



УКРАЇНА

(19) UA (11) 71615 (13) C2

(51) 7 C07D417/12, A61K31/427, A61P3/10

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) 5-[4-[2-(N-МЕТИЛ-N-(2-ПИРИДИЛ)АМІНО)ЕТОКСИ]БЕНЗИЛ]ТІАЗОЛІДИН-2,4-ДІОНГІДРОХЛОРИД ГІДРАТ, СПОСІБ ЙОГО ОДЕРЖАННЯ ТА ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ НА ЙОГО ОСНОВІ

1

(21) 2001117792
(22) 19.04.2000
(24) 15.12.2004
(86) PCT/GB00/01521, 19.04.2000
(31) 9909041.7
(32) 20.04.1999
(33) GB
(46) 15.12.2004, Бюл. № 12, 2004 р.
(72) Блеклер Пол Девід, GB, Гілес Роберт Гордон, GB, Сейсс Майкл Джон, GB
(73) СМІТКЛАЙН БІЧАМ П.Л.С., GB
(56) WO 9405659 A
(57) 1. 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-піридил)аміно)етокси]бензил]тіазолідин-2,4-діонгідрохлорид дигідрат, що дає:
(I) інфрачервоний спектр, який містить піки в області 3392, 2739, 1751, 1325 і 713 cm^{-1} ; і/або
(II) порошкову рентгенограму (ПР), яка містить піки 9,1; 12,0; 15,7; 16,3 і 19,8°2 θ .
2. Гідрат за п. 1, який дає інфрачервоний спектр по суті відповідно до фігури I.
3. Гідрат за п. 1 або п. 2, який дає порошкову рентгенограму (ПР) по суті відповідно до фігури II.
4. Гідрат за будь-яким із пп. 1-3 у виділеній формі.

2

5. Гідрат за будь-яким із пп. 1-4 у чистій формі.
6. Гідрат за будь-яким із пп. 1-5 у кристалічній формі.
7. Гідрат за п. 1 для використання як активної терапевтичної речовини.
8. Гідрат за п. 1 для використання при лікуванні і/або для профілактики цукрового діабету, станів пов'язаних з цукровим діабетом і його деякими ускладненнями.
9. Гідрат за п. 1 для виготовлення лікарського препарату для лікування і/або профілактики цукрового діабету, станів, пов'язаних з цукровим діабетом і його деякими ускладненнями.
10. Спосіб одержання гідрату за п.1, який **відрізняється** тим, що 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-піридил)аміно)етокси]бензил]тіазолідин-2,4-діон (сполука I) обробляють придатним джерелом протіона, що являє собою гідрохлорид, і відповідною кількістю води з одержанням гідрохлорид гідрату і потім виділяють необхідну сполуку.
11. Фармацевтична композиція, що містить ефективну, нетоксичну кількість гідрату за п.1 і фармацевтично прийнятний носій.

Даний винахід відноситься до нового фармацевтичного препарату, способу одержання фармацевтичного препарату і використання фармацевтичного препарату в медицині.

Європейська заявка на патент, номер публікації 0306228 відноситься до певних похідних тіазолідиндіону, що описуються як такі, що мають гіпоглікемічну і гіполіпемічну активність. Сполука прикладу 30EP0306228 являє собою 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-піридил)аміно)етокси]бензил]тіазолідин-2,4-діон (далі також названа як "сполука I").

Міжнародна заявка на патент, номер публікації W094/05659 описує певні солі сполук із EP0306228 і зокрема сіль малеїнової кислоти.

Міжнародні заявки на патент, номери публікації W099/31093, W099/31094 і W099/31095 кожна

описують різні гідрати сполуки (I).

Було виявлено, що сполука (i) існує у формі нової солі гідрохлориду, яка є дигідрованою. Дана сіль, що представляє собою гідрохлорид дигідрат (далі також названа як "гідрохлорид гідрат"), особливо придатна для її одержання у великій кількості і її використання. Нову форму можна одержати ефективним, економічним і відтворюваним способом особливо зручним для великомасштабного виробництва.

Новий гідрохлорид гідрат також має корисні фармацевтичні властивості і, зокрема, показано, що він корисний для лікування і/або профілактики цукрового діабету, станів, пов'язаних з цукровим діабетом, і деяких його ускладнень.

Відповідно, даний винахід пропонує 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-

(13) C2

(11) 71615

(19) UA

піридил)аміно)етокси]бензил]тіазолідин-2,4-діон, гідрохлорид дигідрат, який відрізняється тим, що він:

(I) дає інфрачервоний спектр, який містить піки в області 3392, 2739, 1751, 1325 і 713cm^{-1} ; і/або

(II) дає порошкову рентгенограму (ПР), яка містить піки 9,1; 12,0; 15,7; 16,3 і $19,8^\circ 2\theta$

В одному переважному аспекті гідрохлорид гідрат дає інфрачервоний спектр власне кажучи відповідно до фігури I.

В одному переважному аспекті гідрохлорид гідрат дає порошкову рентгенограму (ПР) власне кажучи відповідно до фігури II.

Гідрохлорид гідрат може існувати у певних дегідрованих формах, які зворотно перетворюються в гідрохлорид гідрат при контакті з водою в рідкій, або пароподібній формі. Даний винахід охоплює всі форми гідрохлорид гідрату такі, що піддаються зворотній повторній гідратації. Переважно, тут пропонується гідратована форма, як охарактеризовано вище.

Даний винахід охоплює гідрохлорид гідрат, виділений у чистій формі або змішаний з іншими речовинами.

Таким чином, в одному аспекті розглядається гідрохлорид гідрат у виділеній формі.

В подальшому аспекті розглядається гідрохлорид гідрат у чистій формі.

У ще одному подальшому аспекті розглядається гідрохлорид гідрат у кристалічній формі.

Даний винахід також пропонує спосіб одержання гідрохлорид гідрату, який відрізняється тим, що

5-[4-[2-(N-метил-N-(2-піридил)аміно)етокси]бензил]тіазолідин-2,4-діон (сполуку I) обробляють водною хлористоводневою кислотою і потім виділяють необхідну сполуку.

Відповідно, водну хлористоводневу кислоту одержують, змішуючи концентровану хлористоводневу кислоту і воду або відповідний органічний розчинник, такий як денатурований етанол або пропанол-2-ол, або їх суміші.

Відповідно, реакцію проводять при кімнатній температурі, але можна використовувати будь-яку придатну температуру, що дає необхідний продукт.

В одному аспекті гідрохлорид гідрат готують:

I) обробляючи 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-піридил)аміно)етокси]бензил]тіазолідин-2,4-діон у водному пропан-2-олі водною хлористоводневою кислотою при підвищеній температурі, наприклад при температурі в діапазоні від 60°C до 80°C , відповідно від 65°C до 75°C , наприклад при 75°C ;

(II) розчин охолоджують до кімнатної температури, наприклад до 25°C ;

(III) розчин затравлюють кристалами гідрохлорид гідрату, переважно температуру реакції далі знижують до температури в діапазоні від 0 до 5°C до повної кристалізації.

У вищевказаному способі загальна кількість води в реакційній суміші переважно знаходиться в діапазоні від 15% до 50% мас/об., відповідно від 25% до 40% мас/об., наприклад 27 мас/об.

Буде оцінено, що у вищевказаному способі хлористоводневу кислоту можна замінити будь-яким придатним джерелом гідрохлорид-іонів за умови, що кількість води в реакційній суміші підхо-

дить для одержання гідрохлорид гідрату. Придатна кількість води, як правило, дорівнює, щонайменше, двом мольним еквівалентам і, як правило, у надлишку стосовно цього, наприклад, кількість еквівалентна кількості, використовуваний у вищевказаному способі.

Виділення необхідної сполуки, як правило, включає кристалізацію з відповідного розчинника, такого як вода або водний денатурований етанол.

Звичайно кристалізацію проводять при температурі від низької до кімнатної, як наприклад, у діапазоні від 0 до 30°C , наприклад при 25°C ; альтернативно кристалізацію можна ініціювати при підвищеній температурі, як наприклад, у діапазоні від 30°C до 60°C , наприклад при 50°C , і потім завершити, знижуючи температуру розчинника до кімнатної або низької температури, такої як температура в діапазоні від 0 до 30°C , наприклад до 25°C . Кристалізацію можна ініціювати затравлюванням кристалами гідрохлорид гідрату, але це не є обов'язковим.

Сполуку (I) одержують по відомих рецептурах, таким як процедури, описані в EP0306228 і W094/05659. Описи EP0306228 і W094/05659 включаються тут посиланнями.

Використовуваний тут термін "профілактика станів, пов'язаних з цукровим діабетом" включає лікування станів, таких як резистентність до інсуліну, знижена толерантність до глюкози, гіперінсулінемія та діабет обумовлений вагітністю.

Цукровий діабет переважно означає тип II цукрового діабету.

Пов'язані з діабетом стани включають гіперглікемію, резистентність до інсуліну й ожиріння. Далі, пов'язані з діабетом стани включають гіпертензію, серцево-судинні захворювання, особливо атеросклероз, деякі розлади харчування, зокрема регуляцію апетиту і прийому їжі в пацієнтів, що страждають від розладів, пов'язаних з недоїданням, таких як анорексія нервозу, і розладів, пов'язаних з переїданням, таких як ожиріння й анорексія булімія. Додаткові стани, пов'язані з діабетом, включають синдром полікістоза яєчників і викликану стероїдами резистентність до інсуліну.

Ускладнення, які тут затронені пов'язані з цукровим діабетом, включають ниркові захворювання, особливо ниркові захворювання, пов'язані з розвитком типу II діабету, що включають діабетичну нефропатію, гломерулонефрит, гломерулярний склероз, нирковий синдром, гіпертензивний нефросклероз і останню стадію ниркової хвороби.

Як вказувалося вище, сполука згідно винаходу має корисні терапевтичні властивості. Даний винахід, відповідно, пропонує гідрохлорид гідрат для використання як активної терапевтичної речовини.

Більш конкретно, даний винахід пропонує використовувати гідрохлорид гідрат для лікування і/або профілактики цукрового діабету, станів, пов'язаних з цукровим діабетом, і деяких його ускладнень.

Гідрохлорид гідрат можна вводити безпосередньо або, переважно, у вигляді фармацевтичної композиції, яка також включає фармацевтично прийнятний носій. Рецептатура гідрохлорид гідрат, як правило, є такою як описується для сполуки (I) у вищевказаних публікаціях.

Відповідно, даний винахід також представляє фармацевтичну композицію, що включає гідрохлорид гідрат і його фармацевтично прийнятний носій.

Гідрохлорид гідрат як правило вводять у вигляді дозованої лікарської форми.

Активну сполуку можна вводити будь-яким зручним способом, але як правило оральним і парентеральним способом застосування. Для такого використання сполука як правило буде застосовуватися у формі фармацевтичної композиції разом з фармацевтичним носієм, розріджувачем і/або наповнювачем, хоча точна форма композиції як правило буде залежати від способу введення.

Композиції готують змішуванням і, відповідно, пристосовують для орального, парентерального або місцевого введення, і вони можуть бути у формі таблеток, капсул, рідких оральних препаратів, порошків, гранул, коржів, пастилок, ресуспендованих порошків, розчинів і суспензій для ін'єкцій і вливань, супозиторій і пристосувань для введення через шкіру. Композиції, що вводяться орально, є переважними, зокрема оральні композиції з наданою формою, оскільки вони більш зручні для загального використання.

Таблетки і капсули для орального введення звичайно являють собою уніфіковану дозу і містять традиційні наповнювачі, такі як зв'язуючі речовини, наповнювачі, розріджувачі, речовини, що сприяють виготовленню таблетки, речовини, що змазують, речовини, що сприяють розпаду лікарської форми, барвники, коригенти і зволожуючі засоби. Таблетки можуть бути покриті методами, які добре відомі з рівня техніки.

Придатні наповнювачі для використання включають целюлозу, маніт, лактозу й інші подібні засоби. Придатні речовини, що сприяють розпаду лікарської форми, включають крохмаль, полівінілпіролідон і похідні крохмалю, такі як натрійгліколят крохмалю. Придатні речовини, що змазують включають, наприклад, стеарат магнію. Придатні фармацевтично прийнятні зволожуючі засоби включають лаурилсульфат натрію.

Тверді оральні композиції можна приготувати традиційними методами змішування, наповнення, одержання таблеток або аналогічними. Можна використовувати повторювані операції змішування, щоб розподілити активну речовину по всьому об'єму композицій, в яких використовують великі кількості наповнювачів. Такі операції, звичайно, є традиційними із рівня техніки.

Рідкі оральні препарати можуть бути у формі, наприклад, водних або масляних суспензій, розчинів, емульсій, сиропів або еліксирів, або можуть бути представлені у вигляді сухих продуктів для ресуспендування з водою або іншим придатним розчинником перед використанням. Такі рідкі препарати можуть містити звичайні добавки, такі як суспендуючі засоби, наприклад сорбіт, сироп, метилцелюлозу, желатин, гідроксметилцелюлозу, карбокси метил целюлозу, гель стеарату алюмінію або гідрогенізовані придатні до вживання в їжу жири, емульгуючі засоби, наприклад, лецитин, моноолеат сорбіту або аравійську камедь; неводні розчинники (які можуть включати придатні до вживання в їжу масла), наприклад, мигдальне масло,

фракціоноване масло кокосового горіха, маслянисті складні ефіри, такі як складні ефіри гліцерину, пропіленгліколю або етилового спирту; консерванти, наприклад, метил- або пропіл-п-гідроксibenзоат або сорбінову кислоту, і якщо бажано традиційні коригенти або барвники.

Для парентерального введення готують рідкі дозовані лікарські форми, що містять сполуку згідно данного винаходу і стерильний розчинник. У залежності від розчинника і концентрації сполука може бути або суспендованою, або розчиненою. Парентеральні розчини як правило готують, розчиняючи активну сполуку в розчиннику і стерилізуючи фільтруванням, перед заповненням у придатну посудину або ампулу і запаюванням. Сприятливим є, коли в розчиннику також розчиняють ад'юванти, такі як місцеві знеболюючі засоби, консерванти і буферні речовини. Для збільшення стабільності композицію можна заморозити після заповнення в посудину і воду видалити під вакуумом.

Парентеральні суспензії готують власне кажучи таким же способом за винятком того, що активну сполуку суспендують у розчиннику замість розчинення і стерилізують обробкою етиленоксидом перед суспендуванням у стерильному розчиннику. Корисно, коли в композицію включають поверхнево-активну речовину або змочувальний реагент, щоб сприяти однорідному розподілу активної сполуки.

Як є загальною практикою, композиції звичайно будуть супроводжуватися письмовими або надрукованими вказівками по використанню при проведенні медичного лікування.

Використовуваний тут термін "фармацевтично прийнятні" охоплює сполуки, композиції та інгредієнти для використання при лікуванні людей і у ветеринарії: наприклад термін "фармацевтично прийнятна сіль" охоплює ветеринарно-прийнятну сіль.

Даний винахід далі пропонує спосіб лікування і/або профілактики цукрового діабету, станів пов'язаних з цукровим діабетом і його деякими ускладненнями в людини або інших ссавців, що включає введення ефективної, нетоксичної! кількості гідрату людині або іншому ссавцю при такій необхідності.

Зручно, активний інгредієнт можна вводити у вигляді фармацевтичної

композиції визначеної вище, і це формує особливий аспект даного винаходу.

Крім того, гідрохлорид гідрат можна використовувати в комбінації з іншими антидіабетичними речовинами, як наприклад із засобами, що підсилюють секрецію інсуліну, наприклад, сульфонілсечовиною, бігаунідами, такими як метформін, інгібіторами альфа-глюкозидази, такими як акарбоза, бета-агоністами, і інсуліном, такими як описані в W098/57649, W098/57634, W098/57635 або W098/57636. Інші антидіабетичні речовини, їх кількості і способи введення є такими, як описується у вищевказаних публікаціях. Рецептура гідрохлорид гідрату і його дозування в зазначених комбінаціях звичайно є такими, як описується для сполуки (I) у вищевказаних публікаціях.

В подальшому аспекті даний винахід пропонує

використання гідрохлорид гідрату для виготовлення медичного препарату для лікування і/або профілактики цукрового діабету, станів пов'язаних з цукровим діабетом і його деякими ускладненнями.

При лікуванні і/або для профілактики цукрового діабету, станів пов'язаних з цукровим діабетом і його деякими ускладненнями гідрохлорид гідрат можна вводити в дозах, таких як дози описані у вищевказаних публікаціях.

Ніякі шкідливі токсикологічні ефекти при вищевказаному лікуванні для сполук згідно винаходу не виявлені.

Наступні приклади ілюструють винахід, але ні яким чином не обмежують його.

Одержання 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-піридил)аміно)етокси]бензил]тіазолідин-2,4-діон, гідрохлорид дигідрату.

Приклад 1: 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-піридил)аміно)етокси]бензил]тіазолідин-2,4-діон (4г) суспендують у воді (25мл) і додають концентровану хлористоводневу кислоту (4мл), одержуючи прозорий розчин а потім густу суспензію. Через 1 годину суспензію розбавляють водою (10мл), неочищений продукт фільтрують і потім промивають денатурованим етанолом (20мл). Неочищений продукт перемішують у диетиловому ефірі (50мл), фільтрують і сушать при 50°C, одержуючи зазначену в заголовку сполуку (3,1г, 63%).

Приклад 2: 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-піридил)аміно)етокси]бензил]тіазолідин-2,4-діон (4г) суспендують у денатурованому етанолі (40мл) і додають концентровану хлористоводневу кислоту (4мл), одержуючи розчин. Додають воду (40мл), отриману в результаті суспензію прохолоджують до 0°C і перемішують протягом 3 годин. Продукт відфільтровують, промивають ацетоном (2x10мл) і сушать при 50°C, одержуючи зазначену в заголовку сполуку (3,91г, 82%).

Приклад 3: Суміш 5-[4-[2-(M-метил-N-(2-піридил)аміно)етокси]бензил]тіазолідин-2,4-діона (5,0г), пропан-2-ола (75мл) і води (20мл) перемішують і нагрівають до 75°C. Додають водну хлористоводневу кислоту (2,8М, 10мл) і суміш перемішують протягом 15 хвилин, у результаті чого спостерігається прозорий розчин. Після охолодження до 25°C додають затравочні кристали розиглітазон гідрохлорид дигідрату, суміш охолоджують до 0-5°C і перемішують протягом 2 годин. Продукт збирають фільтруванням, промивають пропан-2-олом (20мл) і сушать у вакуумі протягом 16 годин, одержуючи гідрохлорид гідрат у вигляді твердої білої кристалічної речовини (4,8г).

Дані, що характеризують: Для гідрохлорид гідрату були отримані наступні дані, що характеризують:

А Вміст води

Використовуючи прилад Karl Fischer, було визначено, що дане значення дорівнює 8,4% мас/мас.. (теорія 8,37% мас/мас).

Б Іонний хлор

Було визначено, що дане значення дорівнює 8,5% мас/мас.. (теорія 8,26% мас/мас).

В Інфрачервоний спектр

Спектр інфрачервоного поглинання дисперсії гідрохлорид гідрату в мінеральному маслі одержують, використовуючи Nicolet 710 FT-IR спектрометр при роздільній здатності 2cm⁻¹. Дані перетворюють у цифрову форму з інтервалами 1cm⁻¹. Отриманий спектр показаний на фігурі і. Положення піків такі: 3392, 3139, 3094, 2739, 1758, 1751, 1706, 1643, 1632, 1610, 1583, 1545, 1513, 1412, 1357, 1325, 1297, 1265, 1251, 1216, 1179, 1152, 1138, 1110, 1080, 1053, 1033, 1010, 985, 953, 931, 909, 827, 822, 812, 769, 739, 724, 713, 660, 620, 604, 593, 562, 539, 529 та 508 cm⁻¹.

Г Порошкова рентгенограма (ПР)

Рентгенограма ПР гідрохлорид гідрату показана нижче на фігурі II і короткий виклад кутів ПР і характеристики обчислених параметрів кристалічної решітки гідрохлорид гідрату даються в таблиці I.

Для одержання рентгенограми використовують дифрактометр Bruker AXS D8 Advance (Суджерело рентгенівських променів), використовуючи такі умови одержання даних:

трубчастий анод:	Си
напруга генератора:	40Kb
струм генератора:	40mA
початковий кут:	2,0°2θ
кінцевий кут:	35,0°2θ
розмір кроку:	0,02°2θ
час на крок:	2,5с

Таблиця I

Кути порошкової рентгенограми і характеристика обчислених параметрів кристалічної решітки гідрохлорид гідрату.

Кут дифракції (°2θ)	Параметр кристалічної решітки (Ангстрем)
9.1	9,75
12.0	7.37
15.7	5.64
16.3	5.42
18.2	4.88
18.6	4.77
19.8	4.48
20.9	4.24
21.6	4.11
22.8	3.89
24.1	3.69
24.7	3.60
25.4	3.50
26.0	3.42
27.5	3.24
27.7	3.21
28.7	3.11
31.4	2.84
31.6	2.83
32.1	2.79
33.1	2.71
33.6	2.66
34.6	2.59

