



УКРАЇНА

(19) UA (11) 75370 (13) C2

(51) МПК (2006)

C07D 417/12 (2006.01)

C07D 277/34 (2006.01)

A61K 31/425

A61P 3/10 (2006.01)

A61P 9/12 (2006.01)

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

(54) ПОЛІМОРФНІ ФОРМИ 5-[4-[2-[N-МЕТИЛ-N-(2-ПІРИДИЛ)АМІНО]ЕТОКСИ] БЕНЗИЛ] ТІАЗОЛІДИН-2,4-ДІОН МАЛЕАТУ

1

2

(21) 2003043901

(22) 25.09.2001

(24) 17.04.2006

(86) PCT/US01/29896, 25.09.2001

(31) 805/MAS/00

(32) 26.09.2000

(33) IN

(46) 17.04.2006, Бюл. № 4, 2006 р.

(72) Чебійям Прабхакар, IN, Маміллапаллі Рамаб-
хадра Сарма, IN, Крішнамурті Біас, IN, Сілла Віш-
нувардхан Редді, IN, Гаддам Ом Редді, IN

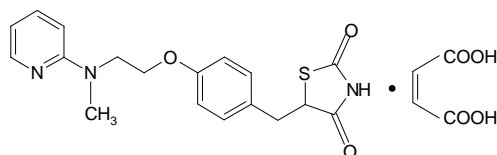
(73) ДР. РЕДДІЗ ЛАБОРАТОРІЗ ЛІМІТЕД, IN

(56) WO, 94/05659, A, 1994

WO, 97/27191, A, 1997

WO, 97/41120, A, 1997

EP, 0 306 288, A, 1989

(57) 1. Поліморфна форма I 5-[4-[2-[N-метил-N-(2-
піридил)аміно]етокси]бензил]тіазолідин-2,4-діон
малеату, що має формулу

та її стереоізомери, які характеризуються ендоте-
рною плавлення при 100,53°C (починаючи з
88,65°C) за даними диференційної скануючої ка-
лориметрії (ДСК).

2. Поліморфна форма за п.1, яка характеризується
рентгенівською дифрактограмою на порошку
(РДП), що містить піки при 2θ : 10,90, 14,54,
15,96, 18,46, 18,60, 19,76, 20,72, 21,84, 22,36,
22,46, 23,90, 24,04, 24,72, 25,30, 25,98, 27,44 та
29,70.

3. Поліморфна форма за п.1, яка характеризується
спектром 14 поглинання з піками: 3435, 2997,
2773, 1750, 1701, 1620, 1510, 1362, 1332, 1237,
1165, 864, 764, 717, 654 та 540 cm^{-1} .

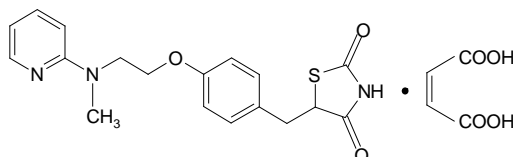
4. Поліморфна форма за п.1, яка характеризується
тим, що її виготовлення включає наступні стадії:

(i) змішування 5-[4-[2-[N-метил-N-(2-
піридил)аміно]етокси]бензил]тіазолідин-2,4-діон
малеату з етанолом і нагрівання з утворенням
розчину,

(ii) фільтрацію розчину та охолодження до кімнат-
ної температури; та

(iii) виділення кристалів форми I 5-[4-[2-[N-метил-
N-(2-піридил)аміно]етокси]бензил]тіазолідин-2,4-
діон малеату.

5. Поліморфна форма II 5-[4-[2-[N-метил-N-(2-
піридил)аміно]етокси]бензил]тіазолідин-2,4-діон
малеату, що має формулу



та її стереоізомери, які характеризуються наступ-
ними даними ДСК: ендотерма плавлення при
127,67°C (починаючи з 123,17°C).

6. Поліморфна форма за п. 5, яка характеризуєть-
ся тим, що має піки РДП 2θ : 8,90, 15,40, 18,06,
19,20, 22,30, 23,40, 23,62, 24,80, 25,10, 25,84,
26,72, 27,18, 29,30, 29,54, 29,84 та 33,26.

7. Поліморфна форма за п.5, яка характеризується
тим, що має піки спектра 14 поглинання: 3424,
3040, 2947, 2720, 1751, 1702, 1641, 1618, 1574,
1541, 1412, 1382, 1359, 1326, 1265, 1242, 1213,
1162, 1067, 1031, 865, 773, 713, 667, 576 та 539 cm^{-1} .

8. Поліморфна форма за п. 5, яка характеризуєть-
ся тим, що її виготовлення включає наступні стадії:

(i) змішування 5-[4-[2-[N-метил-N-(2-
піридил)аміно]етокси]бензил]тіазолідин-2,4-діон
малеату з ацетоном і нагрівання з утворенням
розчину,

(ii) фільтрацію розчину та охолодження до кімнат-
ної температури; та

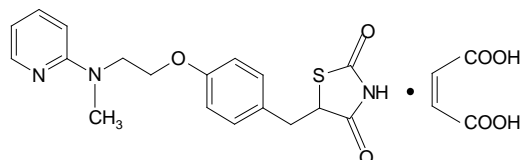
(13) C2

(11) 75370

(19) UA

(iii) виділення кристалів форми II 5-[4-[2-[N-метил-N-(2-піридил)аміно]етокси]бензил]тіазолідин-2,4-діон малеату.

9. Поліморфна форма III 5-[4-[2-[N-метил-N-(2-піридил)аміно]етокси]бензил]тіазолідин-2,4-діон малеату, що має формулу



та її стереоізомери, які характеризуються наступними даними ДСК: ендотерма плавлення при 126,41°C (починаючи з 122,06°C).

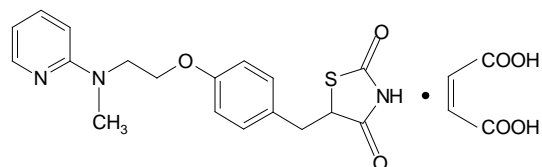
10. Поліморфна форма за п. 9, яка характеризується тим, що має піки РДП Θ : 4,60, 8,46, 9,24, 14,98, 15,86, 17,02, 18,60, 21,92, 23,50, 25,00, 25,44, 26,00, 26,38, 28,34 та 33,90.

11. Поліморфна форма за п. 9, яка характеризується тим, що має піки спектра 14 поглинання: 3429, 2949, 2738, 1747, 1704, 1641, 1617, 1513, 1464, 1352, 1244, 1117, 1069, 862, 777, 717, 657 та 589 cm^{-1} .

12. Поліморфна форма за п. 9, яка характеризується тим, що її виготовлення включає наступні стадії:

- (i) змішування 5-[4-[2-[N-метил-N-(2-піридил)аміно]етокси]бензил]тіазолідин-2,4-діон малеату з метанолом і нагрівання з утворенням розчину,
- (ii) фільтрацію розчину та охолодження до кімнатної температури; та
- (iii) виділення кристалів форми III 5-[4-[2-[N-метил-N-(2-піридил)аміно]етокси]бензил]тіазолідин-2,4-діон малеату.

13. Поліморфна форма IV 5-[4-[2-[N-метил-N-(2-піридил)аміно]етокси]бензил]тіазолідин-2,4-діон малеату, що має формулу



та її стереоізомери, які характеризуються наступними даними ДСК: ендотерма плавлення при 125,39°C (починаючи з 121,03°C).

14. Поліморфна форма за п.13, яка характеризується тим, що має піки РДП Θ : 7,40, 8,80, 9,54, 14,98, 15,32, 15,82, 16,90, 17,70, 18,40, 18,54, 19,08, 19,72, 20,22, 20,48, 21,36, 21,66, 22,18, 22,58, 23,32, 23,96, 24,52, 25,38, 26,48, 27,00, 27,58, 27,94, 28,34, 28,54, 28,84, 29,10, 29,86, 30,02, 30,40, 30,52, 30,84, 31,40 та 31,94.

15. Поліморфна форма за п.13, яка характеризується тим, що має піки спектра 14 поглинання: 3433, 2930, 1753, 1705, 1642, 1617, 1512, 1467, 1351, 1244, 1162, 1061, 864, 765, 714, 658 та 526 cm^{-1} .

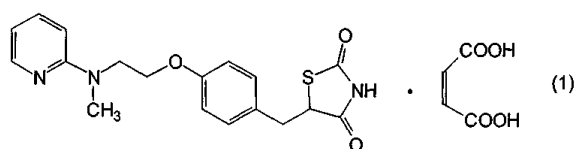
16. Поліморфна форма за п.13, яка характеризується тим, що її виготовлення містить наступні стадії:

- (i) змішування 5-[4-[2-[N-метил-N-(2-піридил)аміно]етокси]бензил]тіазолідин-2,4-діон малеату з 1,4 діоксаном і нагрівання з утворенням розчину,
- (ii) фільтрацію розчину та охолодження до кімнатної температури; та
- (iii) виділення кристалів форми IV 5-[4-[2-[N-метил-N-(2-піридил)аміно]етокси]бензил]тіазолідин-2,4-діон малеату.

17. Застосування поліморфної форми за будь-яким з пп. 1, 5, 9 або 13 для виготовлення ліків для лікування несприйнятливості до інсуліну.

18. Фармацевтична композиція, що містить поліморфну форму за будь-яким з пп. 1, 5, 9 або 13.

Даний винахід стосується нових поліморфних/псевдополіморфних форм 5-[4-[2-[N-метил-N-(2-піридил)аміно]етокси]бензил]тіазолідин-2,4-діон малеату та його стереоізомерів, які мають формулу (1). Винахід також стосується фармацевтичної композиції, що містить нову поліморфну форму або суміш нових поліморфних форм та фармацевтично прийнятний носій. Поліморфні форми за даним винаходом є більш активними як антидіабетичний засіб порівняно з відомим на цей час 5-[4-[2-[N-метил-N-(2-піридил)аміно]етокси]бензил]тіазолідин-2,4-діон малеатом.



Даний винахід також стосується способу одержання різних поліморфних/псевдополіморфних 5-[4-[2-[N-метил-N-(2-піридил)аміно]етокси]бензил]тіазолідин-2,4-діон малеатів, які мають формулу (1), наведених нижче. Поліморфні форми, одержані за способом згідно даного винаходу, є більш активними як антидіабетичний засіб.

Поліморфні форми 5-[4-[2-[N-метил-N-(2-піридил)аміно]етокси]бензил]тіазолідин-2,4-діон малеату формули (1), визначеної вище, зменшують вміст глюкози в крові і дають позитивні результати при ішемічній хворобі серця та атеросклерозі.

З багатьох лікарських засобів, корисних при лікуванні діабетичних захворювань, похідні тіазолідиніону є широко відомими та розглядаються як набагато більш ефективні компоненти в порівнянні з сульфонілсечовинами. Стосовно 5-[4-[2-[N-метил-N-(2-піридил)аміно]етокси]бензил]тіазолідин-2,4-діон малеату, що є одним з представників тіазолідинді-

онів, який виявив еуглікемічний ефект, повідомлялося в 1988 році групою Veetcham, Великобританія (EP 0306228 A1), і з тих пір ця речовина викликає інтерес в даній галузі.

Нові поліморфні форми 5-[4-[2-[N-метил-N-(2-піридил)аміно]етокси]бензил]тіазолідин-2,4-діон малеату формули (1), визначеної вище, є корисними при зниженні ваги тіла і при лікуванні та/або профілактиці таких захворювань, як підвищений кров'яний тиск, ішемічна хвороба серця, атеросклероз, інсульт, захворювання периферичних судин та пов'язані з ними порушення. Нові поліморфні форми 5-[4-[2-[N-метил-N-(2-піридил)аміно]етокси]бензил]тіазолідин-2,4-діон малеату формули (1) згідно даного винаходу, можуть бути використані при лікуванні певних захворювань нирок, включаючи гломерулонефрит, гломерулосклероз, нирковий синдром, нефросклероз при підвищеному артеріальному тиску, нефропатію. Нові поліморфні форми 5-[4-[2-[N-метил-N-(2-піридил)аміно]етокси]бензил]тіазолідин-2,4-діон малеату формули (1) також корисні при лікуванні та/або профілактиці несприйнятливості до інсуліну (діабет 2 типу), несприйнятливості до лептину, зниженої толерантності до глюкози, дисліпідемії, порушень, пов'язаних з синдромом Х, таких, як підвищений кров'яний тиск, ожиріння, несприйнятливості до інсуліну, ішемічна хвороба серця та інші серцево-судинні порушення. Такі нові поліморфні форми 5-[4-[2-[N-метил-N-(2-піридил)аміно]етокси]бензил]тіазолідин-2,4-діон малеату формули (1) можуть бути також корисні як інгібітори альдозоредуктази, для покращення пізнавальних функцій при недоумстві, для лікування ускладнень при діабеті, при порушеннях, пов'язаних з активацією ендотеліальних клітин, лікуванні псоріазу, полікістозу яєчників (PCOS), запальних захворювань кишечника, остеопорозу, міотонічної дистрофії, панкреатиту, атеросклерозу, ретинопатії, ксантоми, запалень та для лікування раку. Нові поліморфні форми 5-[4-[2-[N-метил-N-(2-піридил)аміно]етокси]бензил]тіазолідин-2,4-діон малеату формули (1) згідно даного винаходу, корисні при лікуванні та/або профілактиці вищезазначених захворювань в комбінації/сумісно з одним або більше інгібіторами коферменту ГМГ КоА редуктази, гіполіпідемічними/гіполіпопротеїнемічними агентами, такими, як похідні фібрової кислоти, нікотина кислота, холестирамін, коlestипол, пробукол.

Останній напрям, що виник нещодавно часом в фармацевтичній промисловості, спрямований на вивчення поліморфізму та дослідження відмінностей в активності різних поліморфних форм лікарського засобу. Термін поліморфізм згідно даного винаходу стосується різних фізичних форм, кристалічних форм, кристалічних/рідкокристалічних/некристалічних (аморфних) форм. Дане питання викликало найбільший інтерес після того, як помітили, що багато антибіотиків, антибактеріальних речовин, транквілізаторів тощо виявляють поліморфізм, і декілька/одна поліморфних форм лікарського засобу виявляють чудову біо-корисність і, таким чином, володіють набагато більшою активністю в порівнянні з іншими поліморфами. Сертралін, френтизол, раніти-

дин, сульфатіазол, індометацин та інші являють собою деякі важливі приклади фармацевтичних препаратів, що виявляють поліморфізм. Поліморфізм лікарських засобів є областю, яка на цей час представляє великий інтерес, що є очевидним з численних виданих патентів. Як деякі з них, можуть бути згадані наступні: патент США 5700820 описує шість поліморфних форм троглітазона, в патенті США 5248699 обговорюється п'ять поліморфних форм хлоргідрату сертраліну, патент EP 014590 описує чотири поліморфні форми френтизолу. В патентах EP 490648 та EP 022527 розглядається поліморфізм в лікарських засобах, в них обговорюються шість поліморфних форм троглітазону, публікація WO 97/27191 також стосується питання поліморфізму в лікарських засобах.

Європейський патент №0306338, міжнародна публікація WO 94/25026 та заявка на патент США №5646169 описують, що за допомогою рентгеновського кристалографічного аналізу були визначені взаємопов'язані конфігурації діастереоізомерів, і що готується опис кристалічної та молекулярної структури 5-[4-[2-[N-метил-N-(2-піридил)аміно]етокси]бензил]тіазолідин-2,4-діон малеату.

Надані відомості не торкаються питання про можливість/спостереження того, що 5-[4-[2-[N-метил-N-(2-піридил)аміно]етокси]бензил]тіазолідин-2,4-діон малеат існує в різних поліморфних формах. До цього часу не існує опублікованих робіт, що стосувалися б таких спостережень. Той факт, що поліморфізм 5-[4-[2-[N-метил-N-(2-піридил)аміно]етокси]бензил]тіазолідин-2,4-діон малеату не вивчався раніше, разом з присутнім на цей час інтересом в галузі поліморфізму в лікарських засобах, спонукали авторів даного винаходу зайнятися цим дослідженням.

Останнім часом в усьому світі проводяться дослідження з метою запобігання/лікування хронічних ускладнень при діабеті. 5-[4-[2-[N-метил-N-(2-піридил)аміно]етокси]бензил]тіазолідин-2,4-діон малеат розглядається сьогодні як один з найбільш ефективних антидіабетичних лікарських засобів, який, як багатоцільова активна речовина, здійснює вплив не тільки при діабеті, але також сприяє зниженню рівня тригліцеридів і також допомагає при згаданих вище супутніх ускладненнях. Дійсно, вказаний 5-[4-[2-[N-метил-N-(2-піридил)аміно]етокси]бензил]тіазолідин-2,4-діон малеат виступає як другий кандидат на лікарський засіб еуглікемічного класу антидіабетичних ліків.

З метою створення нових поліморфних форм для зниження рівня холестерину та зниження ваги тіла, які володіють корисною дією при лікуванні та/або профілактиці захворювань, пов'язаних з підвищеним рівнем ліпідів, атеросклерозом, захворювань коронарних артерій, синдрому Х, зниженої толерантності до глюкози, несприйнятливості до інсуліну, що призводить до діабету 2 типу та пов'язаним з цим ускладнень при діабеті, для лікування захворювань, в яких несприйнятливості до інсуліну являє собою патофізіологічний механізм та для лікування підвищеного кров'яного тиску, з покращеною ефективністю, активністю, а також більш низькою токсичністю, автори спрямували свої дослідження на одержання нових поліморф-

них форм, ефективних при лікуванні вищезазначених захворювань. Зусилля в цьому напрямку призвели до одержання поліморфних форм формули (1).

Інша мета даного винаходу полягає в розробці поліморфних форм 5-[4-[2-[N-метил-N-(2-піридил)аміно]етокси]бензил]тіазолідин-2,4-діон малеату, їх стереоізомерів, їх фармацевтично прийнятних сольватів та фармацевтичних композицій з вмістом їх або їх сумішей, які можуть володіти агоністичною активністю проти PRAR α та/або PRAR γ , і необов'язково додатково інгібувати ГМГ КоА редуктазу.

Ще одна мета даного винаходу полягає в розробці нових поліморфних форм 5-[4-[2-[N-метил-N-(2-піридил)аміно]етокси]бензил]тіазолідин-2,4-діон малеату, їх стереоізомерів, їх фармацевтично прийнятних сольватів та фармацевтичних композицій з вмістом їх або їх сумішей, які мають підвищену інтенсивність впливу і не володіють токсичною дією або володіють зниженою токсичною дією.

Ще одна мета даного винаходу полягає в розробці способу одержання нових поліморфних форм 5-[4-[2-[N-метил-N-(2-піридил)аміно]етокси]бензил]тіазолідин-2,4-діон малеату, їх стереоізомерів, фармацевтично прийнятних сольватів.

Ще одна мета даного винаходу полягає в розробці фармацевтичної композиції з вмістом нових поліморфних форм 5-[4-[2-[N-метил-N-(2-піридил)аміно]етокси]бензил]тіазолідин-2,4-діон малеату, сольвати або їх сумішей в комбінації з придатними носіями, розчинниками, розріджувачами та іншими середовищами, які звичайно застосовуються при приготуванні таких композицій.

Даний винахід пов'язаний із спостереженням, що 5-[4-[2-[N-метил-N-(2-піридил)аміно]етокси]бензил]тіазолідин-2,4-діон малеат виявляє поліморфізм, про який не повідомлялось до цього часу. Поліморфні форми I, II, III, IV одержують з різних розчинників, подібних до етилового спирту, ацетону, метилового спирту та 1,4-діоксану.

За допомогою досліджень рентгенівським дифракційним методом на порошку було знайдено, що форми I, II, III, IV є кристалічними за своєю природою.

Диференційна скануюча калориметрія поліморфної форми I показує ендотерму плавлення при 100,53°C. Форма II показує ендотерму плавлення при 127,67°C. Форма III показує ендотерму плавлення при 126,41°C та форма IV показує ендотерму плавлення при 125,39°C.

Всі поліморфні форми виявилися ідентичними в розчині, що є очевидним з даних ядерного магнітного резонансу (ЯМР), даних УФ-спектрів та мас-спектрів. З іншого боку, методи, що використовуються для вивчення твердих тіл, такі, як диференційна скануюча калориметрія (ДСК), рентгенівська дифрактометрія на порошку (РДП) та інфрачервона спектроскопія (ІЧ) виявляють відмінності між даними формами.

Рентгенограму дифракційних смуг на порошку одержували на дифрактометрі моделі Rigaku D/Max 2200, який було обладнано горизонтальним гоніометром $\Theta/2\Theta$ конфігурації. Використовували

випромінювання міді K α ($\lambda=1,5418\text{\AA}$) та зразок сканували між 3-45 градусами 2Θ .

Для диференційної скануючої калориметрії використовували прилад Shimadzu DSC-50, обладнаний регулятором. Дані оброблялися на персональному комп'ютері з процесором Pentium з використанням програмного забезпечення Shimadzu TA-50. Зразки, зважені в алюмінієвих чашках, нагрівали від кімнатної температури до 220°C, при цьому швидкість нагріву становила 5°C/хв. Порожні алюмінієві чашки використовували для порівняння. При проведенні аналізу комірки ДСК постійно продували сухим азотом, при цьому швидкість продування становила 30мл/хв.

Фіг.1 показує типову термограму форми I, одержану при диференційній скануючій калориметрії.

Фіг.2 показує типову термограму форми II, одержану при диференційній скануючій калориметрії.

Фіг.3 показує типову термограму форми III, одержану при диференційній скануючій калориметрії.

Фіг.4 показує типову термограму форми IV, одержану при диференційній скануючій калориметрії.

Фіг.5 зображує характерну рентгенівську дифрактограму форми I.

Фіг.6 зображує характерну рентгенівську дифрактограму форми II.

Фіг.7 зображує характерну рентгенівську дифрактограму форми III.

Фіг.8 зображує характерну рентгенівську дифрактограму форми IV.

На Фіг.9 представлена сумісна діаграма рентгенівських дифрактограм форм I, II, III, IV.

Фіг.10 показує типовий спектр поглинання інфрачервоних променів формою I в броміді калію.

Фіг.11 показує типовий спектр поглинання інфрачервоних променів формою II в броміді калію.

Фіг.12 показує типовий спектр поглинання інфрачервоних променів формою III в броміді калію.

Фіг.13 показує типовий спектр поглинання інфрачервоних променів формою IV в броміді калію.

Одним з об'єктів даного винаходу є нова поліморфна форма I 5-[4-[2-[N-метил-N-(2-піридил)аміно]етокси]бензил]тіазолідин-2,4-діон малеату та її стереоізомери, які мають формулу I, що характеризується наступними даними:

ДСК: ендотерма плавлення при 100,53°C (починаючи з 88,65°C) (Фіг.1).

Рентгенівська дифракція на порошку (2Θ): 10,90, 14,54, 15,96, 18,46, 18,60, 19,76, 20,72, 21,84, 22,36, 22,46, 23,90, 24,04, 24,72, 25,30, 25,98, 27,44, 29,70 (Фіг.5).

ІЧ (cm^{-1}): 3435 (ср), 2997 (сл), 2773 (ср), 1750 (ср), 1701 (с), 1620 (ср), 1510 (ср), 1362 (ср), 1332 (ср), 1237 (сл), 1165 (ср), 864 (с), 764 (сл), 717 (ср), 654 (ср), 540 (сл) (Фіг.10).

Іншим об'єктом даного винаходу є нова поліморфна форма II 5-[4-[2-[N-метил-N-(2-піридил)аміно]етокси]бензил]тіазолідин-2,4-діон малеату та її стереоізомери, які мають формулу I, що характеризується наступними даними:

ДСК: ендотерма плавлення при 127,67°C (починаючи з 123,17°C) (Фіг.2).

РДП (2Θ): 8,90, 15,40, 18,06, 19,20, 22,30,

23,40, 23,62, 24,80, 25,10, 25,84, 26,72, 27,18, 29,30, 29,54, 29,84, 33,26 (Фіг.6).

χ (см^{-1}): 3424 (сл), 3040 (сл), 2947 (сп), 2720 (сп), 1751 (сп), 1702 (с), 1641 (сп), 1618 (сп), 1574 (сл), 1541 (сл), 1412 (сл), 1382 (сл), 1359 (сп), 1326 (сп), 1265 (сл), 1242 (с), 1213 (сл), 1162 (с), 1067 (сл), 1031 (сл), 865 (с), 773 (с), 713 (с), 667 (сп), 576 (сл), 539 (сп) (Фіг.11).

Ще одним об'єктом даного винаходу є нова поліморфна форма III 5-[4-[2-[N-метил-N-(2-піридил)аміно]етокси]бензил]тіазолідин-2,4-діон малеату та її стереоізомери, які мають формулу I, що характеризується наступними даними:

ДСК: ендотерма плавлення при 126,41°C (починаючи з 122,06°C) (Фіг.3).

РДП (2 Θ): 4,60, 8,46, 9,24, 14,98, 15,86, 17,02, 18,60, 21,92, 23,50, 25,00, 25,44, 26,00, 26,38, 28,34, 33,90 (Фіг.7).

χ (см^{-1}): 3429 (сп), 2949 (сп), 2738 (сп), 1747 (сл), 1704 (с), 1641 (сп), 1617 (сп), 1513 (с), 1464 (сп), 1352 (сп), 1244 (с), 1178 (с), 1069 (сп), 862 (сл), 777 (сл), 717 (сп), 657 (сп), 589 (сл) (Фіг.12).

Ще одним об'єктом даного винаходу є нова поліморфна форма IV 5-[4-[2-[N-метил-N-(2-піридил)аміно]етокси]бензил]тіазолідин-2,4-діон малеату та її стереоізомери, які мають формулу I, що характеризується наступними даними:

ДСК: ендотерма плавлення при 125,39°C (починаючи з 121,03°C) (Фіг.4).

РДП (2 Θ): 7,40, 8,80, 9,54, 14,98, 15,32, 15,82, 16,90, 17,70, 18,40, 18,54, 19,08, 19,72, 20,22, 20,48, 21,36, 21,66, 22,18, 22,58, 23,32, 23,96, 24,52, 25,38, 26,48, 27,00, 27,58, 27,94, 28,34, 28,54, 28,84, 29,10, 29,86, 30,02, 30,40, 30,52, 30,84, 31,40, 31,94 (Фіг.8).

χ (см^{-1}): 3433 (сп), 2930 (сп), 1753 (сл), 1705 (с), 1642 (сл), 1617 (сп), 1512 (с), 1467 (сл), 1351 (сп), 1244 (сп), 1162 (сп), 1061 (сл), 864 (с), 765 (с), 714 (сл), 658 (сп), 526 (сл) (Фіг.13).

Ще одним об'єктом даного винаходу є спосіб одержання нової поліморфної форми I 5-[4-[2-[N-метил-N-(2-піридил)аміно]етокси]бензил]тіазолідин-2,4-діон малеату, який має формулу I, характеристики якої описані вище, що включає наступні стадії:

(i) синтез 5-[4-[2-[N-метил-N-(2-піридил)аміно]етокси]бензил]тіазолідин-2,4-діон малеату з використанням відомих способів та розчинення в етанолі;

(ii) нагрівання розчину на паровій бані до тих пір, поки тверді речовини не розчиняться повністю;

(iii) фільтрація прозорого розчину та охолодження до кімнатної температури на протязі 18 годин;

(iv) виділення одержаної форми I 5-[4-[2-[N-метил-N-(2-піридил)аміно]етокси]бензил]тіазолідин-2,4-діон малеату.

Ще одним об'єктом даного винаходу є спосіб одержання нової поліморфної форми II 5-[4-[2-[N-метил-N-(2-піридил)аміно]етокси]бензил]тіазолідин-2,4-діон малеату, що має формулу I, характеристики якої описані вище, що включає наступні стадії:

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

малеату з використанням відомих способів та розчинення в ацетоні;

(ii) нагрівання розчину на паровій бані до тих пір, поки тверді речовини не розчиняться повністю;

(iii) фільтрація прозорого розчину та охолодження до кімнатної температури на протязі 18 годин;

(iv) виділення одержаної форми II 5-[4-[2-[N-метил-N-(2-піридил)аміно]етокси]бензил]тіазолідин-2,4-діон малеату.

Ще одним об'єктом даного винаходу є спосіб одержання нової поліморфної форми III 5-[4-[2-[N-метил-N-(2-піридил)аміно]етокси]бензил]тіазолідин-2,4-діон малеату, що має формулу I, характеристики якої описані вище, що включає наступні стадії:

(i) синтез 5-[4-[2-[N-метил-N-(2-піридил)аміно]етокси]бензил]тіазолідин-2,4-діон малеату з використанням відомих способів та розчинення в метанолі;

(ii) нагрівання розчину на паровій бані до тих пір, поки тверді речовини не розчиняться повністю;

(iii) фільтрація прозорого розчину та охолодження до кімнатної температури на протязі 18 годин;

(iv) виділення одержаної форми III 5-[4-[2-[N-метил-N-(2-піридил)аміно]етокси]бензил]тіазолідин-2,4-діон малеату.

Ще одним об'єктом даного винаходу є спосіб одержання нової поліморфної форми IV 5-[4-[2-[N-метил-N-(2-піридил)аміно]етокси]бензил]тіазолідин-2,4-діон малеату, що має формулу I, характеристики якої описані вище, що включає наступні стадії:

(i) синтез 5-[4-[2-[N-метил-N-(2-піридил)аміно]етокси]бензил]тіазолідин-2,4-діон малеату з використанням відомих способів та розчинення в 1,4-діоксані;

(ii) нагрівання розчину на паровій бані до тих пір, поки тверді речовини не розчиняться повністю;

(iii) фільтрація прозорого розчину та охолодження до кімнатної температури на протязі 18 годин;

(iv) виділення одержаної форми IV 5-[4-[2-[N-метил-N-(2-піридил)аміно]етокси]бензил]тіазолідин-2,4-діон малеату.

Сtereoізомери сполук, які входять в обсяг даного винаходу, можуть бути одержані при використанні реагентів в їх чистій енантіомерній формі відповідно до способу, що дозволяє таку можливість, або вони можуть бути одержані при взаємодії реагентів в присутності каталізаторів в їх чистій енантіомерній формі, або шляхом розділення сумішей стереоізомерів звичайними способами. Деякі переважні способи включають використання мікробного розділення. Розділення діастереомерних солей відбувається там, де це може бути застосовано, за допомогою хіральних кислот, таких як мигдалева кислота, сульфоксамфокислота, винна кислота, молочна кислота та подібні до них, або за допомогою хіральних основ, таких як бруцин, хінінові алкалоїди та їх похідні, та подібних речовин. Звичайно застосовувані способи описані

[Jaques et al. у виданні "Enantiomers, Racemates and Resolution" (Wiley Interscience, 1981)]. Для перетворення кислоти на амід можуть застосовуватися звичайні умови перебігу реакцій, діастереоізомери можуть розділятися або за допомогою фракційної кристалізації, або за допомогою хроматографії та стереоізомери сполуки формули (1) можуть бути одержані гідролізом чистого діастереомерного аміду.

Даний винахід також стосується фармацевтичної композиції, що містить будь-яку поліморфну форму від I до IV 5-[4-[2-[N-метил-N-(2-піридил)аміно]етокси]бензил]тіазолідин-2,4-діон малеату формули (1), та фармацевтично прийнятний носій.

Даний винахід також стосується фармацевтичної композиції, що містить суміш будь-яких поліморфних форм від I до IV 5-[4-[2-[N-метил-N-(2-піридил)аміно]етокси]бензил]тіазолідин-2,4-діон малеату формули (1), та фармацевтично прийнятний носій.

Фармацевтична композиція може мати звичайну форму, таку як таблетки, капсули, порошки, сиропи, розчини, суспензії і тому подібне, може містити речовини, що надають певного запаху, підсолоджувачі і таке інше, такі речовини можуть міститися в придатних твердих або рідких носіях, або розріджувачах або придатних стерильних середовищах для того, щоб одержувати розчини або суспензії, придатні для ін'єкцій. Подібні композиції звичайно містять від 1 до 25%, переважно від 1 до 15% по вазі активного компонента, а решта композиції являє собою фармацевтично прийнятні носії, розріджувачі або розчинники.

Поліморфні форми формули (1), визначені вище, в клінічних умовах застосовувалися на ссавцях, включаючи людину, з використанням при цьому перорального, назального, пульмонарного, трансдермального або парентерального, ректального, із сповільненим вивільненням, підшкірного, внутрішньовенного, внутрішньоуретрального, внутрішньом'язового, інтраназального шляху введення, або через очні розчини, мазі. Введення пероральним шляхом є переважним, оскільки воно є більш зручним і виключає можливі больові відчуття і подразнення, що виникають при ін'єкції. Однак, в тому випадку, якщо пацієнт не може проковтнути ліки або спостерігається погане всмоктування після перорального введення, спричинене хворобою або іншим порушенням, то необхідно вводити ліки парентерально. Денна доза становить приблизно від 0,01 до 100мг/кг ваги тіла пацієнта або переважно від 0,01 до приблизно 30мг/кг ваги тіла, незалежно від шляху введення, при цьому ліки застосовуються або одноразово, або в кілька прийомів. Однак, оптимальна доза для лікування конкретного пацієнта буде визначатися лікарем, відповідальним за лікування, звичайно спочатку застосовуються маленькі дози, які потім збільшуються, і таким чином визначається найбільш придатна доза.

Придатні фармацевтично прийнятні носії являють собою тверді наповнювачі або розріджувачі та стерильні водні чи органічні розчинники. Активний компонент присутній в таких фармацевтичних композиціях в кількості, достатній для забезпечен-

ня бажаної дози, в інтервалі, обумовленому вище. Таким чином, для перорального введення поліморфна форма може змішуватися з придатним твердим або рідким носієм або розріджувачем для того, щоб одержати капсули, таблетки, порошки, сиропи, розчини, суспензії і тому подібне. Фармацевтичні композиції можуть, при бажанні, містити додаткові компоненти, такі як підсолоджувачі, ароматизатори, наповнювачі і тому подібне. Для парентерального введення поліморфні форми можуть змішуватися з стерильним водним або органічним середовищем для того, щоб одержувати розчини або суспензії, придатні для ін'єкції. Наприклад, можуть застосовуватися розчини в кунжутній або арахісовій олії, водний пропіленгліколь тощо, а також водні розчини фармацевтично прийнятних кислотно-адитивних солей, розчинних у воді, або солей з основами цих сполук. Також для ін'єкцій можуть застосовуватися водні розчини, в яких активний компонент розчинений в полігідроксильованій рициновій олії. Розчини, приготовані таким чином, можуть далі вводитися внутрішньовенно, інтраперитонеально, підшкірно або внутрішньом'язово, при цьому внутрішньом'язове введення є переважним для людей.

Для назального введення композиція може містити поліморфні форми даного винаходу, розчинені або суспендовані в рідкому носії, зокрема, у водному носії. Застосовується така композиція у вигляді аерозолі. Носій може містити добавки, такі як агенти для підвищення розчинності, тобто пропіленгліколь, поверхнево-активні речовини, підсилювачі всмоктування, такі як лецитин (фосфатидилхолін) або циклодекстрин, або консерванти, такі як парабени.

Таблетки, драже або капсули з вмістом тальку та/або зв'язуючої речовини, яке містить вуглеводи або щось подібне, є найбільш придатними для будь-якого перорального застосування. Переважно, щоб носії для таблеток, драже або капсул включали лактозу, кукурудзяний та/або картопляний крохмаль. Можна використовувати сироп або еліксир у випадках, коли можна застосовувати підсолоджений наповнювач.

Нижче наводиться приклад типового способу таблетування.

Приклад таблетування:

а) 1) активний компонент	30г
2) лактоза	95г
3) кукурудзяний крохмаль	30г
4) карбоксиметилцелюлоза	44г
5) стеарат магнію	1г

200г на 1000 таблеток

Компоненти 1-3 рівномірно змішують з водою та гранулюють після висушування при зниженому тиску. Компоненти 4 і 5 ретельно перемішують з гранулами, пресують таблетувальною машиною та одержують 1000 таблеток, де кожна таблетка містить 30мг активного компоненту.

б) 1) активний компонент	30г
2) фосфат кальцію	96г
3) лактоза	40г
4) кукурудзяний крохмаль	30г
5) полівінілпіролідон	3,5г
6) стеарат магнію	1,5г

200г на 1000 таблеток

Компоненти 1-4 рівномірно зволожують водним розчином компоненту 5 та гранулюють після висушування при зниженому тиску. Далі додають компонент 6, гранули пресують таблетувальною машиною та одержують 1000 таблеток, де кожна таблетка містить 30мг активного компоненту.

Даний винахід детально описаний в наведених нижче прикладах, які наводяться лише для ілюстрації, і ніяким чином не повинні толкуватися як обмежуючі обсяг винаходу.

Приклад 1

Суміш 5-[4-[2-[N-метил-N-(2-піридил)аміно]етокси]бензил]тіазолідин-2,4-діон малеату (60г, 0,19М) та малеїнової кислоти (22,8г, 0,19М) нагрівають із зворотним холодильником при перемішуванні в ізопропанолі (1,0л) до тих пір, поки не утвориться прозорий розчин (1-2 години). Реакційній масі дозволяють охолонути до кімнатної температури при перемішуванні на протязі 15-20 годин. Білу або білу з відтінком кристалічну речовину відфільтровують, промивають ізопропанолом (3×100мл) та петролейним ефіром (2×100мл), висушують до одержання білої або білої з відтінком речовини (84,5г, вихід 92%).

Приклад 2

1г 5-[4-[2-[N-метил-N-(2-піридил)аміно]етокси]бензил]тіазолідин-2,4-діон малеату, одержаного за способом, описаним в прикладі 1, додають до 10мл етанолу і нагрівають на паровій бані до тих пір, поки тверда речовина повністю не розчиниться. Прозорому розчину дозволяють охолонути до кімнатної температури на протязі 18 годин для того, щоб одержати поліморфну форму I 5-[4-[2-[N-метил-N-(2-піридил)аміно]етокси]бензил]тіазолідин-2,4-діон малеату, з виходом 80% та чистотою >99%.

Приклад 3

1г

5-[4-[2-[N-метил-N-(2-піридил)аміно]етокси]бензил]тіазолідин-2,4-діон малеату, одержаного за способом, описаним в прикладі 1, додають до 50мл ацетону і нагрівають на паровій бані до тих пір, поки тверда речовина повністю не розчиниться. Розчину дозволяють охолонути до кімнатної температури на протязі 18 годин для того, щоб одержати поліморфну форму II 5-[4-[2-[N-метил-N-(2-піридил)аміно]етокси]бензил]тіазолідин-2,4-діон малеату, з виходом 60% та чистотою >99%.

Приклад 4

1г

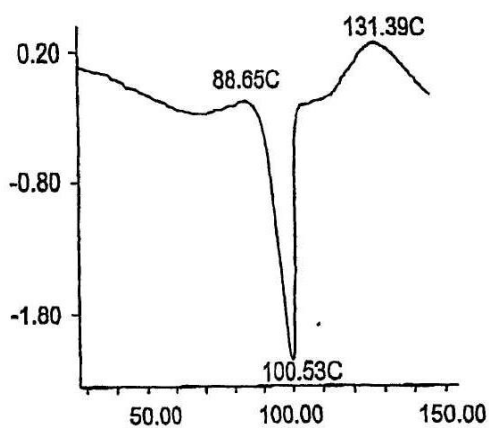
5-[4-[2-[N-метил-N-(2-піридил)аміно]етокси]бензил]тіазолідин-2,4-діон малеату, одержаного за способом, описаним в прикладі 1, додають до 10мл метанолу і нагрівають на паровій бані до тих пір, поки тверда речовина повністю не розчиниться. Прозорому розчину дозволяють охолонути до кімнатної температури на протязі 18 годин для того, щоб одержати поліморфну форму III 5-[4-[2-[N-метил-N-(2-піридил)аміно]етокси]бензил]тіазолідин-2,4-діон малеату, з виходом 75% та чистотою >99%.

Приклад 5

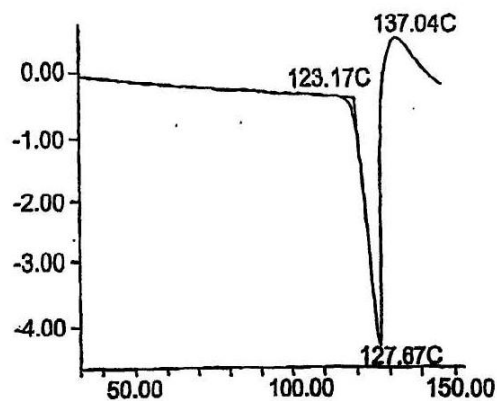
1г

5-[4-[2-[N-метил-N-(2-піридил)аміно]етокси]бензил]тіазолідин-2,4-діон малеату, одержаного за способом, описаним в прикладі 1, додають до 10мл 1,4-діоксану і нагрівають на паровій бані до тих пір, поки тверда речовина повністю не розчиниться. Прозорому розчину дозволяють охолонути до кімнатної температури на протязі 18 годин для того, щоб одержати поліморфну форму IV 5-[4-[2-[N-метил-N-(2-піридил)аміно]етокси]бензил]тіазолідин-2,4-діон малеату, з виходом 70% та чистотою >99%.

Фіг. 1



Фіг. 2



15

75370

16

Fig. 3

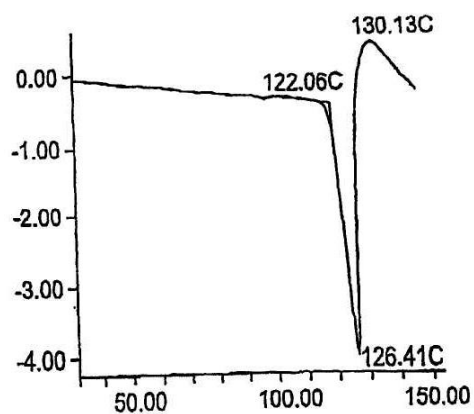


Fig. 4

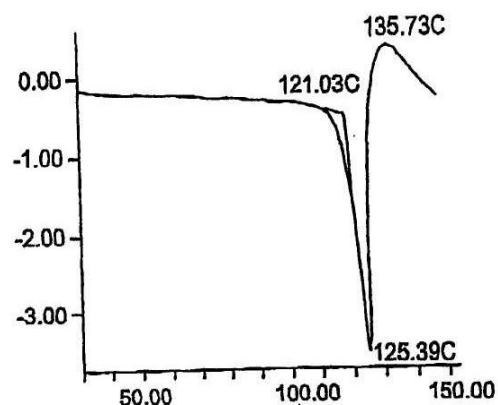


Fig. 5

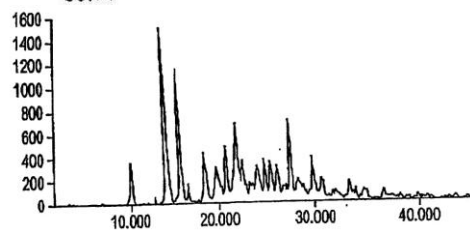


Fig. 6

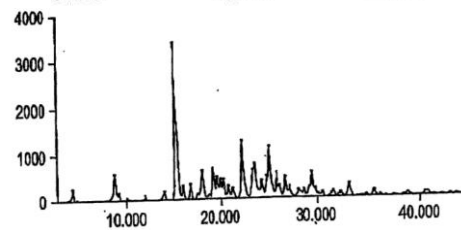


Fig. 7

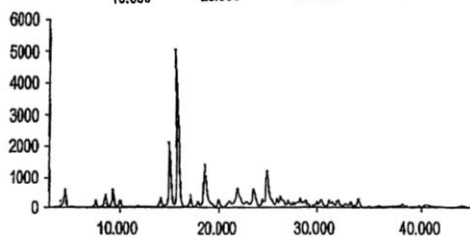


Fig. 8

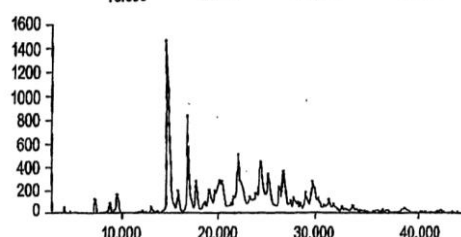
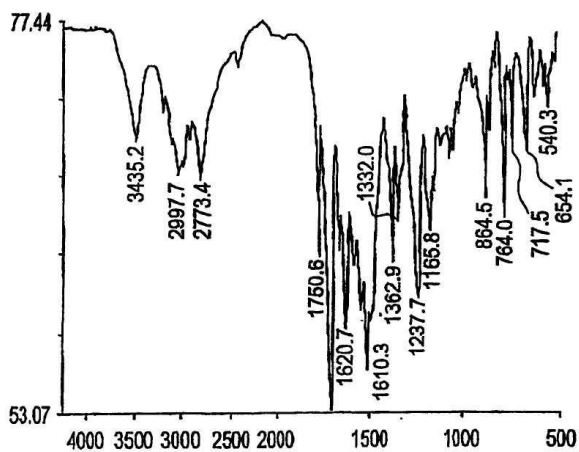
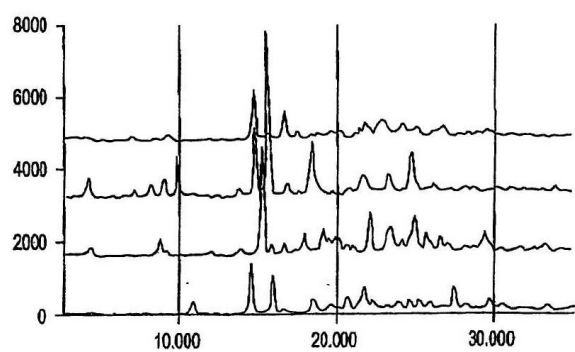


Fig. 10

Fig. 9



17

75370

18

Fig. 11

Fig. 12

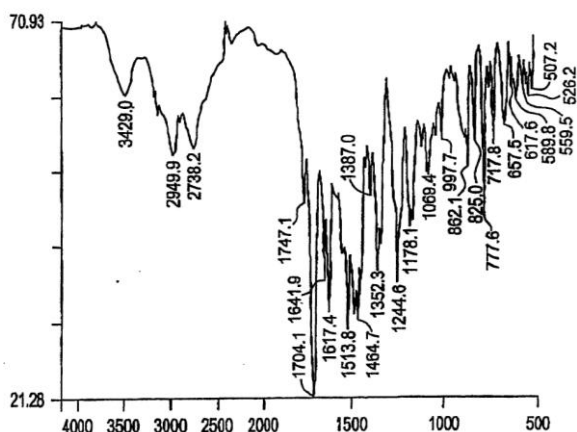
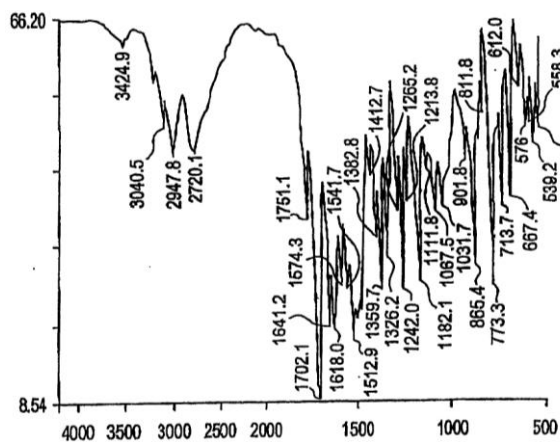


Fig. 13

