



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **74842** (13) **C2**
(51) **МПК (2006)**
C07D 417/12 (2006.01)
A61K 31/44
A61P 3/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) НАТРІЄВА СІЛЬ 5-[4-[2-(N-МЕТИЛ-N-(2-ПІРИДИЛ)АМІНО)ЕТОКСИ]БЕНЗИЛ]ТІАЗОЛІДИН-2,4-ДІОНУ ТА ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ (ВАРІАНТИ)

1

(21) 2003032737
(22) 28.09.2001
(24) 15.02.2006
(86) PCT/GB01/04334, 28.09.2001
(31) 0023971.5
(32) 29.09.2000
(33) GB
(46) 15.02.2006, Бюл. № 2, 2006 р.
(72) Крейг Ендрю Саймон, GB, Міллан Майкл Джон, AU
(73) СМІТКЛАЙН БІЧАМ П.Л.С., GB
(56) WO, A, 94/05659, 17.03.1994
EP, A, 0 306 228, 08.03.1989
WO, A, 01/44240, 21.06.2001
WO, 01/68646, 20.09.2001
(57) 1. Сполука, що являє собою натрієву сіль 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-піридил)аміно)етокси]бензил]тіазолідин-2,4-діону або її фармацевтично прийнятний сольват, яка **відрізняється** тим, що натрієва сіль є негігроскопічною.
2. Сполука за п.1, яка **відрізняється** тим, що має одну або декілька характеристик:
(i) інфрачервоний спектр по суті відповідно до фігури 1;
(ii) спектр комбінаційного розсіювання по суті відповідно до фігури 2;
(iii) порошкову рентгенограму (XRPD) по суті відповідно до таблиці 1 або фігури 3;
(iv) спектр ЯМР ¹³C у твердій фазі по суті відповідно до фігури 4 і
(v) температуру плавлення в діапазоні від 245 до 250 °C.
3. Сполука за будь-яким з пп.1 або 2 у твердій лікарській формі.
4. Сполука за будь-яким з пп.1-3 в сипкій подрібненій формі.
5. Фармацевтична композиція, що містить натрієву сіль 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-піридил)аміно)етокси]бензил]тіазолідин-2,4-діону (натрієву сіль) або її фармацевтично прийнятний сольват за п.1 та її фармацевтично прийнятний носій, де натрієва сіль наявна в кількості, що забезпечує до 12мг 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-піридил)аміно)етокси]бензил] тіазолідин-2,4-діону.

2

6. Фармацевтична композиція за п.5, яка містить натрієву сіль або її фармацевтично прийнятний сольват у кількості, що забезпечує 1, 2, 4, 8 або 12мг 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-піридил)аміно)етокси]бензил]тіазолідин-2,4-діону.
7. Фармацевтична композиція за п.5, яка містить натрієву сіль або її фармацевтично прийнятний сольват у кількості, що забезпечує 2мг 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-піридил)аміно)етокси]бензил]тіазолідин-2,4-діону.
8. Фармацевтична композиція за п.5, яка містить натрієву сіль або її фармацевтично прийнятний сольват у кількості, що забезпечує 4 мг 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-піридил)аміно)етокси]бензил]тіазолідин-2,4-діону.
9. Фармацевтична композиція за п.5, яка містить натрієву сіль або її фармацевтично прийнятний сольват у кількості, що забезпечує 8мг 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-піридил)аміно)етокси]бензил]тіазолідин-2,4-діону.
10. Фармацевтична композиція, яка містить натрієву сіль 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-піридил)аміно)етокси]бензил]тіазолідин-2,4-діону або її фармацевтично прийнятний сольват за п.1 у поєднанні з одним або декількома антидіабетичними засобами і, за необхідності, її фармацевтично прийнятний носій, яка **відрізняється** тим, що натрієва сіль наявна в кількості, що забезпечує до 12мг 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-піридил)аміно)етокси]бензил]тіазолідин-2,4-діону.
11. Сполука, що являє собою натрієву сіль 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-піридил)аміно)етокси]бензил]тіазолідин-2,4-діону або її фармацевтично прийнятний сольват за п.1, для застосування як активної речовини при виготовленні терапевтичного засобу, в якому вона наявна в кількості, що забезпечує до 12 мг 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-піридил)аміно)етокси]бензил]тіазолідин-2,4-діону.
12. Застосування натрієвої солі 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-піридил)аміно)етокси]бензил]тіазолідин-2,4-діону за п.1 або її сольвату для виготовлення лікарського засобу для лікування та/або профілактики цукрового діабету, пов'язаних із цукровим діабетом станів та їхніх ускладнень, яке **відрізняється**

C2 (13)**74842** (11)**UA** (19)

няється тим, що натрієва сіль наявна в засобі в кількості, що забезпечує до 12 мг 5-[4-[2-(N-

метил-N-(2-піридил)аміно)етокси]бензил]тіазолідин-2,4-діону.

Даний винахід стосується нового фармацевтичного препарату, способу одержання фармацевтичного препарату й застосування фармацевтичного препарату в медицині.

[Європейська заявка на патент, номер публікації 0 306 228], стосується певних похідних тіазолідиндіону, які, як описується, мають гіпоглікемічну й гіполіпідемічну активність. Сполука прикладу 30 EP 0 306 228 являє собою 5-[4-[2-N-метил-N-(2-піридил)аміно)етокси]бензил]тіазолідин-2,4-діон (далі названа "сполука (I)").

[Міжнародна заявка на патент, номер публікації WO 94/05659], описує певні солі сполук EP 0 306 228. Кращою сіллю [WO 94/05659] є сіль малеїнової кислоти.

Несподівано було виявлено, що сполука I утворює нову натрієву сіль (далі названу "натрієвою сіллю").

Нова натрієва сіль є стабільним кристалічним матеріалом із високою температурою плавлення, тому підходить для масового виробництва й обігу. Натрієва сіль підходить для великомасштабної фармацевтичної переробки, особливо при способі виготовлення, що потребує або приводить до виділення тепла, наприклад, при подрібнюванні, сушінні у псевдозрідженому прошарку, сушінні розпиленням, переробці гарячого розплаву й стерилізації в автоклаві. Нову сіль можна одержати ефективним, економічним і відтворюваним способом, що особливо підходить для великомасштабного виробництва. Крім того, нова натрієва сіль є негігроскопічною й виявляє гарну стабільність у твердому стані, особливо в умовах вологості.

Нова натрієва сіль також має корисні фармацевтичні властивості і, зокрема, виявлено, що вона є корисною для лікування і/або профілактики цукрового діабету, станів, пов'язаних із цукровим діабетом, і деяких їхніх ускладнень.

Відповідно, даний винахід пропонує натрієву сіль 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-піридил)аміно)етокси]бензил]тіазолідин-2,4-діону, особливо негігроскопічну натрієву сіль або її сольват.

В одному сприятливому аспекті натрієва сіль дає інфрачервоний спектр по суті відповідно до Фіг.1.

В одному аспекті натрієва сіль дає спектр комбінаційного розсіювання по суті відповідно до Фіг.2.

В одному аспекті натрієва сіль дає порошкову рентгенограму (XRPD) по суті відповідно до таблиці 1 або Фіг.3.

В одному аспекті натрієва сіль дає спектр ЯМР ^{13}C у твердій фазі по суті відповідно до Фіг.4.

У кращому аспекті винахід пропонує натрієву сіль 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-піридил)аміно)етокси]бензил]тіазолідин-2,4-діону, або її сольват, що характеризується тим, що вона дає:

(i) інфрачервоний спектр по суті відповідно до Фіг.1; i

(ii) спектр комбінаційного розсіювання по суті відповідно до Фіг.2; i

(iii) порошкову рентгенограму (XRPD) по суті відповідно до таблиці 1 або Фіг.3; i

(iv) спектр ЯМР ^{13}C у твердій фазі по суті відповідно до Фіг.4.

Натрієва сіль має температуру плавлення в діапазоні від 245 до 250°C, як-от від 246 до 249°C, наприклад 246 або 249°C.

Даний винахід охоплює натрієву сіль або її сольват, виділені в чистій формі або змішані з іншими матеріалами. Таким чином, в одному аспекті пропонується натрієва сіль або її сольват у виділеній формі.

В подальшому аспекті пропонується натрієва сіль або її сольват в очищеній формі.

У ще одному подальшому аспекті пропонується натрієва сіль або її сольват у кристалічній формі.

Крім того, винахід пропонує натрієву сіль або її сольват у твердій фармацевтично прийнятній формі, як-от тверда лікарська форма, особливо коли вона адаптована для орального введення.

Більше того, винахід також пропонує натрієву сіль або її сольват у фармацевтично прийнятній формі, особливо в сипкій формі, причому така форма особливо придатна для фармацевтичної переробки, особливо в способах одержання, що потребують тепла або виділяють тепло, наприклад, при подрібнюванні; наприклад при тепловому сушінні, особливо при сушінні в псевдозрідженому прошарку або розпилювальному сушінні; наприклад, при переробці гарячого розплаву; наприклад, при стерилізації теплом, як-от обробка в автоклаві.

Крім того, винахід також пропонує натрієву сіль або її сольват у фармацевтично прийнятній формі, особливо в сипкій формі й особливо у формі, яка переробляється у способі одержання, що потребує або приводить до виділення тепла, наприклад, у подрібненій формі; наприклад, у формі, підданій тепловому сушінню, особливо в формі, висушеній у псевдозрідженому прошарку, або формі, підданій розпилювальному сушінню; наприклад, у формі, переробленій у гарячому розплаві; наприклад у формі, підданій стерилізації теплом, як-от обробка в автоклаві.

Як показано вище, натрієва сіль за винаходом негігроскопічна. Далі винахід включає негігроскопічні або мало гігроскопічні фармацевтично

прийнятні сольвати, включаючи гідрати, натрієвої солі.

Даний винахід також пропонує спосіб одержання натрієвої солі або її сольвату, який характеризується тим, що 5-[4-[2-N-метил-N-(2-піридил) аміно]етокси]бензил]тіазолідин-2,4-діон (сполука (I)) або його сіль, переважно диспергований або розчинений у придатному розчиннику, реагує із джерелом іона натрію і потім, якщо потрібно, одержують сольват отриманої в результаті натрієвої солі; і натрієву сіль або її сольват виділяють.

Придатним розчинником для реакції є алканол, наприклад пропан-2-ол, або ефір, як-от тетрагідрофуран, вуглеводень, як-от толуол, кетон, як-от ацетон, складний ефір, як-от етилацетат, нітрil, як-от ацетонітрil, або галогенований вуглеводень, як-от дихлорметан, або вода; або їхня суміш.

Придатним джерелом іона натрію є гідроксид натрію. Гідроксид натрію переважно додають у вигляді твердої речовини або в розчині, наприклад у воді або в нижчому спирті, як-от метанол, етанол, або пропан-2-ол, або суміші розчинників.

Концентрація сполуки (I) переважно має значення в діапазоні від 2 до 25% маса/об'єм, більш переважно, в діапазоні від 5 до 20%. Концентрація розчинів гідроксиду натрію переважно має значення в діапазоні від 2 до 111% маса/об'єм.

Реакцію звичайно здійснюють при температурі навколишнього середовища або при підвищеній температурі, наприклад, при 50-60°C або при температурі кипіння розчинника, хоча може бути використана будь-яка температура, що дає необхідний продукт.

Сольвати натрієвої солі, як-от гідрати, одержують згідно з традиційними процедурами.

Виділення необхідної сполуки в основному включає кристалізацію з придатного розчинника, зручніше з реакційного розчинника, звичайно супроводжувану охолодженням. Наприклад, натрієва сіль може бути кристалізована зі спирту, як-от пропан-2-ол, ефіру, як-от тетрагідрофуран, або води, або їхньої суміші. Підвищений вихід солі можна одержати шляхом випарювання частини або всього розчинника або шляхом кристалізації при підвищеній температурі, з наступним контролем охолодженням, за необхідністю постадійно. Для поліпшення відтворюваності одержуваного продукту можна використовувати ретельний контроль температури осадження і кристалізації.

Кристалізацію також можна ініціювати шляхом внесення приманки кристалів натрієвої солі або її сольвату, але це не є істотним.

Сполуку (I) готують відповідно до відомих процедур, як-от процедури, описані [в EP 0 306 228 і WO 94/05659]. Описи [EP 0 306 228 і WO 94/05659] включені у вигляді посилань.

Гідроксид натрію є комерційно доступною сполукою.

Використовуваний термін " T_{onset} " звичайно визначають методом Диференціальної Сканоючої Калориметрії, і він має значення, звичайно зрозуміле фахівцям, як, наприклад, викладено у виданні "Pharmaceutical Thermal Analysis,

Techniques and Applications", Ford and Timmins, 1989, як "Температура, що відноситься до перетинання передперехідної базової лінії з екстрапольованим переднім фронтом переходу".

Використовуваний у описі термін "профілактика станів, пов'язаних із цукровим діабетом" включає лікування станів, таких як резистентність до інсуліну, погіршена толерантність до глюкози, гіперінсулінемія й обумовлений вагітністю діабет.

Використовувані тут терміни, що стосуються гігроскопічності, використовуються відповідно до відомих критеріїв, викладених [у роботі J.C. Callahan et al., Drug Development and Industrial Pharmacy, 1982, 8 (3), 355-69], яка класифікує гігроскопічність стосовно % збільшення ваги тестованої сполуки за контрольованих умов температури і вологості (25°C і 75% відносної вологості), коли тестованій сполуці дають досягти приблизно постійної ваги: використовується така класифікація:

% Збільшення ваги	Класифікація
<2%	негігроскопічна
2-10%	мало гігроскопічна
10-20%	помірно гігроскопічна
>20%	дуже гігроскопічна

Щоб уникнути сумнівів, використовувані тут терміни "негігроскопічна", "мало гігроскопічна", "помірно гігроскопічна" й "дуже гігроскопічна" варто визначати відповідно до вищевказаних критеріїв.

Крім того, термін "мало гігроскопічна" може, зокрема, означати сполуку, що показує % збільшення ваги при вищевказаних критеріях, який дорівнює будь-якому значенню з діапазону 2-9%, 2-8%, 2-7%, 2-6%, 2-5%, 2-4% і 2-3%.

Використовуваний тут термін "фармацевтично прийнятний" охоплює сполуки, композиції та інгредієнти для використання з метою лікування людей і у ветеринарії: наприклад, термін "фармацевтично прийнятна сіль" охоплює ветеринарно прийнятну сіль.

"Цукровий діабет" переважно означає цукровий діабет типу II.

Стани, пов'язані з діабетом, включають гіперглікемію, резистентність до інсуліну й ожиріння. Далі стани, пов'язані з діабетом, включають підвищений кров'яний тиск, серцево-судинні захворювання, особливо атеросклероз, деякі розлади харчування, зокрема регулювання апетиту і прийому їжі пацієнтів, що страждають на розлади, пов'язані з недоїданням, як-от нервова анорексія, і розлади, пов'язані з переїданням, як-от ожиріння й анорексія булімія. Додаткові стани, пов'язані з діабетом, включають синдром полікістозу яєчників і викликану стероїдами резистентність до інсуліну.

Охоплювані тут ускладнення станів, пов'язаних з цукровим діабетом, включають ниркову хворобу, особливо ниркову хворобу, пов'язану з розвитком діабету типу II, включаючи обумовлену діабетом нефропатію, гломерулонефрит, гломерулосклероз, нефротичний синдром, гіпертензивний нефросклероз і ниркову хворобу останньої стадії.

Як згадано вище, сполука за винаходом має корисні терапевтичні властивості. Відповідно,

даний винахід пропонує її натрієву сіль для використання в якості активної терапевтичної речовини.

Більш конкретно, даний винахід пропонує натрієву сіль для використання при лікуванні та/або профілактиці цукрового діабету, станів, пов'язаних із цукровим діабетом, і певних їхніх ускладнень.

Натрієву сіль можна вводити *per se* або, переважно, у вигляді фармацевтичної композиції, що також включає фармацевтично прийнятний носій. Придатні способи складання рецептури натрієвої солі звичайно є ідентичними до описаних для сполуки (I) у вищевказаних публікаціях.

Крім того, даний винахід також пропонує фармацевтичну композицію, що включає натрієву сіль та її фармацевтично прийнятний носій.

Натрієву сіль звичайно вводять у вигляді стандартної лікарської форми.

Активну сполуку можна вводити будь-яким придатним способом, але звичайно оральним або парентеральним способом. Для такого використання звичайно сполука буде застосовуватися в формі фармацевтичної композиції у поєднанні з фармацевтичним носієм, розріджувачем і/або наповнювачем, хоча конкретна форма композиції, певно, буде залежати від способу введення.

Композиції готують змішуванням і, відповідно, адаптують для орального, парентерального або місцевого введення й, по суті, вони можуть перебувати у формі таблеток, капсул, оральних рідких препаратів, порошків, гранул, коржів, пастилок, розчинюваних порошків, розчинів або суспензій для ін'єкцій і вливань, супозиторіїв та лікарських форм для трансдермального введення. Кращими є композиції, що вводяться орально, зокрема формовані оральні композиції, оскільки вони зручніші для загального використання.

Таблетки й капсули для орального введення звичайно представлені у вигляді стандартної дози і містять традиційні наповнювачі, як-от зв'язувальні речовини, наповнювачі, розріджувачі, таблетувальні засоби, змашувальні речовини, дезінтегратори, барвники, коригенти і зволожуючі речовини. Таблетки можуть бути покриті оболонкою відомими з рівня техніки методами.

Придатні для використання наповнювачі включають целюлозу, маніт, лактозу та інші подібні речовини. Придатні дезінтегратори включають крохмаль, полівінілпіролідон і похідні крохмалю, як-от натрійгліколят крохмалю. Придатні змашувальні речовини включають, наприклад, стеарат магнію. Придатні фармацевтично прийнятні зволожуючі речовини включають лаурилсульфат натрію.

Тверді оральні композиції можна приготувати традиційними методами змішування, наповнення, таблетування або аналогічними. Для розподілу активної речовини по всьому об'єму композицій можна використовувати повторювані операції змішування, застосовуючи значні кількості наповнювачів. Зазвичай такі операції є традиційними з рівня техніки.

Оральні рідкі препарати можуть бути в будь-якій формі, наприклад, являти собою водні або масляні суспензії, розчини, емульсії, сиропи або

еліксири, або можуть бути представлені у вигляді сухого продукту для розведення водою або іншим придатним розчинником перед використанням. Ці рідкі препарати можуть містити традиційні добавки, як-от суспендуючі речовини, наприклад сорбіт, сироп, метилцелюлоза, желатин, гідроксипропілцелюлоза, карбоксиметилцелюлоза, гель стеарату алюмінію або гідрогенізовані харчові жири, емульгатори, наприклад лецитин, моноолеат сорбітану або гуміарабік; неводні розчинники (які можуть включати харчові олії), наприклад мигдальна олія, фракціонована кокосова олія, оліїсті складні ефіри, як-от складні ефіри гліцерину, пропіленгліколю або етилового спирту; консерванти, наприклад, метил- або пропіл-п-гідроксibenзоат або сорбінова кислота і, якщо бажано, традиційні коригенти або барвники.

Для парентерального введення готують рідкі стандартні лікарські форми, що містять сполуку за даним винаходом і стерильний наповнювач. Сполука залежно від наповнювача й концентрації може бути або суспендованою або розчиненою. Парентеральні розчини звичайно готують розчиненням активної сполуки в наповнювачі й стерилізацією фільтрацією перед заповненням у придатну судину або ампулу, і герметизацією. Переважно, допоміжні лікарські засоби, як-от місцеві анестезуючі речовини, консерванти й буферні речовини, також розчиняють у розчиннику. Для збільшення стабільності композицію можна заморозити після заповнення судини, а воду видалити під вакуумом.

Парентеральні суспензії готують по суті таким же чином, за винятком того, що активну сполуку суспендують у розчиннику замість розчинення і стерилізують етиленоксидом перед суспендуванням у стерильному розчиннику. Переважно в композицію включають поверхнево-активну речовину або зволожуючу речовину для полегшення однорідного розподілу активної сполуки.

Згідно з традиційною практикою, композиції звичайно супроводжуватимуться письмовими або друкованими вказівками до використання при здійснюваному медичному лікуванні.

Далі даний винахід пропонує спосіб лікування та/або профілактики цукрового діабету, пов'язаних із цукровим діабетом станів та деяких їхніх ускладнень у людини або інших ссавців, що включає введення ефективної нетоксичної кількості натрієвої солі або її сольову людині або іншим ссавцям, які цього потребують.

Активний інгредієнт можна просто вводити у вигляді фармацевтичної композиції, визначеної вище, і в цьому полягає окремий аспект даного винаходу.

В подальшому аспекті даний винахід пропонує застосування натрієвої солі для виробництва лікарського засобу для лікування і/або профілактики цукрового діабету, станів, пов'язаних з цукровим діабетом, і деяких їхніх ускладнень.

Для лікування і/або профілактики цукрового діабету, станів, пов'язаних із цукровим діабетом, і деяких їхніх ускладнень, натрієва сіль або її сольват можуть бути взяті в таких кількостях, щоб забезпечити сполуку (I) у придатних дозах, як-от

описані [в EP 0 306 228, WO 94/05659 або WO 98/55122].

Композиції стандартної дози за винаходом включають натрієву сіль або її фармацевтично прийнятний сольват у кількості, що забезпечує до 12мг, включаючи 1-12мг, наприклад 2-12мг, сполуки (I), особливо 2-4мг, 4-8мг або 8-12мг сполуки (I), наприклад 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 або 12мг сполуки (I). Таким чином, зокрема, пропонується фармацевтична композиція, що включає натрієву сіль або її фармацевтично прийнятний сольват та її фармацевтично прийнятний носій, де натрієва сіль або її фармацевтично прийнятний сольват наявний у кількості, що забезпечує 1, 2, 4, 8, 12, від 4 до 8 або від 8 до 12мг сполуки (I); як-от 1мг сполуки (I); як-от 2мг сполуки (I); як-от 4мг сполуки (I); як-от 8мг сполуки (I); як-от 12мг сполуки (I).

Винахід також пропонує фармацевтичну композицію, що включає натрієву сіль або її фармацевтично прийнятний сольват у поєднанні з одним або декількома іншими антидіабетичними засобами, за необхідністю, фармацевтично прийнятним носієм.

Винахід також пропонує спосіб лікування і/або профілактики цукрового діабету, станів, пов'язаних із цукровим діабетом, і деяких їхніх ускладнень, у людей та інших ссавців, що включає введення ефективної нетоксичної кількості натрієвої солі або її фармацевтично прийнятного сольвату у поєднанні з одним або декількома іншими антидіабетичними засобами.

В подальшому аспекті даний винахід пропонує застосування натрієвої солі або її фармацевтично прийнятного сольвату в комбінації з одним або більше іншими антидіабетичними засобами для виробництва лікарського засобу для лікування і/або профілактики цукрового діабету, станів, пов'язаних із цукровим діабетом, і деяких їхніх ускладнень.

У вищезгаданих методах лікування введення натрієвої солі або її фармацевтично прийнятного сольвату та іншого антидіабетичного засобу або засобів включає спільне введення або послідовне введення активних засобів.

Відповідно, у вищевказаних композиціях, включаючи стандартні дози, або методах лікування натрієва сіль або її фармацевтично прийнятний сольват наявний у кількості, що забезпечує до 12мг, включаючи 1-12мг, наприклад 2-12мг сполуки (I), особливо 2-4мг, 4-8мг або 8-12мг сполуки (I), наприклад 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 або 12мг сполуки (I) або від 4 до 8 або від 8 до 12мг сполуки (I). Таким чином, наприклад, у вищевказаних композиціях, включаючи стандартні дози, або методах лікування натрієва сіль або її фармацевтично прийнятний сольват наявний у кількості, що забезпечує 1мг сполуки (I); натрієва сіль або її фармацевтично прийнятний сольват наявний у кількості, що забезпечує 2мг сполуки (I); натрієва сіль або її фармацевтично прийнятний сольват наявний у кількості, що забезпечує 3мг сполуки (I); натрієва сіль або її фармацевтично прийнятний сольват наявний у кількості, що забезпечує 4мг сполуки (I); натрієва сіль або її фармацевтично прийнятний сольват наявний у

кількості, що забезпечує 8мг сполуки (I).

Відповідно, інші антидіабетичні засоби вибрані з бігуанідів, сульфонілсечовин та інгібіторів альфа глюкозидази. Іншим антидіабетичним засобом, відповідно, є бігуанід. Іншим антидіабетичним засобом, відповідно, є сульфонілсечовина. Іншим антидіабетичним засобом, відповідно, є інгібітор альфа глюкозидази. Придатними антидіабетичними засобами є засоби, заявлені [у WO 98/57649, WO 98/57634, WO 98/57635, WO 98/57636, WO 99/03477, WO99/03476].

Вміст вищевказаних публікацій включений у вигляді посилань.

Жодних несприятливих токсикологічних ефектів у вищезгаданих методах лікування для сполук за винаходом не спостерігалось.

Наступні приклади ілюструють винахід, але жодним чином його не обмежують.

Приклади

Приклад 1. 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-піридил)аміно)етокси]бензил]тіазолідин-2,4-діон, натрієва сіль

До перемішуваного розчину 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-піридил)аміно)етокси]бензил]тіазолідин-2,4-діону (3,0г) у тетрагідрофурани (ТГФ, 30мл) при 50°C додають розчин гідроксиду натрію (0,40г) у воді (5мл). Прозорий розчин охолоджують до 21°C протягом приблизно 1год. і розчинник випарюють під зниженим тиском, одержуючи натрієву сіль 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-піридил)аміно)етокси]бензил]тіазолідин-2,4-діону (3,2г) у вигляді кристалічної твердої речовини.

Приклад 2. 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-піридил)аміно)етокси]бензил]тіазолідин-2,4-діон, натрієва сіль

Перемішувану суспензію 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-піридил)аміно)етокси]бензил]тіазолідин-2,4-діону (3,0г) у пропан-2-олі (30мл) нагрівають до 60°C перед додаванням розчину гідроксиду натрію (0,40г) у воді (5мл).

Перемішувану суміш кип'ятять з оберненим холодильником, одержуючи прозорий розчин, а потім охолоджують до 21°C приблизно протягом 1 години. Твердий осад збирають фільтрацією, промивають пропан-2-олом (10мл) і сушать під вакуумом при 50°C протягом 2год., одержуючи натрієву сіль 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-піридил)аміно)етокси]бензил]тіазолідин-2,4-діону, (2,09г) у вигляді білої кристалічної твердої речовини.

Знайдено: C: 56,82, H: 4,73, N: 10,95; Вираховано: C: 56,97, H: 4,78, N: 11,08.

¹H-NMR (d₆-DMCO): Що узгоджується з натрієвою сіллю 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-піридил)аміно)етокси]бензил]тіазолідин-2,4-діону.

Приклад 3. 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-піридил)аміно)етокси]бензил]тіазолідин-2,4-діон, натрієва сіль

До перемішуваної суспензії 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-піридил)аміно)етокси]бензил]тіазолідин-2,4-діону (25,0г) у пропан-2-олі (250мл) при кип'ятінні з оберненим холодильником додають розчин гідроксиду натрію (3,36г) у воді (10мл). Перемішувану суміш кип'ятять з оберненим холодильником протягом 15 хвилин, а потім охолоджують до 21°C протягом приблизно 1год. Білий твердий

осад збирають фільтрацією, промивають пропан-2-олом (2×50мл) і сушать під вакуумом над пентоксидом фосфору протягом 16 годин, щоб одержати натрієву сіль 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-тридил)аміно)етокси]бензил]тіазолідин-2,4-діону (24,83г) у вигляді білої кристалічної твердої речовини.

Дані, що характеризують продукт Прикладу 2

Спектр інфрачервоного поглинання продукту, диспергованого в мінеральній олії, одержують із використанням ІЧ-спектрометру Nicolet 710 FT-IR з роздільною здатністю 2см^{-1} (Фіг.1). Дані відцифровують з інтервалом 1см^{-1} . Смути спостерігають при: 1664, 1595, 1566, 1547, 1504, 1462, 1423, 1325, 1271, 1238, 1198, 1179, 1152, 1059, 1008, 977, 928, 816, 784, 765, 741, 729, 721, 556, 520см^{-1} .

Інфрачервоний спектр твердого продукту реєструють із використанням спектрометра Perkin-Elmer Spectrum One з універсальної ATR приставкою. Смути спостерігають при: 3059, 3032, 3010, 2940, 2872, 1663, 1593, 1560, 1546, 1502, 1463, 1422, 1369, 1323, 1270, 1227, 1198, 1179, 1152, 1112, 1059, 1008, 977, 958, 926, 889, 837, 816, 783, 764, 741, 729, 720, 691, 681см^{-1} .

Спектр комбінаційного розсіювання (Фіг.2) вимірюють на зразку в ЯМР трубіці з використанням спектрометра комбінаційного розсіювання з Nicolet 960 E.S.P., із роздільною здатністю 4см^{-1} із збудженням лазером Nd: V04 (1064nm) із вихідною потужністю 400мВатт. Смути спостерігають при: 3060, 3011, 2942, 2914, 2872, 1686, 1674, 1608, 1595, 1583, 1558, 1464, 1450, 1433, 1425, 1413, 1387, 1317, 1276, 1232, 1210, 1180, 1097, 1054, 1009, 979, 924, 890, 848, 831, 785, 749, 682, 642, 625, 521, 484, 403, 338см^{-1} .

Порошкову рентгенограму продукту (Фіг.3) вимірюють із використанням таких умов одержання: Трубчастий анод: Cu, напруга генератора: 40кВ, струм генератора: 40мМ, початковий кут: $2,0^\circ 2\theta$, кінцевий кут: $35,0^\circ 2\theta$, розмір кроку: $0,02^\circ 2\theta$, час кроку: 2,5 секунд. Характеристичні XRPD кути й відносні інтенсивності записані в Таблиці 1.

Таблиця 1

Кут	Відносна інтенсивність
2-Тета°	%
3,3	50,7
6,6	22,8
9,9	100
12,2	0,6
15,3	4,5
16,5	22,9
16,9	11,8
17,3	8,1
18,4	16,9

18,8	9,3
19,9	67,5
20,4	4,7
20,9	5,7
21,0	5,9
22,0	2,2
23,0	37,6
24,1	5,7
25,1	6,4
25,7	22,2
26,5	3,9
27,4	6,6
28,5	5,5
29,4	4,2
30,0	18,6
30,7	13,6
31,4	7
31,6	5,6
33,0	33,9
34,3	6,9

Спектр ЯМР твердого тіла натрієвої солі (Фіг.4) вимірюють на приладі Bruker AMX360 при 90,55МГц: тверду речовину вміщували в 4мм цирконієвий MAS ротор із ковпачком Kel-F й обертанням ротора приблизно при 10кГц. Спектр ^{13}C MAS одержують шляхом крос-поляризації від Хартманн-Хан відповідних протонів (CP час контакту 3мс, час повтору 15мс) і розщеплення на протонах одержують із використанням складної послідовності з двоімпульсною фазовою модуляцією (TPPM). Хімічні зсуви за зовнішнім стандартом відносять до карбоксильного сигналу гліцину при 176,4м.д. щодо TMC і спостерігають при: 37,2; 41,4; 51,1; 62,7; 68,9; 102,9; 109,8; 112,1; 119,2; 130,7; 132,1; 132,9; 138,5; 148,9; 159,5; 191,6; 197,7м.д.

Властивості натрієвої солі

Температура плавлення натрієвої солі, виміряна для продукту Прикладу 3

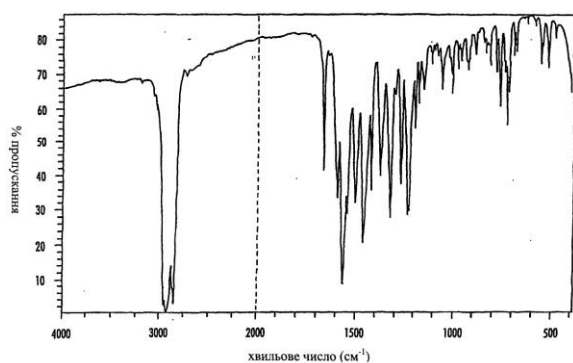
Температуру плавлення натрієвої солі визначають відповідно до методу, описаного в U.S. Pharmacopoeia, USP 23, 1995, <741> "Melting range or temperature, Procedure for Class Ia", із використанням приладу виміру температури плавлення Buchi 545.

Спостерігають, що зразок знебарвлюється вище 200°C . Коричнева тверда речовина утворюється при 230°C . Температура плавлення коричневої твердої речовини: 246°C .

T_{onset} натрієвої солі, виміряна для продукту Прикладу 2

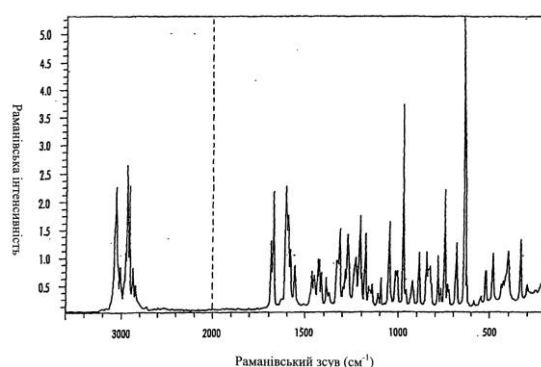
T_{onset} лікарської речовини визначають методом Диференціальної Скануючої Калориметрії, із використанням приладу Perkin-Elmer DSC 7.

T_{onset} ($10^\circ\text{C}/\text{хвил.}$, закрита чашка): 155°C , 249°C .



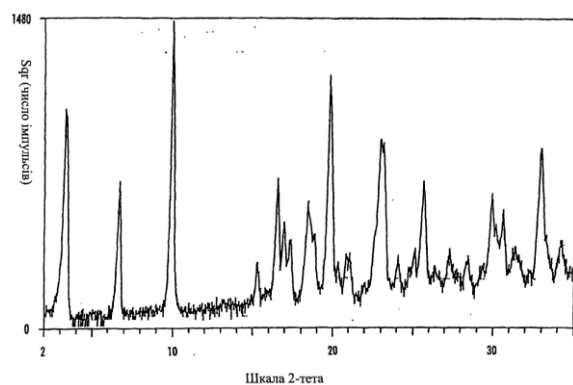
Інфрачервоний спектр натрієвої солі

ФІГ. 1



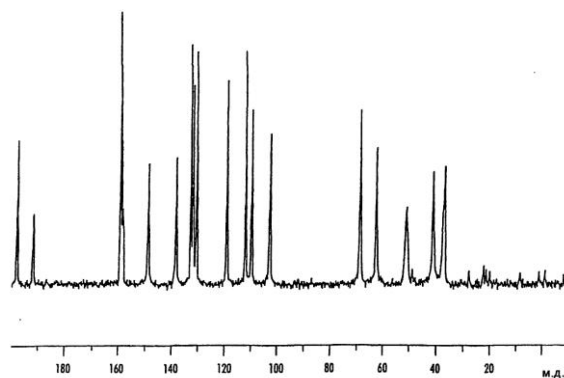
Спектр комбінаційного розсіювання натрієвої солі

ФІГ. 2



Порошкова рентгенограма натрієвої солі

ФІГ. 3

Твердофазний спектр ^{13}C ЯМР натрієвої солі

ФІГ. 4