulinu.

Zvláště výhodné je k tomuto účelu používat podle vynálezu 5-[4-[2-[N-methyl-N-(2-pyridyl)-amino]ethoxy]benzyl]thiazolidin-2,4-dion.

Vynález poskytuje sloučeniny k léčení zhoršené snášenlivosti glukózy, čímž se předchází nebo zpozdíje nástup NIDDM. Jestliže je možné normalizovat zhoršenou snášenlivost glukózy, je pravděpodobné, že u takové populace bude progresse k NIDDM zpožděna nebo bude zabráněno vyvinutí NIDDM. Sloučeniny používané podle vynálezu snižují hladiny inzulinu při hladovění, zlepšují citlivost na inzulin a navrací snášenlivost glukózy u mnoho jednotlivců do normálních mezí. Poznatek, že osoby se zhoršenou tolerancí glukózy mají mnohem vyšší rychlost progresse k NIDDM než osoby s normální snášenlivostí glukózy, je popsán v Saad a spol.: *New Engl. J. Med* 319, 1500 (1988).

Pojem "komplikace NIDDM" tak, jak je zde uváděn, znamená kardiovaskulární komplikace nebo některé metabolické poruchy a poruchy krevního oběhu, které souvisejí s hyperglykemií, např. resistance na inzulin, hyperinzulinémie a/nebo hyperproinzulinémie, zpožděné uvolňování inzulinu, dislipidemie, retinopatie, periferní neuropatie, nefropatie a hypertenze.

Mezi farmaceuticky přijatelné adiční sole sloučenin s kyselinou používané podle vynálezu patří soli odvozené od netoxických anorganických kyselin, jako je kyselina chlorovodíková, dusičná, orthofosforečná, sírová, bromovodíková, jodovodíková, fluorovodíková, fosforečná a podobné, a také soli odvozené od netoxických organických kyselin, jako jsou alifatické mono- a di-karboxylové kyseliny, fenylovou skupinou substituované alkanové kyseliny, hydroxyalkanové kyseliny, alkandiové kyseliny, aromatické kyseliny, alifatické a aromatické sulfonové kyseliny atd. Mezi tyto kyseliny patří síran, disíran, hydrogensíran, siřičitan, bisulfid, dusičnan, fosforečnan, monohydrogenfosforečnan, dihydrogenfosforečnan, metafosforečnan, difosforečnan, chlorid, bromid, jodid, acetát, trifluoracetát, propionát, kaprylát, isobutyrylát, oxalát, malonát, sukcinát, suberát, sebakát, fumarát, maleinát, mandelát, benzoát, chlorbenzoát, methylbenzoát, dinitrobenzoát, ftalát, benzensulfonát, toluensulfonát, fenylacetát, citrát, laktát, maleinát, vínan, methansulfonát a podobné. Patří sem také soli aminokyselin, jako je arginát a podobné a glukonát, galakturonát a N-methylglukamin (viz například Berge S. M. a spol.: "Pharmaceutical Salts", *Journal of Pharmaceutical Science* 66, 1 (1977)).

Adiční soli bazických sloučenin s kyselinami se připravují tak, že se volná báze uvede do kontaktu s dostatečným množstvím žádané kyseliny. Konvenčním způsobem se vyrobí sůl. Volná báze se může regenerovat uvedením soli do kontaktu s bází a izolováním volné báze konvenčním

způsobem nebo jak shora uvedeno. Volná báze se od příslušných solí poněkud odlišuje fyzikálními vlastnostmi, jako je rozpustnost v polárních rozpouštědlech, ale jinak jsou tyto soli pro účely předloženého vynálezu ekvivalentní s příslušnou volnou bází.

5 Farmaceuticky přijatelné adiční soli s bázemi se vytvoří s kovy nebo aminy, jako jsou alkalické kovy a kovy alkalických zemin nebo organické aminy. Mezi příklady kovů používaných jako kationty patří sodík, draslík, hořčík, vápník a podobné. Mezi příklady vhodných aminů patří N, N'-dibenzylethylendiamin, chlorprokain, cholin, diethanolamin, dicyklohexylamin, ethylen-
10 diamin. N-methylglukamin a prokain (viz např. Berge S. M. a spol.: "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science 66, 1 (1977)).

Adiční soli kyselých sloučenin s bázemi se připravují tak, že se volná kyselá forma uvede do kontaktu s dostatečným množstvím báze. Konvenčním způsobem se tak vyrobí sůl. Volná kyselá
15 forma se může regenerovat uvedením solí do kontaktu s kyselinou a izolováním volné kyseliny konvenčním způsobem nebo jak shora uvedeno. Volné kyselé formy se od příslušných solí poněkud odlišují některými fyzikálními vlastnostmi, jako je rozpustnost v polárních rozpouštědlech, ale jinak jsou soli pro účely předloženého vynálezu ekvivalentní s příslušnou volnou kyselinou.

20 Některé sloučeniny podle předloženého vynálezu mohou existovat v nesolvatovaných formách stejně jako v solvatovaných formách včetně hydratovaných forem. Obecně platí, že solvatované formy včetně hydratovaných forem jsou ekvivalentní s nesolvatovanými formami a jsou považovány za sloučeniny, které spadají do rozsahu tohoto vynálezu. Některé sloučeniny podle předloženého vynálezu mají jedno nebo více chirálních center a každé centrum může existovat
25 v různých konfiguracích. Tyto sloučeniny mohou tedy tvořit stereoisomery. I když jsou všechny representovány omezeným počtem molekulárních vzorců, předložený vynález zahrnuje použití jak jednotlivých izolovaných isomerů tak směsí, včetně jejich racematů. Jestliže se používají stereospecifické syntetické způsoby nebo jestliže se při přípravě těchto sloučenin jako výchozí sloučeniny používají opticky aktivní sloučeniny, připravují se přímo jednotlivé isomery.
30 Na druhé straně, jestliže se připraví směs isomerů, jednotlivé isomery se mohou získat konvenčními technikami štěpení isomerů nebo se tato směs může použít jak taková bez dalšího dělení.

Thiazolidenová nebo oxazolidenová část těchto sloučenin může existovat ve formě tautomerních
35 isomerů.

Pro přípravu farmaceutických prostředků ze sloučenin podle předloženého vynálezu může být farmaceutickým nosičem buď pevná látka, nebo kapalina. Mezi pevné přípravky patří prášky,
40 tablety, pilulky, tobolky, oplatky, čípky a dispergovatelné granule. Pevným nosičem může být jedna nebo více látek, které mohou působit také jako ředidla, ochucovací činidla, vazebná činidla, ochranná činidla, činidla dezintegroující tabletu nebo materiál sloužící pro opouzdřování.

V prášcích je nosičem jemná rozemletá pevná látka, která je ve směsi s jemně rozemletou aktivní
45 složkou.

V tabletách je aktivní složka smíchána s nosičem, který má nutné vazebné vlastnosti ve vhodných poměrech a tato směs je uvedena do kompaktního stavu žádaného tvaru a velikosti.

50 Prášky a tablety s výhodou obsahují od 5 nebo 10 do 70 % hmotn. účinné sloučeniny. Mezi vhodné nosiče patří uhličitan hořečnatý, stearat hořečnatý, talek, cukr, laktosa, pektin, dextrin, škrob, želatina, tragakant, methylcelulóza, sodná sůl karboxymethylcelulózy, nízkotající vosk, kakaové máslo a podobné. Pojem "příprava" je míněn tak, že zahrnuje výrobu tobolky z aktivní sloučeniny a opouzdřovacího materiálu jako nosiče, při čemž v této tobolce je účinná sloučenina s nosičem nebo bez nosiče obklopena nosičem, který je tedy s ní v kontaktu. Podobně sem patří

i oplatky a pastilky. Tablety, prášky, tobolky, pilulky, oplatky a pastilky se mohou používat jako pevné dávkové formy vhodné pro orální podávání.

5 Při přípravě čípků se nízkotající vosk, jako je směs glyceridů mastných kyselin nebo kakaové máslo, nejdříve roztaví a mícháním se v něm homogenně disperguje účinná složka. Roztavená homogenní směs se pak vlije do vhodně vytvarovaných forem, nechá se ochladit a ztuhnout.

10 Mezi přípravky v kapalném stavu patří roztoky, suspenze a emulze, například vodný roztok nebo vodně-propylenglykolový roztok. Pro parenterální injekce se kapalně připravené přípravky mohou připravovat jako roztok ve vodně-polyethylenglykolovém roztoku.

Vodné roztoky vhodné pro orální podávání se mohou připravovat rozpuštěním účinné složky ve vodě a přidáním vhodných barviv, ochucovacích činidel, stabilizačních a zahušťovacích činidel.

15 Vodné suspenze vhodné pro orální používání se mohou vyrábět dispergováním jemně rozemleté aktivní složky ve vodě s viskozním materiálem, jako jsou přírodní nebo syntetické gummy, pryskyřice, methylcelulóza, sodná sůl karboxymethylcelulózy a jiná dobře známá suspenzační činidla.

20 Patří sem také přípravky v pevném stavu, o kterých se předpokládá, že se krátce před použitím pro orální podávání převedou na kapalně připravené. Mezi tyto kapalně připravené formy patří roztoky, suspenze a emulze. Tyto přípravky mohou vedle účinné složky obsahovat barviva, ochucovací činidla, stabilizátory, pufry, umělá a přírodní sladidla, dispergační činidla, zahušťovadla, solubilizující činidla a podobná.

25 Farmaceutický přípravek je s výhodou v jednotkové dávkové formě. V této formě je přípravek rozdělen na jednotlivé dávky obsahující příslušná množství účinné složky. Jednotková dávková forma může znamenat zabalený přípravek, balení obsahující diskrétní množství přípravku, jako jsou zabalené tablety, tobolky a prášky v lékovkách nebo ampulích. Jednotková dávková forma
30 může znamenat také tobolku, tabletu, oplatku nebo pastilku jako takové nebo může znamenat příslušný počet kterýchkoliv z těchto přípravků v zabalené formě.

Množství účinné složky v přípravku jednotkové dávky může být různé nebo upraveno na množství od 0,1 mg do 100 mg, s výhodou 0,5 mg až 100 mg, podle příslušné aplikace a aktivity
35 účinné složky. Přípravek může, jestliže je to žádoucí, obsahovat také sloučeninu terapeutická činidla.

40 U terapeutického použití při léčení rizikové populace, jako je populace se zhoršenou tolerancí glukózy, pro prevenci nebo zpoždění nástupu NIDDM a komplikací od ní pocházejících, sloučeniny používané ve farmaceutických způsobech podle tohoto vynálezu se podávají společně s farmaceuticky přijatelným nosičem v počáteční dávce 0,01 mg až 20 mg na kilogram denně. Výhodné rozmezí denní dávky je od 0,01 mg do 10 mg na kilogram. Dávkování se ovšem může měnit podle potřeb pacienta, podle příznaků stavu, který je léčen, a podle použité sloučeniny. Stanovení příslušné dávky pro příslušnou situaci je dáno zručností odborníka z oblasti techniky.
45 Léčení se obvykle začíná s menšími dávkami, které jsou menší než optimální dávka sloučeniny. Potom se po malých množstvích dávka zvyšuje až se dosáhne optimálního účinku za daných okolností. Z důvodu vhodnosti může být celková denní dávka rozdělena a podávána po částech během dne, jestliže je to žádoucí.

50 Sloučeniny obecného vzorce I až XIII jsou cennými činidly navracejícími jednotlivce do stavu tolerance glukózy a zabraňující nebo zpožďující nástup NIDDM. Následující ilustrace testování použitím výhodné sloučeniny troglitazonu ukazuje, že tyto sloučeniny mají popsanou aktivitu.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

5

V kontrolních, náhodně vybraných, s pevnou dávkou, paralelních skupin, s kontrolou placeba, pokusech na ambulantních pacientech byly účinky testované sloučeniny, (+)-5-[[4-[(3,4-dihydro-6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethyl-2H-1-benzopyran-2-yl)methoxy]fenyl]methyl]-2,4-thiazolidindionu (troglitazon), srovnávány s účinkem placeba na snášenlivost glukózy a na citlivost na inzulín. Pokus zhoršené snášenlivosti glukózy (IGT) zahrnoval dvoutýdenní testovací období a 12-týdenní období léčení. 56 pacientů bylo náhodně rozděleno pro léčení s placebem a pro léčení 400 mg troglitazonu denně. Před studiem medikace, po 6 týdnech a po 12 týdnech léčení byl prováděn orální test snášenlivosti glukózy (OGTT) a časté testy snášenlivosti glukózy intravenosních vzorků (FSIGTT) pro vyhodnocení snášenlivosti glukózy.

15

Pacienty, kteří byli zahrnuti do této studie, byli dospělí lidé v dobrém zdravotním stavu s IGT podle kritérií WHO, jak ukázal test OGTT (Harris M. I., Hadden W. C., Knowler W. C., Berrett P. H. : International Criteria for the Diagnosis of Diabetes and Impaired Glukose Tolerance. Diabetes Care 8(6), 562 (1985).). Většina pacientů byla příbuznými pacientů s NIDDM, pacienty s gestační diabetes mellitus, pacienty s abnormálním OGTT nebo pacienty s jinými indikátory rezistence na inzulín (onemocnění koronárních arterií, obezita, hypertriglyceridemie a hypertenze).

25

OGTT byl prováděn podle následujícího postupu: Test byl podáván ráno po 10 až 14-hodinovém hladovění. Během hladovění bylo možno konzumovat vodu, nikoliv kávu. Bylo potřeba, aby pacienti během testu zůstali sedět. Studie medikace byla vynechána ráno při testu a byla provedena při obědě.

30

Pro stanovení základní hodnoty bylo do zkumavky pro separaci séra odebráno 5 ml žilní krve.

Jako kapalným nápoj, který musel být zkonsumován do 5 minut, bylo orálně podáváno 1,75 g/kg tělesné hmotnosti až do 75 g glukózy.

35

Každých 30 minut až do 2 h, počínaje od konzumace glukózy, bylo do zkumavky pro separaci séra odebráno 5 ml žilní krve.

40

Každý vzorek krve byl nechán srazit po dobu 30 minut. Vzorky byly odstředovány, dokud se sraženina a sérum neoddělily dobře vytvořenou polymerovou bariérou. Sérum bylo z každého vzorku přeneseno, použitím nové pipety pro každý další vzorek, do lékovek z umělé hmoty a okamžitě necháno zmrznout. Jestliže se odstředování vzorků z nějakého důvodu zpozdilo, vzorky byly dány do mrazničky a odstředovány co nejdříve.

45

Zmrazené vzorky byly zkoumány na orální snášenlivost glukózy podle diagnostických kritérií WHO.

Diagnostická kritéria WHO

50

glukóza v seru mg/dl (mmol/l)	normální	IGT	diabetes
hladovění	<140 (<7,8)	<140 (<7,8)	≥140 (≥7,8)
2 h	<140 (<7,8)	140-199 (7,8-11,1)	≥200 (≥11,1)

Protokol 1

Účinky léčení

5	testování, sloučenina A	2 h, glukóza (mg/dl)		hladovění,	inzulin (mj/ml)
		počátek	6 týdnů	počátek	6 týdnů
	1	167,00	81,00	14,40	2,00
	2	143,00	146,00	9,10	25,70
	3	143,00	106,00	4,00	6,20
10	4	167,00	85,00	12,70	11,30
	5	166,00	113,00	13,20	13,30
	6	158,00	101,00	20,00	11,30
	7	148,00	81,00	8,30	2,00
	8	166,00	172,00	21,80	9,30
15	9	187,00	158,00	22,50	12,20
	10	147,00	98,00	12,00	7,70
placebo					
	1	182,00	155,00	20,70	17,20
20	2	154,00	125,00	10,30	10,90
	3	145,00	155,00	12,30	12,10
	4	160,00	133,00	25,90	11,60
	5	184,00	177,00	27,70	20,20
	6	160,00	193,00	23,90	50,30
25	7	144,00	145,00	5,50	8,60
	8	148,00	132,00	15,40	12,20
	9	181,00	229,00	18,10	27,70
	10	170,00	141,00	19,80	13,50

30

Výsledky OGTT ukazují, že léčení testovanou sloučeninou odpovídá snížení hladin inzulínu při hladovění a návratu snášenlivosti glukózy do normálních mezí u přibližně 70 % subjektů. S výjimkou jedné odpovědi na placebo, léčení placebem významně neměnilo profily inzulínu při hladovění a snášenlivosti glukózy.

35

Protokol 1

Souhrn OGTT glukózy (mg/dl)

40	léčení	h	testování (n=38)	6 týdnů (n=37)	12 týdnů (n=37)
	slouč.A	0	105	88	95
		0,5	173	153	157
		1,0	185	151	162
		1,5	170	145	152
		2,0	160	123	131
45	placebo	0	102	100	99
		0,5	169	164	163
		1,0	184	191	186
		1,5	176	181	176
50		2,0	162	155	150

Tyto výsledky ukazují, že průměrná hodnota 2h glukózy při OGTT se vrací k normálnímu rozmezí u pacientů léčených 6 týdnů a 12 týdnů testovanou sloučeninou A při srovnání s placebo, které nevykazuje žádnou významnou změnu průměrné hodnoty u 2h glukózy.

5

Protokol 1

Konverze po 6 týdnech léčení od IGGT k normálu podle klasifikace WHO

léčení	IGT při testování	navráceno k normálu
sloučenina A	18	12 (67 %)
placebo	19	7 (37 %)

15

Tyto výsledky ukazují, že při analýze od pacienta k pacientovi se významně více osob klasifikovaných IGT vrací k normální snášenlivosti glukózy po léčení testovanou sloučeninou A (67 %) než u placebo (37 %).

20

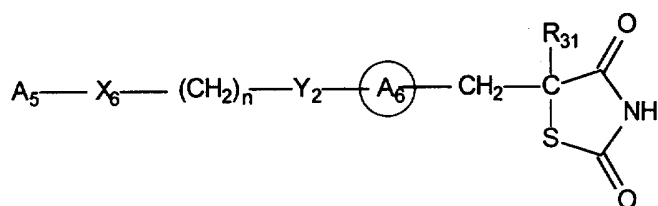
Předložený vynález může být prováděn v jiných specifických formách, aniž by se tyto odchýlily od ducha nebo podstatných vlastností vynálezu. Popsaná provedení jsou ve všech směrech považována pouze za ilustrativní a nikoliv omezující. Rozsah vynálezu je tedy dán připojenými nároky spíše než předcházejícím popisem. Všechny změny, které jsou v rozsahu ekvivalence nároků, jsou považovány za zahrnuté do rozsahu tohoto vynálezu.

25

PATENTOVÉ NÁROKY

30

1. Použití thiazolidinových derivátů obecného vzorce IX



35

(IX),

v němž

A_5 značí aromatickou heterocyklickou skupinu mající 4 až 7 atomů v kruhu, z nichž 1 až 4 jsou heteroatomy vybrané ze skupiny zahrnující kyslík, síru a dusík, přičemž uvedená aromatická heterocyklická skupina je nesubstituovaná nebo je substituovaná 1 až 4 substituenty vybranými ze skupiny zahrnující

alkyl s 1 až 12 atomy uhlíku; alkoxy s 1 až 12 atomy uhlíku; fenylyl nebo naftyl, jež jsou nesubstituované nebo jsou substituované 1 až 5 substituenty vybranými ze skupiny zahrnující halogen, alkyl s 1 až 12 atomy uhlíku, fenylyl, alkoxy s 1 až 12 atomy uhlíku, hydroxyl, aminoskupinu, nitroskupinu a karboxyskupinu; a halogen; anebo kterékoliv 2 substituenty na přilehlých atomech uhlíku tvoří spolu s atomy uhlíku heterocyklického

kruhu, k němuž jsou připojeny, benzenový kruh, který je nesubstituovaný nebo substituovaný 1 až 2 substituenty vybranými ze skupiny zahrnující halogen, alkyl s 1 až 12 atomy uhlíku a alkoxy s 1 až 12 atomy uhlíku,

5 A₆ značí benzenový kruh mající celkem až 4 substituenty vybraných ze skupiny zahrnující halogen, alkyl s 1 až 12 atomy uhlíku, fenyl, alkoxy s 1 až 12 atomy uhlíku, hydroxyl, aminoskupinu, nitroskupinu a karboxyskupinu.

10 X₆ značí O, S nebo NR₃₂, kde R₃₂ značí vodík; alkyl s 1 až 12 atomy uhlíku; aralkyl, v němž alkyl je s 1 až 6 atomy uhlíku a aryl je fenyl nebo naftyl, jež jsou nesubstituované nebo substituované 1 až 5 substituenty vybranými ze skupiny zahrnující halogen, alkyl s 1 až 12 atomy uhlíku, fenyl, alkoxy s 1 až 12 atomy uhlíku, hydroxyl, aminoskupinu, nitroskupinu a karboxyskupinu; nebo fenyl nebo naftyl, které jsou nesubstituované nebo substituované 1 až 5 substituenty vybranými ze skupiny zahrnující halogen, alkyl s 1 až 12 atomy uhlíku, fenyl, alkoxy s 1 až 12 atomy uhlíku, hydroxyl, aminoskupinu, nitroskupinu a karboxyskupinu;

Y₂ značí O nebo S,

20 R₃₁ značí vodík; alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku; aralkyl, v němž alkyl má 1 až 6 atomů uhlíku a aryl je fenyl nebo naftyl, jež jsou nesubstituované nebo substituované 1 až 5 substituenty vybranými ze skupiny zahrnující halogen, alkyl s 1 až 12 atomy uhlíku, fenyl, alkoxy s 1 až 12 atomy uhlíku, hydroxyl, aminoskupinu, nitroskupinu a karboxyskupinu; nebo fenyl či naftyl, který je nesubstituovaný nebo substituovaný 1 až 5 substituenty vybranými ze skupiny zahrnující halogen, alkyl s 1 až 12 atomy uhlíku, fenyl, alkoxy s 1 až 12 atomy uhlíku, hydroxyl, aminoskupinu, nitroskupinu a karboxyskupinu; a

30 n je celé číslo 2 až 6, nebo jejich tautomerní formy a/nebo jejich farmaceuticky přijatelných solí a/nebo jejich farmaceuticky přijatelných solvátů k výrobě přípravků pro léčení zhoršené tolerance glukózy k zabránění nebo zpoždění nástupu diabetes mellitus nezávislé na inzulínu.

35 2. Použití 5-[4-[2-[N-methyl-N-(2-pyridyl)amino]ethoxy]benzyl]thiazolidin-2,4-dionu podle nároku 1 k výrobě přípravků pro léčení zhoršené tolerance glukózy k zabránění nebo zpoždění nástupu diabetes mellitus nezávislé na inzulínu.

40

Konec dokumentu
