



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **41901** (13) **C2**

(51) **5 A61K31/425, C07D417/12**

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(54) СІЛЬ МАЛЕЇНОВОЇ КИСЛОТИ 5-[4-[2-(N-МЕТИЛ-N-(2-ПИРИДИЛ)АМІНО)ЕТОКСИ]БЕНЗИЛ]ТІАЗОЛІДИН-2,4-ДІОНУ АБО ЇЇ ТАУТОМЕРНА ФОРМА І/АБО ЇЇ ФАРМАЦЕВТИЧНО ПРИЙНЯТНИЙ СОЛЬВАТ, СПОСІБ ЇЇ ОДЕРЖАННЯ, ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ І СПОСІБ ЛІКУВАННЯ І/АБО ПРОФІЛАКТИКИ ГІПЕРГЛІКЕМІЇ, ГІПЕРЛІПІДЕМІЇ, ГІПЕРТОНІЇ, СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ І ДЕЯКИХ ЗАХВОРЮВАНЬ, ПОВ'ЯЗАНИХ З ВЖИВАННЯМ ЇЇ

(21) 95038295

(22) 01 09 1993

(24) 15 10 2001

(31) 9218830 9

(32) 05 09 1992

(33) GB

(86) PCT/GB93/01853, 01 09 1993

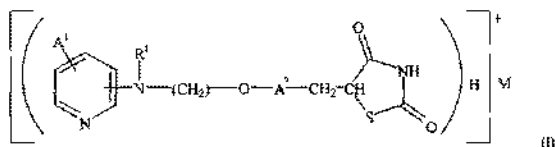
(46) 15 10 2001, Бюл. № 9, 2001 р

(72) Пул Колін Ріплей, GB, Роман Робін Шервуд, GB, Брайвелл Малколм Девід, GB, Тремпер Алан Уїлльям, GB

(73) СМІТКЛАЙН БІЧАМ ПЛС, GB

(56) EP, A № 0306228, 08 03 1989

(57) 1 Соль малеиновой кислоты 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-пиридил)амино)этокси]бензил]тиазолидин-2,4-диона формулы (I)



или ее таутомерная форма и/или ее фармацевтически приемлемый сольват, где

R¹ представляет атом водорода, алкильную группу, ацильную группу, аракильную группу, где арильная часть может быть замещенной или незамещенной, или замещенную или незамещенную арильную группу,

A¹ представляет водород или от 1 до 4 необязательных заместителей, выбранных из группы, содержащей алкил, алкокси, арил или галоген, или

A¹ представляет два заместителя вместе с атомами углерода, где эти заместители вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют замещенную или незамещенную арильную группу,

A² представляет бензольное кольцо, необязательно имеющее от 1 до 3 заместителей, и

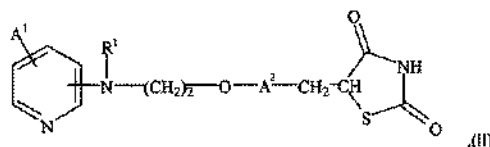
M представляет противоион

2 Соединение по п 1, **отличающееся** тем, что M соответствует фармацевтически приемлемой кислоте, имеющей рK_a в области от 0,1 до 4,5

3 Соединение по п 1 или 2, **отличающееся** тем, что M соответствует фармацевтически приемлемой кислоте, имеющей рK_a в области от 1,75 до 2,5

4 Соединение по любому из пп 1-3, **отличающееся** тем, что M является малеат-ионом HOOCCH=CHCOO

5 Способ получения соли малеиновой кислоты 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-пиридил)амино)этокси]бензил]тиазолидин-2,4-диона формулы (I) или ее таутомерной формы и/или ее фармацевтически приемлемого сольвата, **отличающийся** тем, что осуществляют взаимодействие соединения формулы (II)



где R¹, A¹ и A² определены выше, с источником противоиона M, и далее, если необходимо, получают его фармацевтически приемлемый сольват

6 Способ по п 5, **отличающийся** тем, что источником противоиона M является малеиновая кислота

7 Фармацевтическая композиция, содержащая активный ингредиент и, фармацевтически приемлемый носитель, **отличающаяся** тем, что в качестве активного ингредиента она содержит эффективное количество соли малеиновой кислоты формулы (I) или ее таутомерной формы и/или ее фармацевтически приемлемого сольвата

8 Соль малеиновой кислоты формулы (I) по п 1 в качестве терапевтического вещества

9 Соль малеиновой кислоты формулы (I) по п 1 при лечении гипергликемии, гиперлипидемии, гипертонии, сердечно-сосудистых заболеваний и некоторых заболеваний, связанных с приемом пищи

10 Способ лечения и/или профилактики гипергликемии, гиперлипидемии, гипертонии, сердечно-сосудистых заболеваний и некоторых заболеваний, связанных с приемом пищи, заключающийся в назначении человеку или млекопитающему, нуждающимся в таком лечении, активного соединения, **отличающийся** тем, что в качестве активного

соединения назначают нетоксичное количество соли малеиновой кислоты формулы (I) или ее тау-

томерной формы и/или ее фармацевтически приемлемого сольвата в эффективном количестве

Данное изобретение относится к некоторым новым соединениям, к способу получения таких соединений, фармацевтическим композициям, содержащим такие соединения и к применению таких соединений и композиций в медицине

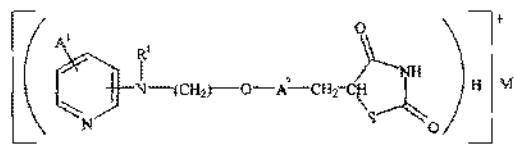
Европейская патентная заявка, номер публикации 0306228, относится к некоторым производным тиазолидиндиона, которые, как описано, обладают гипогликемической и гиполипидемической активностью

В настоящее время неожиданно обнаружено, что специфические группы соединений общей формулы (I) по EP-A-0306228 обладают улучшенной изобретательностью действия и являются поэтому особенно полезным при лечении диабета II типа. Эти соединения также отмечены как особенно полезные при лечении и/или профилактики других болезней, включая гиперлипидемию, гипертонию и сердечно-сосудистую болезнь, особенно атеросклероз. Кроме того, эти соединения, как полагают, полезны при лечении некоторых заболеваний, связанных с питанием, в частности, для регулирования аппетита и приема пищи у субъектов, страдающих от болезней, связанных с недоеданием, таких как *anorexia nervosa*, и болезней, связанных с перееданием, таких как ожирение и *anorexia bulimia*.

Эти соединения показывают хорошо водную стабильность и хорошую стабильность в твердом виде, некоторые из этих соединений являются особенно стабильными. Кроме того, эти соединения значительно более растворимы в воде, чем соответствующие свободные основания.

Неожиданная и преимущественная стабильность и водная растворимость этих соединений обеспечивает значительные преимущества при изготовлении препаратов и больше удобства при обращении.

Таким образом, настоящее изобретение касается соединения формулы (I)



или его таутомерной формы и/или его фармацевтически приемлемого сольвата, где

R^1 представляет атом водорода, алкильную группу, ацильную группу, аралкильную группу, где арильная часть может быть замещенной или незамещенной, или замещенную или незамещенную арильную группу, A^1 представляет водород или от 1 до 4 необязательных заместителей, выбранных из группы, содержащей алкил, алкокси, арил или галоген, или A^1 представляет два заместителя на смежных атомах углерода, эти заместители вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют замещенную или незамещенную

арильную группу, A^2 представляет бензольное кольцо, имеющее необязательно от 1 до 3 заместителей, и M представляет противоион.

Подходящие противоионы M включают ионы, соответствующие фармацевтически приемлемым кислотам.

Подходящий источник противоионов M соответствует таким фармацевтически приемлемым кислотам, которые имеют pK_a в области от 0,1 до 4,5 и особенно в области от 1,75 до 2,5.

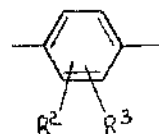
Предпочтительные фармацевтически приемлемые кислоты включают минеральные кислоты, такие как бромистоводородная, хлористоводородная и серная, и органические кислоты, такие как метансульфоновая, виноградная и малеиновая кислоты, особенно виноградная и малеиновая кислота.

Предпочтительным противоионом является малеат-ион $HO_2CCH=CHCO_2H$.

Предпочтительно A^1 является водородом.

Предпочтительные необязательные заместители для части A^2 включают до трех заместителей, выбранных из галогена, замещенного или незамещенного алкила или алкокси.

Удобно, A^2 представляет часть формулы (формулы)



где R^2 и R^3 каждый независимо представляет водород, галоген, замещенный или незамещенный алкил или алкокси.

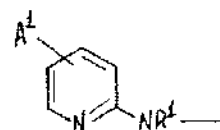
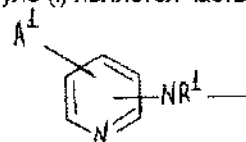
Соответственно, R^2 и R^3 каждый независимо представляет водород, галоген, замещенный или незамещенный алкил или алкокси.

Предпочтительно, R^2 и R^3 каждый представляет водород.

Соответственно, R^1 представляет водород, алкил, ацил, особенно ацетил или бензил.

Предпочтительно, R^1 представляет алкильную группу, например, метильную группу.

Предпочтительно часть в формуле (I) является частью формулы



где A^1 и R^1 определены выше.

Предпочтительным соединением формулы (I) является соль малеиновой кислоты 5-[4-[2-(N-

метил-N-(2-пиридил)амино)этокси]бензил]тиазолидин- 2,4-диона

Соединения формулы (I) являются солями. Настоящее изобретение распространяется на все формы таких солей, включая такие, которые образованы присоединением солеобразующего водорода ко всем возможным солеобразующим частям молекулы и, особенно, которые образованы присоединением к азоту пиридина

Как отмечалось выше, соединение формулы (I) может существовать в виде одной из известных таутомерных форм, все из них охватываются настоящим изобретением. Будет оценено, что настоящее изобретение охватывает все изомерные формы соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли, включая излюбленные стереоизомерные формы, как в виде индивидуальных изомеров, так и в виде смесей изомеров

Как используется здесь, термин "арил" включает фенил или нафтил, необязательно замещенные до пяти заместителями, предпочтительно до трех, группы выбраны из групп галогена, алкила, фенила, алкокси, гапоалкил, гидроксид, нитро, алкоксикарбонил, алкоксикарбонилалкил, алкоксикарбонилалкил или алкилкарбонил

Как используется здесь, термин "галоген" относится к фтору, хлору, бром и йоду, предпочтительно, к хлору

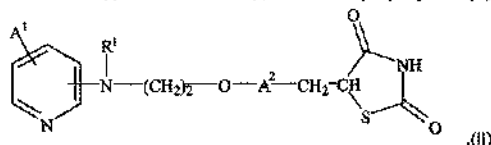
Подходящими алкильными группами, включающими алкильные группы сами по себе и алкильные группы, которые образуют часть других групп, такие как алкокси группы, являются C₁₋₁₂ алкильные группы, имеющие прямые или разветвленные углеродные цепочки, особенно C₁₋₆ алкильные группы, например, группы метил, этил, н-пропил, изо-пропил, н-бутил, изобутил или трет-бутил

Подходящие заместители для любой алкильной группы включают указанные выше по отношению к термину "арил"

Подходящие ацильные группы включают алкилкарбонильные группы

Подходящие фармацевтически приемлемые сольваты включают гидраты

Дальнейший аспект изобретения также охватывает способ получения соединения формулы (I) или его таутомерной формы и/или его фармацевтически приемлемой соли, который заключается во взаимодействии соединения формулы (II)



где R¹, A¹ и A² определены в отношении формулы (I), с источником вышеуказанного противоиона M, и далее, если необходимо, получения его фармацевтически приемлемого сольвата

Подходящий источник противоиона M является фармацевтически приемлемой кислотой

Подходящий источник противоионов включает фармацевтически приемлемыми кислотами, имеющими pK_a в области от 1,5 до 4,5, особенно в области от 1,75 до 2,5

Предпочтительны фармацевтически приемлемые кислоты включают минеральные кислоты, такие как бромистоводородная, хлористоводород-

ная и серная, и органические кислоты, такие как метансульфоновая, виноградная и малеиновая кислоты, особенно виноградная и малеиновая кислота

Предпочтительным источником противоиона является малеиновая кислота

Реакцию между соединением формулы (I) и источником противоиона M обычно проводят в обычных условиях образования соли, например, смешиванием соединения формулы (I) и источником противоиона M, в подходящем приблизительно эквимолярных количествах, но предпочтительно используя небольшой избыток источника противоиона M, в растворителе, обычно C₁₋₄ алканольного растворителя такого как этанол, при любой температуре, которой обеспечивает подходящую скорость образования требуемого продукта, обычно при повышенной температуре, например, при температуре кипения растворителя с последующей кристаллизацией требуемого продукта

Фармацевтически приемлемые растворители соединения (I) могут быть получены с применением соответствующих химических процессов

Соединения формулы (II) могут быть получены в соответствии со способами, описанными в EP-A-0306228

Подходящими источниками противоиона являются известные коммерческие доступные источники, такие как малеиновая кислота или требуемый источник может быть получен согласно известным методам

Соответствующие изомерные формы соединений формулы (I) и их фармацевтически приемлемых солей могут быть получены в качестве индивидуальных изомеров с применением общеизвестных химических методов

Стабильность соединений по изобретению может быть определена с использованием известных количественных аналитических методов например, стабильность соединений в твердой форме может быть определена с использованием ускоренных опытов по стабильности, таких как дифференциальная сканирующая калориметрия (differential scanning calorimetry—DSC), термogravиметрический анализ (thermogravimetric analysis—TGA) и изотермальное исследование при повышенных температурах, включая обычные опыты по хранению, при которых исследуемые соединения хранят при регулируемых температурах и влажности в течение известного периода времени. Количественный анализ исследуемых соединений в сравнении с вышеуказанными соответствующими сыпучими образцами в процессе и после периода хранения позволяет определить стабильность исследуемого соединения

Как установлено, соединения, по изобретению значительно более растворимы в воде, чем соответствующее свободное основание. Так, обычный способ по определению стабильности соединений по изобретению в водном растворе включает определение степени выделения исходного свободного основания из водного раствора исследуемого соединения при известных температурных условиях и в течение известного периода времени. Нами обнаружено, что соединения формулы (I) показывают хорошую водную стабильность. В частности, соединения формулы (I), где

М представляет матаат или тартрат, особенно стабильны в водном растворе. Более неожиданно, что соединения формулы (I), где М представляет HOOCCH=CHCOO , особенно стабильны в водной среде.

Количественный анализ исследуемых соединений по вышеуказанным опытам может быть проверен с использованием обычных методов, главным образом, хроматографическими методами, такими как жидкостная хроматография высокого давления.

Как указано выше, установлено, что соединения по изобретению обладают полезными терапевтическими свойствами.

Таким образом, настоящее изобретение касается соединения формулы (I) и/или его фармацевтически приемлемого сольвата для применения в качестве активного терапевтического вещества.

Так, настоящее изобретение касается соединения формулы (I) или его таутомерной формы и/или его фармацевтически приемлемого сольвата для применения при лечении и/или профилактики гипергликемии.

Дальнейший аспект настоящего изобретения также касается соединения формулы (I) или его таутомерной формы и/или его фармацевтически приемлемого сольвата для применения при лечении или профилактики гиперлипидемии.

Как указано выше, настоящее изобретение также касается соединения формулы (I) или его таутомерной формы и/или его фармацевтически приемлемого сольвата для применения при лечении гипертонии, сердечно-сосудистых заболеваний и некоторых заболеваний, связанных с приемом пищи.

Сердечно-сосудистые заболевания включают, в частности, атеросклероз.

Некоторые заболевания, связанные с приемом пищи, включают, в частности, регулирование аппетита и приема пищи у субъектов, страдающих от болезней, связанных с недоеданием, таких как *anorexia nervosa*, и болезней, связанных с перееданием, таких как ожирение и *anorexia bulimia*.

Соединение формулы (I) или его таутомерная форма и/или его фармацевтически приемлемый сольват могут быть назначены сами по себе или, предпочтительно, в виде фармацевтической композиции, содержащей также фармацевтически приемлемый носитель.

Таким образом, настоящее изобретение относится также к фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его таутомерную форму и/или его фармацевтически приемлемый сольват и его фармацевтически приемлемый носитель.

Как используется здесь, термин "фармацевтически приемлемый" охватывает соединения, композиции и ингредиенты для применения как для человека, так и в ветеринарии. Например, термин "фармацевтически приемлемая соль" охватывает ветеринарию приемлемую соль.

Композиция может, если желательно, быть в форме упаковки, снабженной написанной или напечатанной инструкцией по использованию.

Обычно фармацевтические композиции по настоящему изобретению предназначены для

орального применения, хотя могут быть рассмотрены и композиции для применения другими путями, такими как инъекция и абсорбция через кожу.

Особенно подходящими композициями для орального введения являются единичные дозированные формы, такие как таблетки и капсулы. Могут быть использованы и другие единичные дозированные формы, такие как порошки, представленные в виде саше.

В соответствии с обычно фармацевтической практикой носитель может включать разбавитель, волокна, разрыхлители, увлажняющие агенты, смазочный материал, окрашивающие агенты, ароматические агенты и другие обычно используемые добавки.

Типичные носители включают, например, микрокристаллическую целлюлозу, крахмал, натрий крахмал гликолят, поливинилпирролидон, поливинилпириролидон, стеарат магния или натрий лаурилсульфат.

Наиболее приемлемой будет композиция, приготовленная в виде единичной дозы. Такая единица будет обычно содержать количество активного ингредиента в области от около 0,1 до 1000 мг, более обычно от 0,1 до 500 мг, и более конкретно от 0,1 до 250 мг.

Настоящее изобретение далее относится к лечению и/или профилактике гипергликемии у человека или млекопитающего, нуждающегося в таком лечении, который включает назначение эффективного нетоксического количества соединения формулы (I) или его таутомерной формы и/или его фармацевтически приемлемого сольвата человеку или млекопитающему с гипергликемией.

Настоящее изобретение далее относится к лечению и/или профилактике гиперлипидемии у человека или млекопитающего, нуждающегося в таком лечении, который включает назначение эффективного нетоксического количества соединения формулы (I) или его таутомерной формы и/или его фармацевтически приемлемого сольвата человеку или млекопитающему с гиперлипидемией.

Удобно, чтобы активный ингредиент мог быть назначен в виде фармацевтической композиции, определенной выше, и это образует особый аспект изобретения.

При лечении и/или профилактике гипергликемии у человека и лечении и/или профилактики гиперлипидемии у человека соединение формулы (I) или его таутомерная форма и/или его фармацевтически приемлемый сольват могут приниматься в дозах, таких как описано выше от одного до шести раз в день таким образом, чтобы общая дневная доза на 70 кг взрослого, главным образом, была в области от 0,1 до 6000 мг, и, более обычно, около от 1 до 1500 мг.

При лечении и/или профилактики гипергликемии у млекопитающих, исключая человека, особенно собак, активный ингредиент может вводиться через рот, обычно один или два раза в день в количестве в области от 0,025 мг/кг до 25 мг/кг, например, от 0,1 мг/кг до 20 мг/кг. Подобный режим доз подходит для лечения и/или профилактики гиперлипидемии у млекопитающих, исключая человека.

Дозировочные режимы для лечения гипертонии, сердечно-сосудистых заболеваний и заболеваний, связанных с приемом пищи, будут, в основном такими же, как указано выше в отношении гипергликемии

Дальнейшим аспектом настоящего изобретения является применение соединения формулы (I) или его таутомерной формы и/или его фармацевтически приемлемого сольвата для изготовления лекарства для лечения и/или профилактики гипергликемии

Настоящее изобретение относится также к применению соединения формулы (I) или его таутомерной формы и/или его фармацевтически приемлемого сольвата для изготовления лекарства для лечения и/или профилактики гиперлипидемии, сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с приемом пищи

Следующие примеры иллюстрируют изобретение, но не ограничивают его никоим образом

Пример 1

Соль малеиновой кислоты 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-пиридил)амино)-этокси]бензил] тиазолидин-2,4-диона

5-[4-[2-(N-метил-N-(2-пиридил)амино)-этокси]бензил] тиазолидин-2,4-дион (470 г) и малеиновую кислоту (137 г) растворяют в этаноле (4 л) при кипячении. Горячий раствор фильтруют через диаматовую землю и затем дают ему медленно остыть при осторожном перемешивании. После выдерживания в холодильнике при 0–5°C в течение нескольких часов малеатную соль отфильтро-

вывают, промывают этанолом и сушат в вакууме при 50°C с получением 446 г (73%) продукта, т.пл. 120–121°C

¹H ЯМР δ (d₆-DMCO) 3,0-3,35 (2H, сложный), 3,10 (3H, с), 3,95 (2H, т), 4,15 (2H, т), 4,85 (1H, сложный), 6,20 (2H, с), 6,85 (3H, сложный), 7,15 (1H, т), 7,65 (1H, т), 8,05 (1H, сложный), 11,85–12,1 (1H, широкий, обменивается с D₂O)

Очень широкий сигнал наблюдался в области 2–5 м.д. (миллионных долей), который, как полагают, вызван остаточной водой из растворителя и способными к обмену протонами карбоновой кислоты

Пример 2

Соль малеиновой кислоты 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-пиридил)амино)-этокси]бензил] тиазолидин-2,4-диона

Соль малеиновой кислоты 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-пиридил)амино)этокси]бензил] тиазолидин-2,4-диона (294,6 г, 0,825 М) и малеиновую кислоту (95,8 г, 0,825 М) перемешивают при кипячении с обратным холодильником в этаноле (2,7 л) до растворения твердого продукта. Прибавляют обесцвечивающий древесный уголь дают остыть до комнатной температуры. После охлаждения в холодильнике при 0–5°C в течение нескольких часов отфильтровывают указанное в заголовке соединение, собирают и сушат в вакууме при 50°C с получением 364,1 г (87%) продукта, т.пл. 119–119,5°C

¹H ЯМР спектр как в примере 1

Тираж 50 экз

Відкрите акціонерне товариство «Патент»

Україна, 88000, м. Ужгород, вул. Гагаріна, 101

(03122) 3 – 72 – 89 (03122) 2 – 57 – 03