

TIAZOLIDIN-DION-SZÁRMAZÉK, ALKALMAZÁSA DIABETIKUSKÉNT, ELŐÁLLÍTÁSA
ÉS EZZETARTALMAZÓ GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNY

P0200785

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

KIVONAT

A találmány 5-[4-{2-[N-metil-N-(2-piridil)-amino]-etoxi}-benzil]-2,4-dioxo-tiazolidin-hidroklorid-monohidrátra vonatkozik, amelyre az jellemző, hogy

- (i) olyan infravörös spektrumot eredményez, amely a következő hullámszámoknál tartalmaz csúcsokat: 3358, 2764, 1245, 833 és 760 cm^{-1} ; és/vagy
- (ii) olyan por-röntgendiffrakciós (XRPD) képet eredményez, amely a következő diffrakciós szögeknél tartalmaz csúcsokat: 15,0, 17,7, 23,0, 30,0 és 31,4 °2 θ .

A találmány kiterjed a hidroklorid-hidrát előállítási eljárására, a vegyületet tartalmazó gyógyszerkészítményekre, valamint a vegyület gyógyászati alkalmazására is.

PK



TIAZOLIDIN-DION-SZÁRMAZÉK ALKALMAZÁSA DIABETIKUSKÉNT, ELJÁRÁS
P02 00 785 KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY
AZ ELŐÁLLÍTÁSÁRA ÉS EZT TARTALMAZÓ GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNY

A találmány egy új gyógyszerhatóanyagra, a gyógyszerhatóanyag előállítására, valamint a gyógyszerhatóanyag gyógyászati alkalmazására vonatkozik.

A 0 306 228. számú európai szabadalmi bejelentésben hypoglykaemiás és hypolipidaemiás hatású dioxo-tiazolidin-származékokat ismertetnek. A 0 306 228. számú európai szabadalmi bejelentés 30. példájában leírják az 5-[4-{2-[N-metil-N-(2-piridil)-amino]-etoxi}-benzil]-2,4-dioxo-tiazolidint [a vegyületet a továbbiakban "(I) vegyület"-ként hivatkozzuk].

A WO 94/05659. számon közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentésben a 0 306 228. számú európai szabadalmi bejelentés szerinti vegyületek bizonyos sóit, köztük maleátsóit írják le.

A WO 99/05659., a WO 99/31094. és a WO 99/31095. számon közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentések mindegyike az (I) vegyület különböző hidrátjait ismerteti.

Felismertük, hogy az (I) vegyület egy új hidrokloridsó-formában is lehet, amely forma egy monohidrát. Az új hidrokloridsó-monohidrát (a továbbiakban hidroklorid-monohidrát) különösen alkalmas nagy mennyiségben történő előállításra, emellett a kezelése is igen egyszerű. Az új formát egy hatékony, gazdaságos és jól reprodukálható, nagy mennyiségek előállítására különösen alkalmas eljárással állíthatjuk elő.

Az új hidroklorid-hidrátoknak jól hasznosítható gyógyszerészeti jellemzői vannak, és a hidroklorid-hidrát különösen alkalmasnak tűnik a diabetes mellitus, a diabetes mellitusszal

kapcsolatos állapotok, valamint a betegség bizonyos szövődményeinek kezelésében és/vagy megelőzésében történő felhasználásra.

A jelen találmány egyik tárgyát tehát az 5-[4-{2-[*N*-metil-*N*-(2-piridil)-amino]-etoxi}-benzil]-2,4-dioxo-tiazolidin-hidroklorid-monohidrát képezi, amelyre az jellemző, hogy

- (i) olyan infravörös spektrumot eredményez, amely a következő hullámszámoknál tartalmaz csúcsokat: 3358, 2764, 1245, 833 és 760 cm^{-1} ; és/vagy
- (ii) olyan por-röntgendiffrakciós (XRPD) képet eredményez, amely a következő diffrakciós szögeknél tartalmaz csúcsokat: 15,0, 17,7, 23,0, 30,0 és 31,4 °2 θ .

Az egyik előnyös megoldás szerint a hidroklorid-hidrát egy, lényegében az 1. ábrán láthatóval azonos infravörös spektrumot eredményez.

Az egyik előnyös megoldás szerint a hidroklorid-hidrát egy, lényegében a 2. ábrán láthatóval azonos por-röntgendiffrakciós (XRPD) képet eredményez.

A hidroklorid-hidrátanak vannak bizonyos olyan dehidratált formái is, amelyek cseppfolyós vagy gőzállapotú vízzel érintkeztetve reverzibilisen átalakíthatók a hidroklorid-hidrátta. A találmány kiterjed a hidroklorid-hidrát valamennyi ilyen, reverzibilisen rehidratálható formájára is. Előnyösen a fentiekben jellemzett hidratált formát állítjuk elő.

A találmány magában foglalja a tiszta formában izolált hidroklorid-hidrátot, valamint a más anyagokkal kevert formáit is.

Ennek megfelelően a találmány egyik tárgyát az izolált formában lévő hidroklorid-hidrát képezi.

A találmánynak egy további tárgyát a tiszta formában lévő hidroklorid-hidrát alkotja.

A találmánynak egy ismét további tárgyát a kristályos formában lévő hidroklorid-hidrát képezi.

A találmány tárgyát képezi ezenkívül egy eljárás a hidroklorid-hidrát előállítására, amelynek során 5-[4-{2-[N-metil-N-(2-piridil)-amino]-etoxi}-benzil]-2,4-dioxo-tiazolidint [(I) vegyületet] oldószerként ecetsavban sósavval reagáltatunk, majd a kívánt vegyületet kinyerjük.

Alkalmasan környezeti hőmérsékleten hajtjuk végre a reakciót, de bármilyen olyan hőmérsékletet alkalmazhatunk, amely biztosítja a kívánt termék képződését.

A kívánt vegyületet kinyerése általában egy megfelelő oldószer, például dietil-éter alkalmazásával végzett kristályosítást jelent.

A hidroklorid-hidrátnek egy további előállítási eljárása során az (I) vegyületnek egy alkalmas vizes szerves oldószerrel, előnyösen vizes izopropil-alkohollal készített szuszpenzióját a kívánt termék képződését biztosító hőmérsékleten, például 20 °C és 30 °C közötti hőmérséklet-tartományban, előnyösen környezeti hőmérsékleten sósavval, előnyösen tömény sósavval reagáltatjuk. A reakciókeveréket előnyösen mozgatjuk vagy kevertetjük. Az utóbbi reakcióban a víz összmenyisége előnyösen körülbelül 2 tömeg/térfogat% és körülbelül 20 tömeg/térfogat% közötti értékű, például 10 tömeg/térfogat%.

A reakciókeveréket beolthatjuk hidroklorid-hidrátal, de ez nem alapvető jelentőségű.

A hidroklorid-hidrátanak egy további előállítási eljárása során az (I) vegyületnek egy alkalmas szerves oldószerrel készített oldatát a reaktánsok lényegében teljes oldása érdekében sósavval reagáltatjuk, majd a hidroklorid-hidrát kinyeréséhez megindítjuk a kristályosodást.

Az utóbbi reakcióban a víz összmenyisége előnyösen körülbelül 2 tömeg/térfogat% és körülbelül 20 tömeg/térfogat% közötti értékű, például 10 tömeg/térfogat%.

Alkalmas szerves oldószer az izopropil-alkohol vagy az ehhez hasonló más oldószerek. Alkalmas szerves oldószer az acetonitril vagy az ehhez hasonló más oldószerek.

A fenti eljárás egyik megoldásában, például ha a szerves oldószer izopropil-alkohol vagy más hasonló oldószer, a lényegében oldott reaktánsokat előnyösen úgy nyerjük, hogy a reakciót emelt hőmérsékleten, például 60 °C és 80 °C közötti hőmérséklet-tartományban, például 70 °C-on hajtjuk végre.

A fenti eljárás egyik megoldásában, például ha a szerves oldószer acetonitril vagy más hasonló oldószer, a lényegében oldott reaktánsokat előnyösen úgy nyerjük, hogy a reakciót környezeti hőmérsékleten vagy emelt hőmérsékleten, előnyösen környezeti hőmérsékleten hajtjuk végre.

A fenti eljárás egyik megoldásában, például ha a szerves oldószer izopropil-alkohol vagy más hasonló oldószer, a kristályosodást alkalmasan úgy indítjuk meg, hogy a reakciókeveréket lehűtjük, szokásosan környezeti hőmérsékletre hűtjük, előnyösen

a hidroklorid-hidrát oltókristálya jelenlétében.

A fenti eljárás egyik megoldásában, például ha a szerves oldószer acetonitril vagy más hasznoló oldószer, a kristályosodást alkalmasan úgy indítjuk meg, hogy a reakciókeverékhez egy megfelelő társoldószert, például dietil-étert adunk, előnyösen környezeti hőmérsékleten, és előnyösen a hidroklorid-hidrát oltókristálya jelenlétében.

Hangsúlyozni kívánjuk, hogy a fenti eljárásokban a sósavat bármely alkalmas hidrokloridion-forrással helyettesíthetjük, ha a reakcióban biztosítjuk a hidroklorid-hidrát kialakulásához elegendő mennyiségű vizet. A víz alkalmas mennyisége általában legalább egy mólekivivalens, szokásosan ennél több, például a fenti eljárásokban alkalmazotthoz képest ekvivalensnyi felesleg.

Amennyiben külön nem jelezzük, a hidroklorid-hidrát kristályosítását általában alacsony hőmérséklet és környezeti hőmérséklet közötti hőmérséklet-tartományban, például 0 °C és 30 °C közötti hőmérséklet-tartományban, például 25 °C-on hajtjuk végre; alternatív módon a kristályítást magasabb hőmérsékleten, például 30 °C és 60 °C közötti hőmérséklet-tartományban, például 50 °C-on kezdetjük, majd a kristályosítást úgy fejezzük be, hogy az oldatot környezeti hőmérsékletre vagy alacsonyabb hőmérsékletre, például 0 °C és 30 °C közötti hőmérsékletre, például 25 °C-ra hűtjük. A kristályosodást a hidroklorid-hidrát kristályaival végzett beoltással is megindíthatjuk, azonban — amennyiben ezt külön nem jelezzük — ez nem alapvető jelentőségű.

Az (I) vegyületet ismert eljárásokkal, például a 0 306 228. számú európai szabadalmi bejelentésben és a WO 94/05659. számon közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentésben ismertetett eljárásokkal állíthatjuk elő.

A jelen leírásban alkalmazott "diabetes mellitusszal kapcsolatos állapotok megelőzése" kifejezés az olyan állapotok kezelésére vonatkozik, amilyen például az inzulinrezisztencia, a károsodott glükóztolerancia, a hyperinsulinaemia és gestationális diabetes.

A diabetes mellitus előnyösen II. típusú diabetes mellitust jelent.

A "diabetes mellitusszal kapcsolatos állapotok" kifejezés körébe tartozik a hyperglycaemia és az inzulinrezisztencia, valamint az obesitas. A diabetesszel kapcsolatos további állapotok körébe tartoznak — egyebek mellett — például a következők: hipertenzió, cardiovascularis betegségek, különösen az atherosclerosis, bizonyos étkezési rendellenességek, különösen az alultápláltsággal kapcsolatos rendellenességekben, például az anorexia nervosában, illetve a túltápláltsággal kapcsolatos rendellenességekben, például kóros elhízásban és anorexia bulimiában szenvedő betegekben az étvágy- és a tápanyagfelvétel-szabályozás rendellenességei. A diabetesszel kapcsolatos további állapotok példái közé tartozik a polycysticus ovarium szindróma és a szteroid indukált inzulinrezisztencia.

A "diabetes mellitusszal kapcsolatos szövődmények" kifejezés körébe tartoznak — egyebek mellett — például a következők: vesebetegség, különösen a II. típusú diabetes kialakulásá-

val kapcsolatos vesebetegség, a glomerulonephritis, a glomerularis sclerosis, a nephroticus szindróma, a hypertensiv nephrosclerosis és a végső állapotú vesebetegség.

Amint azt a fentiekben már említettük, a találmány szerinti vegyület jól hasznosítható gyógyszerészeti tulajdonságokkal rendelkezik. Ennek megfelelően a találmány tárgyát képezi a gyógyászati hatóanyagként történő felhasználásra szolgáló hidroklorid-hidrát is.

Amint azt a fentiekben már említettük, a találmány szerinti vegyület jól hasznosítható gyógyszerészeti tulajdonságokkal rendelkezik. Ennek megfelelően a találmány tárgyát képezi a gyógyászati hatóanyagként történő felhasználásra szolgáló hidroklorid-hidrát is.

Közelebbről a találmány tárgyát képezi a diabetes mellitus, a diabetes mellitusszal és a diabetes mellitus bizonyos szövődményeivel kapcsolatos állapotok kezelésében és/vagy megelőzésében történő felhasználásra szolgáló hidroklorid-hidrát.

A hidroklorid-hidrátot beadhatjuk *per se*, vagy előnyösen egy gyógyászatilag elfogadható hordozót is tartalmazó gyógyszerkészítmény formájában. A hidroklorid-hidrátnak és dózisaiknak a formálását ugyanúgy végezzük, ahogyan az (I) vegyület esetén a fentiekben hivatkozott dokumentumokban ismertetésre került.

Ennek megfelelően a találmány tárgyát képezik azok a gyógyszerkészítmények is, amelyek a hidroklorid-hidrát mellett gyógyászatilag elfogadható hordozót tartalmaznak.

A hidroklorid-hidrátot szokásosan egységdózisformában ad-

juk be.

Az aktív vegyületet bármely alkalmas módon beadhatjuk, általában azonban a beadást orális vagy parenteralis úton végezzük. Az ilyen felhasználáshoz a vegyületet szokásosan gyógyászatilag elfogadható hordozót, hígítót és/vagy vivőanyagot tartalmazó gyógyszerkészítmények formájában alkalmazzuk. A készítmény konkrét formáját természetesen a beadás módja határozza meg.

A kompozíciókat keveréssel állítjuk elő. A készítmények orális, parenteralis vagy topicalis felhasználásra alkalmasak, így például tabletták, kapszulák, orális folyékony készítmények, porok, granulák, gyógycukorkák, pasztillák, rekonstituálható porok, injekcióval vagy infúzióval beadható oldatok vagy szuszpenziók, kúpok és transdermalis eszközök formájában lehetnek. Az orálisan beadható kompozíciók az előnyösek, különösen a formára alakított orális kompozíciók, mivel általában ezeket a legkényelmesebb alkalmazni.

Az orális beadásra szolgáló tablettákat és kapszulákat szokásosan egydózis formájában állítjuk elő, amely egységdózisformák hagyományos vivőanyagokat, például kötőanyagokat, töltőanyagokat, hígítókat, tablettázószereket, lubrikánsokat, dezintegránsokat, színezőanyagokat, ízesítőanyagokat és nedvesítőszereket tartalmaznak. A tablettákat a szakterületen jól ismert módszerek segítségével bevonattal is elláthatjuk.

A felhasználásra alkalmas töltőanyagok körébe tartozik a cellulóz, a mannit, a laktóz stb. Alkalmas dezintegránsok — egyebek mellett — például a következők: keményítő, poli(vinil-

-pirrolidon) és keményítőszármazékok, például nátrium-keményítő-glikolát. Alkalmas lubrikáns például a magnézium-sztearát. Az egyik alkalmas gyógyászatilag elfogadható nedvesítőszer a nátrium-lauril-szulfát.

A szilárd készítményeket, például az orális beadásra szolgáló kompozíciókat szokásos keverési, töltési vagy tablettázási eljárásokkal állíthatjuk elő. Nagy mennyiségű töltőanyagot tartalmazó készítmények esetén a hatóanyag egyenletes eloszlásának biztosításához kívánt esetben ismételt keverési műveleteket végezhetünk. Az ilyen műveletek a szakterületen természetesen jól ismertek.

Az orális beadásra alkalmas folyékony készítmények például vizes vagy olajos szuszpenziók, oldatok, emulziók, szirupok vagy elixírek, illetve a felhasználás előtt vízzel vagy más alkalmas vivőanyaggal helyreállítható (rekonstituálható) száraz termékek formájában lehetnek. Az ilyen folyékony készítmények hagyományos adalékokat tartalmazhatnak, amilyenek — egyebek mellett — például a következők: szuszpendálószeres, például szorbit, cukorszirup, metil-cellulóz, zselatin, (hidroxi-etil)-cellulóz, (karboxi-metil)-cellulóz, alumínium-sztearát gél, hidrogénezett étkezési zsírok; emulgeálószeres, például lecitin, szorbitán-monooleát vagy akácmézga; nemvizes vivőanyagok (ezen belül adott esetben étkezési olajok), például mandulaolaj, frakcionált kókuszolaj, olajos észterek, például glicerin-, propilénglikol- vagy etanol-észterek; konzervatívumok, például metil- vagy propil-4-hidroxi-benzoát vagy szorbinsav; és kívánt esetben hagyományos ízesítő- vagy színezőanyagok.

A parenteralis készítmények, köztük a parenteralis beadásra szolgáló kompozíciók, például egységdózis-készítmények a hatóanyag mellett steril vivőanyagot tartalmaznak, ahol a hatóanyag az alkalmazott koncentrációtól függően a vivőanyagban szuszpendált vagy oldott állapotban van. A parenteralis beadásra szolgáló oldatok előállítása során az aktív vegyületet injekciós vízben oldjuk, ezt követően szűréssel sterilezzük, majd alkalmas fiolába vagy ampullába töltjük és lezárjuk. A vivőanyagban előnyösen adjuvánsokat, például helyi érzéstelenítőt, konzervatívumot és pufferanyagot is oldunk. A stabilitás növelése érdekében a fiolába történő betöltés után a kompozíciót lefagyaszthatjuk és a vizet vákuumban eltávolíthatjuk.

A parenteralis szuszpenziókat lényegében hasonló módon állítjuk elő, azzal az eltéréssel, hogy a hatóanyagot oldás helyett szuszpendáljuk a vivőanyagban, illetve a sterilezést ebben az esetben értelemszerűen nem lehet szűréssel végrehajtani. A vegyületet a steril vivőanyagban végzett szuszpendálás előtt például etilén-oxiddal sterilezhetjük. A vegyület egyenletes eloszlását elősegítendő a kompozíció előnyösen felületaktív anyagot vagy nedvesítőszert is tartalmaz.

Ezenkívül a hidroklorid-hidrátot más antidiabeticus szerrel, például inzulin secretagogumokkal, így szulfonil-karbamidokkal, biguanidinekkel, például metforminnal, alfa-glükózidáz-inhibitorokkal, például akarbózzal, béta-agonistákkal és inzulinnal kombinálva is alkalmazhatjuk, például annak megfelelően, ahogyan az a WO 98/57649., a WO 98/57634., a WO 98/57635. vagy a WO 98/57636. számon közzétett nemzetközi szabadalmi be-

jelentésben ismertetésre került. Az egyéb antidiabeticus szereket, ezek beadandó mennyiségeit és beadási módjait az említett dokumentumok tartalmazzák. A hidroklorid-hidrátnak a kombinációkban történő formálása és dózismennyisége megegyezik a hivatkozott dokumentumokban az (I) vegyületre megadottakkal.

A szokásos gyakrolatnak megfelelően a kompozíciókat mellékelt vagy a csomagolóanyagra nyomtatott, a gyógyászati kezelésre vonatkozó használati utasítással láthatjuk el.

A jelen leírásban a vegyületekkel, kompozíciókkal és összetevőkkel kapcsolatban alkalmazott "gyógyászati lag elfogadható" kifejezést humán és állatgyógyászati vonatkozásban egyaránt alkalmazzuk. Például a "gyógyászati lag elfogadható só" kifejezés kiterjed egy állatgyógyászati lag elfogadható sóra is.

A találmány további tárgyát képezi egy eljárás diabetes mellitus, diabetes mellitusszal kapcsolatos állapotok, valamint a betegség bizonyos szövődményeinek kezelésére és/vagy megelőzésére egy humán vagy nemhumán emlősben, amelynek során egy ilyen kezelést igénylő humán vagy nemhumán emlősnek beadjuk a hidroklorid-hidrát hatásos, nemtoxikus mennyiségét.

A hatóanyagot beadhatjuk egy fentiekben meghatározott gyógyszerkészítmény formájában, amely a találmánynak egy külön tárgyát képezi.

A találmány további tárgyát képezi a hidroklorid-hidrát alkalmazása diabetes mellitus, diabetes mellitusszal kapcsolatos állapotok, valamint a betegség bizonyos szövődményeinek kezelésére és/vagy megelőzésére szolgáló gyógyszerkészítmények előállítására.

A diabetes mellitus, a diabetes mellitusszal kapcsolatos állapotok, valamint a betegség bizonyos szövődményeinek kezelése során a hidroklorid-hidrátot dózisokban, például a fentiekben meghatározott dózisokban alkalmazhatjuk.

A találmány szerinti vegyület esetén a fentiekben említett kezelések során káros toxikológiai hatásokat nem tapasztaltunk.

Az alábbi példák az találmány illusztrálására szolgálnak. A példák a találmány oltalmi körét, illetve terjedelmét nem korlátozzák.

1. példa

Az 5-[4-{2-[N-metil-N-(2-piridil)-amino]-etoxi}-benzil]-2,4-dioxo-tiazolidin-hidroklorid-hidrát (hidroklorid-hidrát)

előállítás

10 g 5-[4-{2-[N-metil-N-(2-piridil)-amino]-etoxi}-benzil]-2,4-dioxo-tiazolidin 100 g ecetsavval készített oldatához hozzáadtunk 10 ml tömény sósavat. Tizenöt perccel később a tiszta oldathoz hozzáadtunk 150 ml dietil-étert. A felülúszó folyadékot dekantáltuk, majd a maradékhoz keverés közben hozzáadtunk 100 ml friss dietil-étert. A terméket kiszűrtük, dietil-éterrel mostuk, majd vákuumban 50 °C-on szárítottuk. Ennek eredményeként 7,67 g mennyiségben (66,5 %-os kitermeléssel) nyertük a címvegyületet. Olvadáspont: 100-103 °C, viaszszilárdulás és ismételt olvadás 150-154 °C-nál.

2. példa

4,0 g 5-[4-{2-[N-metil-N-(2-piridil)-amino]-etoxi}-ben-

zil]-2,4-dioxo-tiazolidin 100 ml izopropil-alkohol és 10 ml víz elegyével készített szuszpenziójához 21 °C-on hozzáadtunk 1,0 ml tömény sósavat. A reakciókeveréket 25 °C-ra melegítettük és egy órán keresztül ezen a hőmérsékleten kevertettük. A terméket kiszűrtük, 20 ml izopropil-alkohollal mostuk, majd vákuumban szárítottuk. Ennek eredményeként 3,8 g hidroklorid-hidrátot nyertünk.

3. példa

4,0 g 5-[4-{2-[N-metil-N-(2-piridil)-amino]-etoxi}-benzil]-2,4-dioxo-tiazolidin, 100 ml izopropil-alkohol és 10 ml víz keverékét keverés közben 75 °C-ra melegítettük. A szuszpenzióhoz keverés közben hozzáadtunk 5,0 ml 2,3 M sósavoldatot, majd az így nyert oldatot egy óra alatt 21 °C-ra hűtöttük. A keveréket beoltottuk hidroklorid-hidrát kristályokkal, majd 30 percen keresztül kevertettük. Ezt követően a terméket kiszűrtük, amelynek eredményeként fehér, kristályos szilárd anyag formájában 3,9 g hidroklorid-hidrátot nyertünk.

4. példa

2,0 g 5-[4-{2-[N-metil-N-(2-piridil)-amino]-etoxi}-benzil]-2,4-dioxo-tiazolidin és 20 ml acetonitril keverékéhez hozzáadtunk 2,0 ml tömény sósavat. A reakciókeveréket 21 °C-on addig kevertettük, amíg egy tiszta oldatot nyertünk. Az oldathoz keverés közben hozzáadtunk előbb 15 ml dietil-étert, majd 20 mg hidroklorid-hidrát oltókristályt. A keveréket 5 percen keresztül kevertettük, ekkor hozzáadtunk 15 ml dietil-étert, majd egy

órán át folytattuk a keverést. Ezt követően a terméket kiszűrtük, 20 ml 2:1 térfogatarányú dietil-éter/acetonitril oldószer-eleggyel mostuk, majd 5 órán keresztül vákuumban szárítottuk. Fehér, kristályos szilárd anyag formájában 1,9 g hidroklorid-hidrátot nyertünk.

5. példa

10,0 g 5-[4-{2-[*N*-metil-*N*-(2-piridil)-amino]-etoxi}-benzil]-2,4-dioxo-tiazolidin és 140 ml izopropil-alkohol keverékét keverés közben 60 °C-ra melegítettük. A keverékhez keverés közben hozzáadtunk 14 ml 4 M sósavoldatot, majd a hőmérsékletet 70 °C-ra emeltük és 10 percen keresztül ezen az értéken tartottuk. Az így kapott tiszta oldatot körülbelül egy óra alatt 21 °C-ra hűtöttük. Ezt követően a terméket kiszűrtük, 30 ml izopropil-alkohollal mostuk, majd vákuumban foszfor(V)-oxid fölött 20 órán át szárítottuk. Fehér, kristályos szilárd anyag formájában 10,4 g hidroklorid-hidrátot nyertünk.

JELLEMZŐ ADATOK

A hidroklorid-hidrát esetén a következő karakterisztikus értékeket nyertük.

A. Víztartalom

Karl Fischer készülékkel meghatározva a víztartalom 4,5 tömeg% volt (elméleti víztartalom monohidrátra: 4,37 tömeg%).

B. Ionos klór

Az ionos klór mért mennyisége 8,7 tömeg% (elméleti érték monohidrátra: 8,61 tömeg%).

C. Infravörös spektroszkópia

A hidroklorid-hidrát ásványolajos diszperziójának infravörös abszorpciós spektrumát 2 cm^{-1} felbontás mellett egy Nicolet 710 FT-IR spektrométer alkalmazásával vettük fel. Az adatokat 1 cm^{-1} intervallumokban digitalizáltuk. Az így nyert spektrumot az 1. ábrán mutatjuk be. A csúcsok a következő helyzetekben vannak: 3358, 3124, 2764, 1762, 1747, 1707, 1644, 1614, 1587, 1544, 1511, 1414, 1333, 1302, 1268, 1245, 1181, 1154, 1142, 1108, 1075, 1054, 1033, 1012, 988, 938, 905, 859, 833, 817, 760, 738, 716, 663, 652, 636, 620, 605, 564, 540, 525 cm^{-1} .

D. Por-röntgendiffrakciós (XRPD)

A hidroklorid-hidrát XRPD képét a 2. ábrán mutatjuk be. A hidroklorid-hidrát jellemző XRPD szögeit és számított rácsállandóit az 1. táblázatban adjuk meg.

A spektrum előállításához egy PW 1710 por-röntgendiffraktométert (Cu röntgenforrás) alkalmaztunk, a következő mérési körülmények mellett:

Anódcső:	Cu
Generátorfeszültség:	40 kV
Generátor-áramerősség:	30 mA
Startszög:	$3,5^{\circ}2\theta$
Végszög:	$35,0^{\circ}2\theta$
Lépésköz:	$0,020^{\circ}2\theta$
Lépésenkénti idő:	2,3 s

1. táblázat

A hidroklorid-hidrát jellemző por-röntgendiffrakciós (XRPD)

szögei és számított rácsállandói

Diffrakciós szög (°2θ)	Rácsállandó (10 ⁻¹⁰ m)
8,8	10,06
12,1	7,31
14,1	6,30
14,3	6,17
15,0	5,90
16,5	5,38
17,7	5,01
19,1	4,62
19,9	4,46
20,7	4,28
21,3	4,17
21,7	4,09
23,0	3,86
23,8	3,73
24,3	3,66
24,9	3,57
25,6	3,48
27,0	3,30
27,6	3,23
28,9	3,08
30,0	2,97
31,4	2,85
32,2	2,78
33,1	2,71



SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. 5-[4-{2-[N-Metil-N-(2-piridil)-amino]-etoxi}-benzil]-2,4-dioxo-tiazolidin-hidroklorid-monohidrát, amelyre az jellemző, hogy

- (i) olyan infravörös spektrumot eredményez, amely a következő hullámszámoknál tartalmaz csúcsokat: 3358, 2764, 1245, 833 és 760 cm^{-1} ; és/vagy
- (ii) olyan por-röntgendiffrakciós (XRPD) képet eredményez, amely a következő diffrakciós szögeknél tartalmaz csúcsokat: 15,0, 17,7, 23,0, 30,0 és 31,4 °2 θ .

2. Egy 1. igénypont szerinti hidroklorid-hidrát, amely egy lényegében az 1. ábrának megfelelő infravörös spektrumot eredményez.

3. Egy 1. vagy 2. igénypont szerinti hidroklorid-hidrát, amely egy lényegében a 2. ábrának megfelelő por-röntgendiffrakciós (XRPD) képet eredményez.

4. Egy 1-3. igénypontok bármelyike szerinti hidroklorid-hidrát izolált formában.

5. Egy 1-4. igénypontok bármelyike szerinti hidroklorid-hidrát tiszta formában.

6. Egy 1-5. igénypontok bármelyike szerinti hidroklorid-hidrát kristályos formában.

7. Eljárás egy 1. igénypont szerinti hidroklorid-hidrát előállítására, **azzal jellemezve**, hogy 5-[4-{2-[N-metil-N-(2-piridil)-amino]-etoxi}-benzil]-2,4-dioxo-tiazolidint — (I) vegyületet — egy alkalmas hidroklorid-ellenion forrással

és a hidroklorid-hidrát kialakításához megfelelő mennyiségű vízzel reagáltatunk; majd kinyerjük a kívánt vegyületet.

8. Gyógyszerkészítmény, amely hatásos, nemtoxikus mennyiségben egy 1. igénypont szerinti hidroklorid-hidrátot, valamint gyógyászatilag elfogadható hordozót tartalmaz.

9. Egy 1. igénypont szerinti hidroklorid-hidrát gyógyászati hatóanyagként történő felhasználásra.

10. Egy 1. igénypont szerinti hidroklorid-hidrát diabetes mellitus, diabetes mellitusszal kapcsolatos állapotok, valamint a betegség bizonyos szövődményeinek kezelésében és/vagy megelőzésében történő felhasználásra.

11. Egy 1. igénypont szerinti hidroklorid-hidrát alkalmazása diabetes mellitus, diabetes mellitusszal kapcsolatos állapotok, valamint a betegség bizonyos szövődményeinek kezelésére és/vagy megelőzésére szolgáló gyógyszerkészítmények előállítására.

12. Eljárás diabetes mellitus, diabetes mellitusszal kapcsolatos állapotok, valamint a betegség bizonyos szövődményeinek kezelésére és/vagy megelőzésére egy humán vagy nemhumán emlősben, **azzal jellemezve**, hogy egy ilyen kezelést igénylő humán vagy nemhumán emlősnek beadjuk egy 1. igénypont szerinti hidroklorid-hidrát hatásos, nemtoxikus mennyiségét.

2 oldal ragasztal

2002. 05. 14
PK

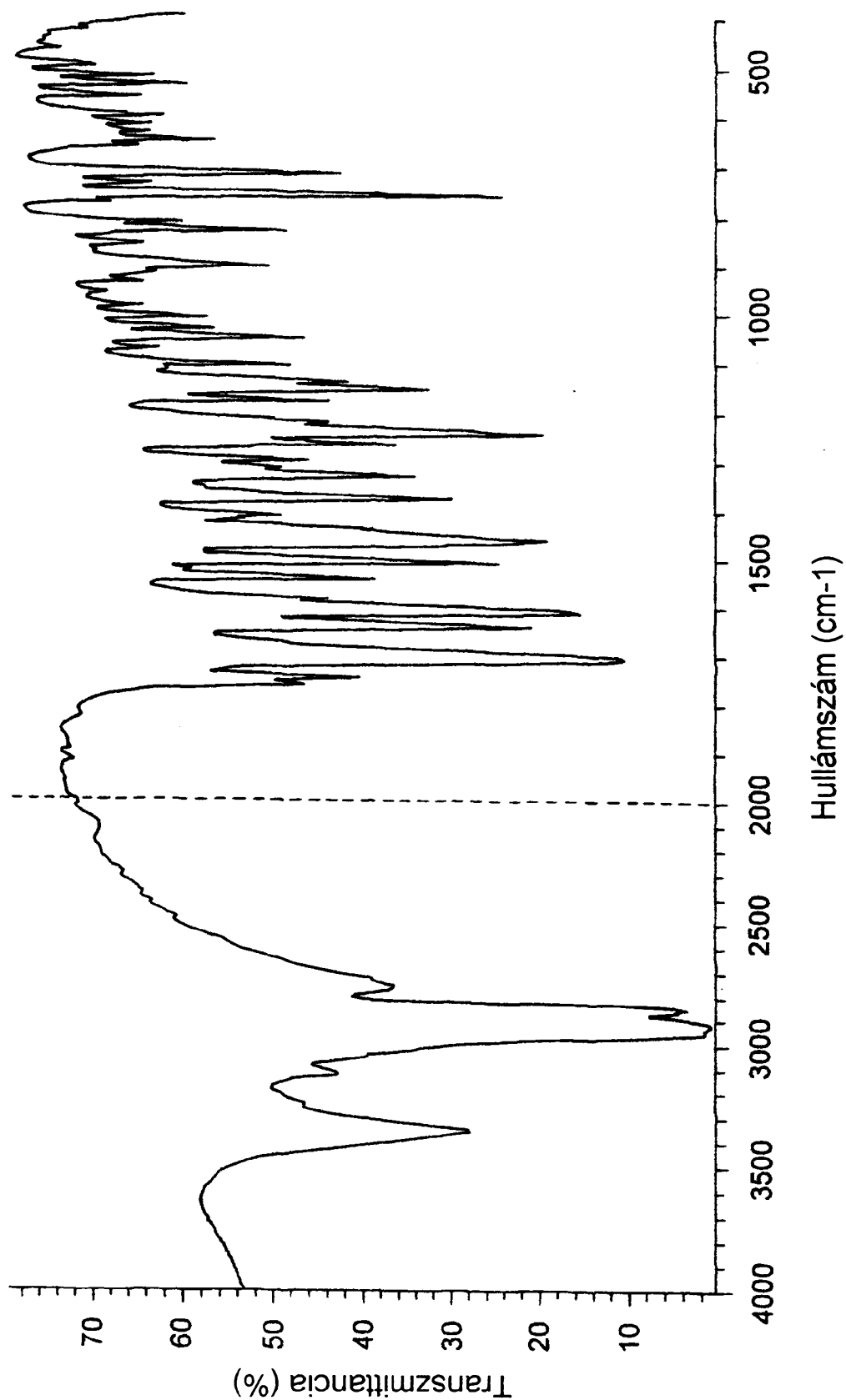
A meghatalmazott:

Dr. habil. habil. habil.
Dr. habil. habil. habil.
Dr. habil. habil. habil.
Dr. habil. habil. habil.
Dr. habil. habil. habil.

P0200785

1. ábra

A hidroklorid-hidrát infravörös spektruma



P02 00785

2. ábra
A hidroklorid-hidrát por-röntgendiffrakciós képe

