



УКРАЇНА

(19) UA (11) 76121 (13) C2

(51) МПК (2006)

C07D 417/12 (2006.01)

C07D 277/34 (2006.01)

C07D 213/74 (2006.01)

A61K 31/427

A61P 3/00

A61P 3/10 (2006.01)

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

(54) КАЛІЙНА СІЛЬ 5-[4-[2-(N-МЕТИЛ-N-(2-ПІРИДИЛ)АМІНО)ЕТОКСИ]БЕНЗИЛ]ТІАЗОЛІДИН-2,4-ДІОНУ ТА ЇЇ ЗАСТОСУВАННЯ ЯК ПРОТИДІАБЕТИЧНОГО ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ, ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ НА ЇЇ ОСНОВІ ТА СПОСІБ ЛІКУВАННЯ

1

2

(21) 2003032736

(22) 28.09.2001

(24) 17.07.2006

(86) PCT/GB01/04346, 28.09.2001

(31) 0023970.7

(32) 29.09.2000

(33) GB

(46) 17.07.2006, Бюл. № 7, 2006 р.

(72) Міллан Майкл Джон, AU

(73) СМІТКЛАЙН БІЧАМ П.Л.С., GB

(56) EP 0306228A, 08.03.1989

WO 9310254 A, 27.05.1993

WO 9425026 A, 10.11.1994

WO 9923095 A, 14.05.1999

CN 1253136 A, 17.05.2000

WO 0144240 A, 21.06.2001

(57) 1. Сполука - калійна 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 характеризується одним або більше із:

(i) інфрачервоним спектром практично відповідно до Фіг.1;

(ii) рамановським спектром практично відповідно до Фіг.2;

(iii) порошковою рентгенограмою (XRPD) практично у відповідності з таблицею 1 і Фіг.3;

(iv) спектром твердофазного ¹³C ЯМР практично у відповідності з Фіг.4; і

(v) температурою плавлення в інтервалі 194-201°C.

2. Сполука за п.1, яка **відрізняється** тим, що характеризується двома або більше:

(i) інфрачервоним спектром практично відповідно до Фіг.1;

(ii) рамановським спектром практично відповідно до Фіг.2;

(iii) порошковою рентгенограмою (XRPD) практично відповідно до таблиці 1 і Фіг.3; і

(iv) спектром твердофазного ¹³C ЯМР практично

відповідно до Фіг.4.

3. Сполука за п.1 у твердій дозованій формі.

4. Сполука за пп.1 або 2 в об'ємній подрібненій формі.

5. Фармацевтична композиція, що містить калійну сіль 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-піридил)аміно)етокси]бензил]тіазолідин-2,4-діону (калійну сіль) або її фармацевтично прийнятний сольват, за п.1, де калійна сіль є присутньою у кількості, що забезпечує 1, 2, 3, 4, 4-8 або 8-12мг 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-піридил)аміно)етокси]бензил]тіазолідин-2,4-діону і його фармацевтично прийнятного носія.

6. Фармацевтична композиція за п.5, що містить калійну сіль або її фармацевтично прийнятний сольват у кількості, що забезпечує 1, 2, 3 або 4мг 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-піридил)аміно)етокси]бензил]тіазолідин-2,4-діону.

7. Фармацевтична композиція за п.5, що містить калійну сіль або її фармацевтично прийнятний сольват у кількості, що забезпечує 2 мг 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-піридил)аміно)етокси]бензил]тіазолідин-2,4-діону.

8. Фармацевтична композиція за п.5, що містить калійну 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, що містить калійну 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, що містить калійну сіль 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-піридил)аміно)етокси]бензил]тіазолідин-2,4-діону або її фармацевтично прийнятний сольват у комбінації з одним або більше з інших протидіабетичних агентів і необов'язково фармацевтично прийнятним носієм.

(13) C2

(11) 76121

(19) UA

11. Спосіб лікування і/або профілактики цукрового діабету, станів, що пов'язані із цукровим діабетом, і деяких пов'язаних із ним ускладнень у людей або інших ссавців, при якому здійснюють введення ефективною нетоксичною кількістю калійної солі 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-піридил)аміно)етокси]бензил]тіазолідин-2,4-діону або його фармацевтично прийнятної сольвати людині або іншому ссавцю, що потребують її, де калійна сіль є присутньою у кількості, що забезпечує 1, 2, 3, 4, 4-8 або 8-12 мг 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-піридил)аміно)етокси]бензил]тіазолідин-2,4-діону.

12. Спосіб за п.11, який відрізняється тим, що

калійна сіль 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-піридил)аміно)етокси]бензил]тіазолідин-2,4-діону або її фармацевтично прийнятний сольват вводять у поєднанні з одним або більше із інших протидіабетичних агентів.

13. Сполука за п.1 для приготування ліків для лікування і/або профілактики цукрового діабету, станів, що пов'язані із цукровим діабетом, і деяких пов'язаних із ним ускладнень, де калійна сіль є присутньою у кількості, що забезпечує 1, 2, 3, 4, 4-8 або 8-12 мг 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-піридил)аміно)етокси]бензил]тіазолідин-2,4-діону.

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

[Європейська патентна заявка, що опублікована під номером 0306228] відноситься до деяких похідних тіазолідиндіону, що розкриті як сполуки, що володіють гіпоглікемічною і гіполіпідемічною активностями. Сполука приклада 30 EP 0306228 є 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-піридил)аміно)етокси]бензил]тіазолідин-2,4-діоном (тут і далі іменована як "сполука (I)").

[У міжнародній патентній заявці, номер публікації WO 94/05659], розкриті деякі солі сполук EP 0306228. Переважною сіллю [WO 94/05659] є сіль малеїнової кислоти.

У даний час було виявлено, що сполука (I) утворює нову калійну сіль (тут і далі іменовану як "калійна сіль"), що відрізняється особливою стабільністю, і отже, придатна для масового одержання і зручна в обертанні. Ця калійна сіль відрізняється також високою температурою плавлення і демонструє надзвичайно високу розчинність у воді. Тому ця калійна сіль несподівано легко піддається великомасштабному фармацевтичному опрацюванню й особливо подрібнюванню у великих кількостях. Нову сіль можна одержати ефективним, економічним і відтвореним способом, що особливо підходить для великомасштабного виробництва.

Нова калійна сіль також має корисні фармацевтичні характеристики, і зокрема існують показання до її застосування для лікування і/або профілактики цукрового діабету, станів, які пов'язані із цукровим діабетом, і деяких пов'язаних із ним ускладнень.

Відповідно, у даному винаході запропоновані 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-піридил)аміно)етокси]бензил]тіазолідин-2,4-діон, його калійна сіль або її сольват.

В одному із переважних аспектів інфрачервоний спектр калійної солі практично відповідає спектру, що поданий на Фіг.1.

В одному із переважних аспектів рамановський спектр розсіювання калійної солі практично відповідає спектру, що поданий на Фіг.2.

В одному із переважних аспектів, дифракційна картина розсіювання рентгенівських променів (XRPD) калійної солі практично відповідає даним таблиці 1 і картині, яка подана на Фіг.3.

В одному із переважних аспектів твердофаз-

ний ^{13}C ЯМР спектр калійної солі практично відповідає спектру, що поданий на Фіг.4.

Переважний аспект даного винаходу, у якому запропоновані 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-піридил)аміно)етокси]бензил]тіазолідин-2,4-діон, його калійна сіль, або її сольват, відрізняється тим, що в ньому:

(i) інфрачервоний спектр практично відповідає спектру, що поданий на Фіг.1; і (ii) рамановський спектр практично відповідає спектру, що поданий на Фіг.2; і (iii) рентгенограма (XRPD) практично відповідає даним таблиці 1 або картині, що подана на Фіг.3; і

(iv) твердофазний ^{13}C ЯМР спектр практично відповідає спектру, що поданий на Фіг.4.

Даний винахід охоплює калійну сіль або її сольват, які виділені в чистій формі, або в суміші з іншими матеріалами. Таким чином, в одному з аспектів запропоновані калійна сіль або її сольват у виділеній формі.

У іншому аспекті винаходу запропоновані калійна сіль або її сольват в очищеній формі.

Ще в одному аспекті винаходу запропоновані калійна сіль або її сольват у кристалічній формі.

Крім того, у даному винаході запропоновані калійна сіль або її сольват у твердій фармацевтично прийнятній формі, такий як тверда лікарська форма, особливо така, що призначена для перорального введення.

Більш того, у даному винаході запропоновані калійна сіль або її сольват у фармацевтично прийнятній формі, особливо в об'ємній формі, причому таку форму зокрема можна подрібнити. У даному винаході також запропонована калійна сіль у подрібненій формі.

Прийнятним сольватом є гідрат.

У даному винаході запропонований також спосіб одержання калійної солі або її сольвата, що відрізняється тим, що 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-піридил)аміно)етокси]бензил] тіазолідин-2,4-діон (сполука (I)) або його сіль, що переважно дисперговані або розчинені в прийнятному розчиннику, піддають взаємодії з джерелом іонів калію, і після цього, при необхідності, одержують сольват калійної солі, що утворилася; і виділяють калійну сіль або її сольват.

Прийнятними розчинниками для реакції є алканол, наприклад, пропан-2-ол, або вуглевод, такий як толуол, кетон, такий як ацетон, складний ефір, такий як етилацетат, ефір, такий як тетрагід-

рофуран, нітрил, такий як ацетонітрил, або галогенізований вуглевод, такий як дихлорметан, або вода; або їх суміші.

Зручно, щоб джерелом іонів калію був гідроксид калію. Гідроксид калію переважно додавають у твердому вивіді або в розчині, наприклад, у воді або в нижчому спирті, такому як метанол, етанол або пропан-2-ол, або в суміші цих розчинників.

Альтернативним джерелом іонів калію є сіль алкоксиду калію, наприклад, трет-бутоксид калію.

Концентрація сполуки (I) переважно знаходиться в інтервалі від 2 до 25% маса/об'єм, більш переважно в інтервалі від 5 до 20%. Концентрація розчинів гідроксиду калію переважно знаходиться в інтервалі від 2 до 110% маса/об'єм.

Реакцію звичайно ведуть при кімнатній температурі, або при підвищеній температурі, наприклад, при температурі кипіння зі зворотнім холодильником розчинника, хоча можна використовувати будь-які зручні температури, при яких можна одержати потрібний продукт.

Сольвати, такі як гідрати, калійної солі одержують звичайними способами. Виділення необхідної сполуки звичайно включає кристалізацію з підходящого розчинника, зручно, щоб це був розчинник реакції, звичайно супроводжуючи кристалізацію охолодженням. Наприклад, калійну сіль можна кристалізувати зі спирту, такого як пропан-2-ол, кетона, такого як ацетон; складного ефіру, такого як етилацетат, і ефіру, такого як тетрагідрофуран, або води, або їх сумішей. Підвищеного виходу солі можна досягти, випарюючи весь або частину розчинника, або здійснюючи кристалізацію при підвищеній температурі з наступним контролем охолодженням, необов'язково постадійно. Ретельний контроль температури осадження і введення затравки можна використовувати для підвищення відновлення форми продукту.

Кристалізацію можна також ініціювати, вводючи затравки кристалів калійної солі або її сольвата, але це не суттєво.

Сполуку (I) одержують відомими способами, такими як ті, що розкриті [в EP 0306228 і WO 94/05659]. Розкриття [EP 0306228 і WO94/05659] включено сюди для посилання.

Гідроксид калію і трет-бутоксид калію є комерційно доступними сполуками.

Термін "Тпочатку", що використовується тут, звичайно визначають за допомогою диференційної скануючої калориметрії, і він має значення звичайно зрозуміле спеціалістам, як наприклад, визначене [в "Pharmaceutical Thermal Analysis, Techniques and Applications", Ford and Timmins], 1989 як "Температура, що відповідає перетинанню переперехідної базової лінії з екстрапольованим головним краєм переходу".

Термін, що використовується тут, "Профілактика станів, пов'язаних із цукровим діабетом" включає стани, такі як інсулінорезистентність, порушена толерантність до глюкози, гіперінсулінемія і діабет при вагітності.

Цукровий діабет, переважно означає цукровий діабет II типу.

Стани, що пов'язані з діабетом, включають гіперглікемію, інсулінорезистентність і ожиріння. Інші стани, що пов'язані з діабетом, включають

гіпертонію, серцево-судинні захворювання, особливо атеросклероз, деякі порушення прийому їжі, зокрема порушення апетиту і прийому їжі в суб'єктиві, що страждають порушеннями, які пов'язані з недостатнім харчуванням, такими як анорексія невротична, і порушеннями, які пов'язані з переїданням, такими як ожиріння й анорексія булімія. Додаткові умови, що пов'язані з діабетом, включають синдром полікістозу яєчників і індукує стероїдами інсулінорезистентність.

Включені сюди ускладнення станів, що пов'язані із цукровим діабетом, включають захворювання нирок, особливо захворювання нирок, що пов'язані з розвитком діабету типу II, включаючи діабетичну невропатію, гломерулонефрит, гломерулярний склероз, нефротичний синдром, гіпертензивний нефросклероз, і кінцеву стадію захворювання нирок.

Як було зазначено вище, сполука даного винаходу має корисні терапевтичні властивості: у даному винаході запропоновані калійна сіль або її сольват для використання в якості активної терапевтичної речовини.

Більш конкретно, у даному винаході запропоновані калійна сіль або її сольват для використання при лікуванні і/або профілактиці цукрового діабету, станів, що пов'язані із цукровим діабетом і деяких пов'язаних із ним ускладнень.

Калійну сіль або її сольват можна вводити саму по собі або, переважно, у виді фармацевтичних композицій, що включають також фармацевтично прийнятний носій. Підходящі засоби одержання композицій калійної солі або її сольвата звичайно ті ж, що розкриті для сполуки (I) у зазначених вище публікаціях.

Відповідно, у даному винаході запропонована також фармацевтична композиція калійної солі або її сольвата і її фармацевтично прийнятний носій.

Калійну сіль або її сольват звичайно вводять в одиничній дозованій формі. Активну сполуку можна вводити будь-яким зручним способом, але звичайно перорально або парентерально. Для такого введення сполуку звичайно використовують у формі фармацевтичної композиції з фармацевтично прийнятним носієм, розріджувачем і/або ексципієнтом, хоча конкретна форма композиції природно буде залежати від способу введення.

Композиції готують шляхом змішування, і відповідним чином адаптують для перорального, парентерального або місцевого введення, і, як такі, вони можуть бути у формі таблеток, капсул, рідких препаратів для перорального введення, порошків, гранул, коржів, пастилок, що відтворюються, порошків, розчинів для ін'єкцій і вливань, або суспензій, супозиторіїв і пристосувань для введення через шкіру. Композиції для перорального введення переважні, особливо у формі для перорального введення, тому що вони більш зручні при вживанні.

Таблетки і капсули для перорального введення звичайно бувають в одиничній дозованій формі, і містять звичайні ексципієнти, такі як сполучні агенти, наповнювачі, розріджувачі, агенти, що сприяють таблетуванню, змазуючі агенти, розпушувачі, барвники, смакові агенти й змочуючі агенти. На

таблетки може бути нанесена оболонка способами, які добре відомі спеціалістам.

Придатними для використання наповнювачі включають целюлозу, маніт, лактозу й інших подібних агентів. Придатні розпушуючі агенти, включають крохмаль, полівінілпіролідон і похідні крохмалю, такі як натрійгліколят крохмалю. Придатні змазуючі агенти включають, наприклад, стеарат магнію. Придатні фармацевтично прийнятні змочуючі агенти включають натрійлаурилсульфат.

Тверді композиції для перорального введення можна приготувати звичайними способами змішування, заповнення, таблетування і т.п. Повторні операції змішування можна використовувати для більш рівномірного розподілу активного агента в композиції, використовуючи великі кількості наповнювача. Такі операції природно є звичайними для спеціалістів.

Рідкі препарати для перорального введення можуть бути, наприклад, у формі водяних або масляних суспензій, розчинів, емульсій, сиропів або еліксирів, або можуть бути подані у вигляді сухого продукту для відтворення препарату при додаванні води або іншого підходящого носія перед використанням. Такі рідкі препарати можуть містити звичайні добавки, такі як агенти, що суспендують, наприклад, сорбіт, сироп, метилцелюлоза, желатини, гідроксиетилцелюлоза, карбоксиметилцелюлоза, гель стеарату алюмінію або гідровані харчові жири, що емульгують агенти, наприклад, лецитин, сорбітанмоноолеат або смола акації; не водяні носії (які можуть включати харчові жири), наприклад, мигдальна олія, фракціонована кокосова олія, складні ефіри олій, такі як складні ефіри гліцерину, пропіленгліколь або етиловий спирт; консерванти, наприклад, метил- або пропіл р-гідроксибензоат або сорбінова кислота, і при бажанні звичайні смакові агенти або барвники.

Для парентерального введення готують форми рідких одиничних доз, що містять сполуку даного винаходу і стерильний наповнювач. Таку сполуку, в залежності від наповнювача і концентрації, можна або суспендувати, або розчинити. Розчини для парентерального введення звичайно готують, розчиняючи активну сполуку в наповнювачі, і стерилізують фільтруванням перед заповненням у підходящі пробірки або ампули, а потім герметизують. Вигідно також розчиняти в носії ад'юванти, такі як локальні анестезуючі агенти, консерванти й буферуючі агенти. Для підвищення стабільності композицію можна заморозити після заповнення в ампули, і воду видалити у вакуумі.

Суспензії для парентерального введення готують практично таким же чином, за винятком того, що активну сполуку суспендують у носії замість розчинення, і стерилізують, обробляючи етиленоксидом перед суспендуванням у стерильному носії. Зручно, щоб поверхнево активний агент або змочуючий агент, були включені в композицію для полегшення рівномірного розподілу активної сполуки.

На практиці прийнято, звичайно супроводжувати композиції письмовими або друкарськими інструкціями для використання при терапевтичному застосуванні.

У тому значенні, як тут використовується, тер-

мін "фармацевтично прийнятний" охоплює сполуку, композиції й інгредієнти для використання як у медицині, так і у ветеринарії: наприклад, термін "фармацевтично прийнятна сіль" включає солі, які використовують у ветеринарії.

Далі в даному винаході запропонований спосіб лікування і/або профілактики цукрового діабету, станів, що пов'язані із цукровим діабетом, і деяких пов'язаних із ним ускладнень у людей або інших ссавців, що включає введення ефективної, нетоксичної! кількості калійної солі або її сольвата людини або ссавцю, що потребує їх.

Зручно, щоб активний інгредієнт можна було вводити у вигляді визначеної вище фармацевтичної композиції, і це складає конкретний аспект даного винаходу.

В іншому аспекті даного винаходу запропоноване використання калійної солі або її сольвата для приготування лікарського засобу для лікування і/або профілактики цукрового діабету, станів, пов'язаних із цукровим діабетом і деякими ускладненнями, пов'язаних із цукровим діабетом.

При лікуванні або при профілактиці цукрового діабету, станів, пов'язаних із цукровим діабетом, і пов'язаних із ним деяких ускладнень, калійну сіль або її сольват можна вводити в таких кількостях, щоб забезпечити відповідні дози сполуки (I), наприклад такі, що зазначені [в EP 0306228, WO94/0565 або WO98/55122].

Одинична доза композицій даного винаходу включає калійну сіль або її фармацевтично прийнятний сольват у такій кількості, що забезпечує введення аж 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 12 мг сполуки (I). Так, зокрема, запропонована фармацевтична композиція, що включає калійну сіль або її сольват і фармацевтично прийнятний носій, де калійна сіль або її фармацевтично прийнятний сольват є присутнім у кількості 1, 2, 4, 8, 4-8 або 8-12мг сполуки (I); наприклад 1мг сполуки (I); наприклад 2мг сполуки (I); наприклад 4мг сполуки (I); наприклад 8мг сполуки (I); наприклад 12мг сполуки (I).

У даному винаході запропонована також фармацевтична композиція, що включає калійну сіль або її фармацевтично прийнятний сольват у комбінації з одним або більш із протидіабетичних агентів і необов'язково фармацевтично прийнятний носій.

У даному винаході запропонований також спосіб лікування і/або профілактики цукрового діабету, станів, пов'язаних із цукровим діабетом, і деяких пов'язаних із ним ускладнень у людей і інших ссавців, що включає введення ефективної, нетоксичної кількості калійної солі або її фармацевтично прийнятного сольвата, у комбінації з одним або більше з інших протидіабетичних агентів.

У іншому аспекті даного винаходу запропоноване використання калійної солі або її фармацевтично прийнятного сольвата в комбінації з одним або більш з інших протидіабетичних агентів для готування ліків для лікування і/або профілактики цукрового діабету, станів, пов'язаних із цукровим діабетом, і деяких пов'язаних із ним ускладнень.

При вищевказаних способах лікування вве-

дення калійної солі або її фармацевтично прийнятного сольвата й іншого протидіабетичного агента або агентів включає спільне введення або послідовне введення активних агентів.

Бажано, щоб вищевказані композиції, включаючи одиничні дози, або способи лікування калійною сіллю або її фармацевтично прийнятним сольватом, включали її в кількості, що забезпечує аж 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 12 мг сполуки (I). Так, наприклад, у вищевказаних композиціях, включаючи одиничні дози і способи лікування калійною сіллю або її фармацевтично прийнятним сольватом, калійна сіль або її фармацевтично прийнятний сольват є присутнім у кількості, що забезпечує наприклад 1 мг сполуки (I); калійна сіль або її фармацевтично прийнятний сольват є присутнім у кількості, що забезпечує 2мг сполуки (I); калійна сіль або її фармацевтично прийнятний сольват є присутнім у кількості, що забезпечує 3мг сполуки (I); калійна сіль або її фармацевтично прийнятний сольват є присутнім у кількості, що забезпечує 4мг сполуки (I); або калійна сіль або її фармацевтично прийнятний сольват є присутнім у кількості, що забезпечує 8мг сполуки (I).

Інші протидіабетичні агенти вибирають із бігуанідів, сульфонілсечовин і інгібіторів альфа-глюкозидази. Іншим протидіабетичним агентом є бігуанід. Іншим протидіабетичним агентом є сульфонілсечовини. Іншим протидіабетичним агентом є інгібітор альфа-глюкозидази. Придатними протидіабетичними агентами є агенти, що розкриті [в WO98/57649, WO98/57634, WO98/57635, WO98/57636, WO99/03477, WO99/03476].

Утримання вищевказаних публікацій включено в опис у якості посилання. При лікуванні вищевказаними сполуками даного винаходу не виявлено ніяких шкідливих токсикологічних ефектів.

Наведені далі приклади є лише ілюстративними, і ніяким чином не обмежують даний винахід.

Приклад 1

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

Розчин гідроксиду калію (0,56г) у воді (5мл) додають до розчину, що перемішується 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-піридил)аміно)етокси]бензил]тіазолідин-2,4-діону (3,0г) у тетрагідрофурані (30мл) при 50°C. Розчин охолоджують при перемішуванні до 21°C протягом приблизно 1 години, перед тим, як розчинник випарюють при пониженому тиску, одержуючи калійну сіль 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-піридил)аміно)етокси]бензил]тіазолідин-2,4-діону, (2,90г) у вигляді кристалічної твердої речовини.

Приклад 2

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

Суспензію, що перемішується, 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-піридил)аміно)етокси]бензил]тіазолідин-2,4-діону (3,0г) в ацетоні (30мл) нагрівають до кипіння зі зворотнім холодильником перед тим, як додають розчин гідроксиду калію

(0,56г) у воді (5мл). Через 5 хвилин утворюється прозорий розчин, і температуру, розчину, що перемішується, знижують до 21°C приблизно протягом 1 години. Розчинник випарюють при зниженому тиску, одержуючи калійну сіль 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-піридил)аміно)етокси]бензил]тіазолідин-2,4-діону, (3,25г) у вигляді кристалічної твердої речовини.

Приклад 3

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

Розчин гідроксиду калію (0,56г) у воді (1мл) додають до суспензії, що перемішується, 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-піридил)аміно)етокси]бензил]тіазолідин-2,4-діону (3,0г) у пропан-2-олі (30мл) при кипінні зі зворотнім холодильником. Через 5 хвилин розчин стає прозорим, перед тим, як починає утворюватися осад, що перемішується, суміш охолоджують до 21°C приблизно за 90 хвилин. Твердий осад збирають фільтруванням, промивають пропанол-2-олом (10мл) і сушать у вакуумі протягом 16 годин, одержуючи калійну сіль 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-піридил)аміно)етокси]бензил]тіазолідин-2,4-діону, (3,14г) у вигляді твердої кристалічної речовини білого кольору.

Знайдено (%): C 54,44, H 4,53, N 10,45; Розраховано: C 54,52, H 4,83, N 10,60.

Рівень утримання іонів калію визначений як 9,9ваг.% (розраховано: 9,9%) за даними іонної хроматографії.

Вміст води (визначено за способом Karl-Fisher): 0,2ваг.%.

Приклад 4

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

Трет-бутоксид калію (1,41г) додають до суспензії, що перемішується, 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-піридил)аміно)етокси]бензил]тіазолідин-2,4-діону (3,0г) у етилацетаті (30мл) при кипінні зі зворотнім холодильником. Суміш, що перемішується, витримують при кипінні зі зворотнім холодильником протягом 15 хвилин, а потім охолоджують до 21°C приблизно за 1 годину. Твердий продукт збирають фільтруванням, промивають етилацетатом (10мл) і сушать у вакуумі при 50°C протягом 72 годин, одержуючи калійну сіль 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-піридил)аміно)етокси]бензил]тіазолідин-2,4-діону, (3,30г) у вигляді твердої кристалічної речовини білого кольору.

Приклад 5

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

Розчин гідроксиду калію (4,71г) у воді (5,0мл) додають до суспензії, що перемішується, 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-піридил)аміно)етокси]бензил]тіазолідин-2,4-діону (25,0г) у пропан-2-олі (250мл) при кипінні зі зворотнім холодильником. Суміш, що перемішується, витримують при кипінні зі зворотнім холодильником протягом 15 хвилин, потім охолоджують до 21°C приблизно протягом 1 години. Твердий продукт збирають фільтруванням, промивають пропа-

нол-2-олом (50мл) і сушать у вакуумі при 60°C протягом 16 годин, одержуючи калійну сіль 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-піридил) аміно)етокси]бензил]тіазолідин-2,4-діону, (26,6г) у вигляді кристалічної твердої речовини білого кольору.

Характеристики продукту приклада 3

Інфрачервоний спектр поглинання дисперсії в мінеральній олії продукту отриманий із використанням спектрофотометра Nicolet 710 FT-IR. із роздільною здатністю 2см^{-1} (Фіг.1). Дані реєстрували з інтервалами 1см^{-1} . Положення смуг поглинання: 1668, 1605, 1596, 1559, 1537, 1512, 1504, 1424, 1311, 1263, 1247, 1224, 1206, 1199, 1178, 1156, 1061, 1008, 977, 964, 896, 830, 783, 764, 746, 731, 692, 663, 559, 510, 479см^{-1} .

Інфрачервоний спектр твердого продукту отриманий на спектрометрі Perkin-Elmer Spectrum One FT-IR, постаченому універсальним ATR пристосуванням. Положення смуг поглинання: 2924, 2867, 1667, 1595, 1557, 1534, 1501, 1462, 1438, 1422, 1389, 1364, 1309, 1262, 1244, 1220, 1206, 1197, 1178, 1155, 1106, 1080, 1060, 1007, 977, 963, 922, 896, 829, 782, 764, 746, 729, 692, 662см^{-1} .

Раманівський спектр розсіювання (Фіг.2) записаний для зразка в ампулі для ЯМР спектрів на спектрометрі Nicolet 960 E.S.P. FT-Raman spectrometer, при роздільній здатності 4см^{-1} із збудженням від лазера Nd:VO₄ (1064нм) із вихідною потужністю 400мВт. Частоти смуг, що спостерігаються: 3068, 3055, 3012, 2925, 2900, 2868, 1663, 1611, 1560, 1463, 1439, 1424, 1387, 1313, 1275, 1206, 1179, 1158, 1099, 1057, 977, 923, 897, 842, 783, 750, 726, 663, 633, 480, 405, 347см^{-1} .

Порошкова рентгенограма променів порошку продукту (Фіг.3) була отримана в таких умовах накопичення: анод трубки: Cu, напруга генератора: 40kV струм генератора: 40mA, початковий кут: $2,0^\circ 2\theta$, кінцевий кут: $35,0^\circ 2\theta$, крок: $0,02^\circ 2\theta$, час на крок: 2,5сек. Характеристичні XRPD кути і відносні інтенсивності подані в таблиці 1.

Таблиця 1

Кут 2-тета°	Відносна інтенсивність %
3,1	100
6,2	13
9,3	13,2
12,1	0,8
12,5	3,1
12,9	1
13,5	1,3
14,3	8
15,2	35,9
15,6	2,9
16,3	1,4
17,4	0,9
18,5	3,6
18,8	10,5
19,8	2,9
20,1	2,9
20,5	2,4
21,1	6,2
21,7	1,3
22,4	9,3
23,3	11,3
23,8	7,3
24,2	8,4
24,9	2,9

25,5	3,2
26,6	4,4
27,1	9,9
28,0	5,8
28,4	4,5
29,6	4,3
29,9	2,6
30,9	6,1
32,1	10,1
32,8	2,5
33,2	7,3
34,5	3,1

Твердофазний спектр ЯМР продукту (Фіг.4) отриманий на приладі Bruker AMX3 із робочою частотою 90,55МГц: твердий продукт поміщали в 4мм цирконієвий MAS ротор, що оснащений Kel-F кришкою, і швидкість обертання ротора складала приблизно 10кГц. ¹³C MAS спектр отриманий із накопиченням при перехресній поляризації протонів за Hartmann-Hahn (CP час контакту 3мсек, час повтору 15сек) і розв'язка протонів при накопиченні здійснювалася в послідовності two-pulse phase modulated (TPPM) composite.

Хімічні зсуви виміряні у відношенні зовнішнього стандарту - сигналу карбоксилату гліцину при 176,4мд (відносно TMS) і розташовані при: 38,8, 49,7, 64,3, 66,7, 103,9, 110,9, 118,1, 129,1, 131,1, 132,4, 136,2, 148,3, 158,6, 191, 1, 196,3мд.

Характеристики калійної солі продукту приклада 5

Стабільність калійної солі у твердому стані

Стабільність калійної солі у твердому стані визначають при збереженні приблизно 1,00г матеріалу в незакритій скляній сулії при а) 40°C/75% відносної вологості (RH) протягом 1 місяця і b) у закритій сулії при 50°C протягом 1 місяця. Потім матеріал досліджують за допомогою ВЕРХ у відношенні кінцевого утримання і продуктів розкладання в обох випадках.

а) 40°C/75% RH: не спостерігається значного розкладання (ВЕРХ аналіз, 101% виходу).

б) 50°C: не спостерігається значного розкладання (ВЕРХ аналіз, 99% виходу).

Розчинність калійної солі

Розчинність матеріалу визначають, додаючи аліквоти води від 1 до 1000мл до приблизно 100мг лікарської речовини до розчинення порошків. Візуально розчинність, що реєструється, контролюють за допомогою ВЕРХ аналізу насиченого розчину.

Розчинність: >100мг/мл.

Інтервал температур плавлення калійної солі

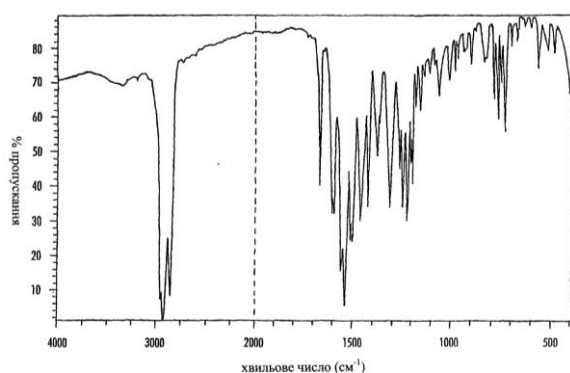
Інтервал температур плавлення калійної солі визначають за способом, що розкритий в U.S. Pharmacopoeia, USP 23, 1995, <741> "Melting range or temperature, Procedure for Class Ia", використовуючи прилад для визначення температури плавлення Buchi 545.

Інтервал температур плавлення: 196,4-200,6°C

Тпочатку для калійної солі

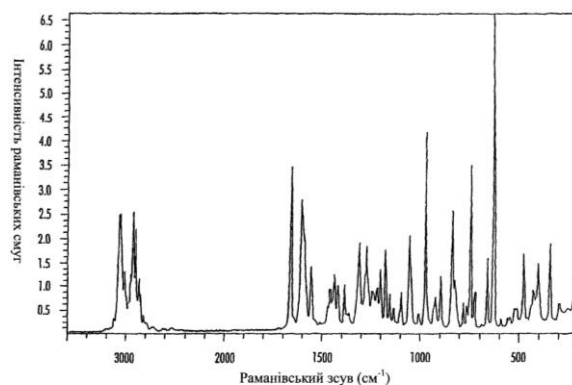
Тпочатку для лікарської речовини визначають за допомогою диференційного скануючого калориметра використовуючи прилад Perkin-Elmer DSC7.

Тпочатку (10°C/хвилину, закритий контейнер): 205°C.



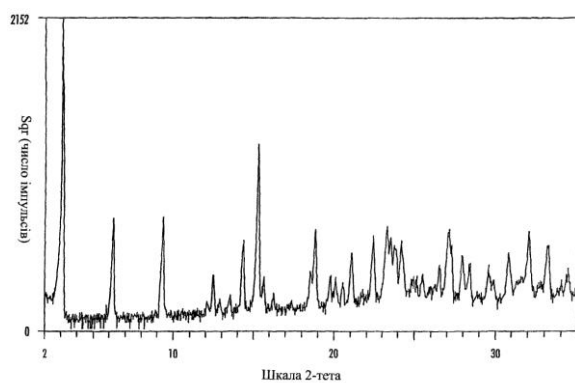
ІНФРАЧЕРВОНИЙ СПЕКТР КАЛІЙНОЇ СОЛІ

ФІГ.1



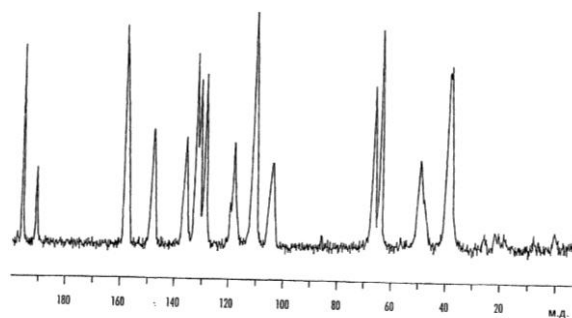
РАМАНІВСЬКИЙ СПЕКТР КАЛІЙНОЇ СОЛІ

ФІГ.2



ПОРОШКОВА РЕНТГЕНОГРАМА КАЛІЙНОЇ СОЛІ

ФІГ.3

ТВЕРДОФАЗНИЙ СПЕКТР ^{13}C ЯМР КАЛІЙНОЇ СОЛІ

ФІГ.4