

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **24.05.2005**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **17.01.2007**
(Věstník č. 3/2007)

(21) Číslo dokumentu:

2005-324

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.:

C07D 417/12 (2006.01)
C07D 277/34 (2006.01)
C07D 213/74 (2006.01)
A61K 31/427 (2006.01)
A61K 31/4427 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)

(71) Přihlašovatel:

Zentiva, a. s., Praha, CZ

(72) Původce:

Halama Aleš, Pardubice, CZ
Richter Jindřich, Pardubice, CZ

(74) Zástupce:

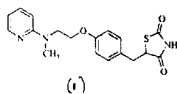
ROTT, RŮŽIČKA & GUTTMANN Patentová,
známková a advokátní kancelář, Ing. Ivana Jirotková,
Nad Štolou 12, Praha 7, 17000

(54) Název přihlášky vynálezu:

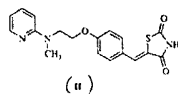
**Způsob krystalizace rosiglitazonu a jeho
derivátů ze směsných rozpouštědel**

(57) Anotace:

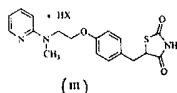
Způsob krystalizace rosiglitazonu vzorce I, jeho penultimatu vzorce II nebo soli s kyselinami vzorce III, kde HX značí minerální nebo karboxylovou kyselinu, se provádí ze směsných organických rozpouštědel, sestávajících ze směsí karboxylových kyselin, zejména kyseliny mravenčí, kyseliny octové nebo kyseliny propionové, s alifatickými alkoholy, zejména s methanolem, ethanolem, 1-propanolem, 2-propanolem, butanoly nebo amylalkoholy. Řešení se také týká krystalického 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidin-2,4-dionu, rosiglitazonu, vzorce I; penultimatu vzorce II a soli vzorce III. Krystalický rosiglitazon vzorce I a jeho soli vzorce III jsou využitelné pro přípravu léčiva s antihyperglykemickým účinkem.



(I)



(II)



(III)

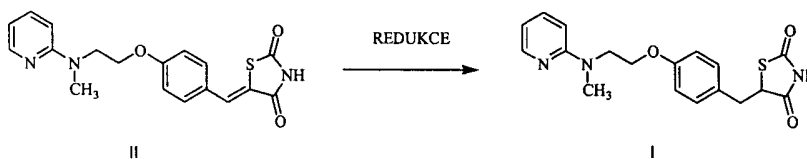
Způsob krystalizace rosiglitazonu a jeho derivátů ze směsných rozpouštědel

Oblast techniky

Vynález se týká procesu krystalizací antihyperglykemika rosiglitazonu, tj. 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidin-2,4-dionu, včetně krystalizací jeho solí s kyselinami, a krystalizací 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyliden]thiazolidin-2,4-dionu, tj. penultimatu rosiglitazonu, za užití směsných rozpouštědel.

Dosavadní stav techniky

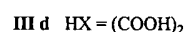
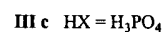
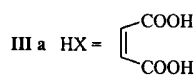
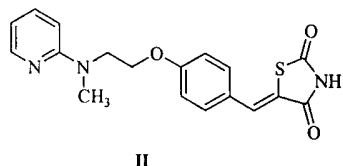
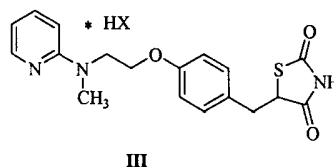
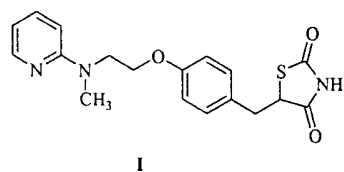
Rosiglitazon, chemicky 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidin-2,4-dion vzorce I, je známé orální antihyperglykemikum, které bylo prvně popsáno v patentu EP306228 (1989) firmy Beecham. Volná báze rosiglitazonu se chemicky připravuje redukcí 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyliden]thiazolidin-2,4-dionu vzorce II (dále penultimate rosiglitazonu) dle následující chemické rovnice:



Redukci lze chemicky provést jednak za podmínek katalytické hydrogenace (WO 9923095, WO 03053367), jednak pomocí komplexních hydridů lithia za katalýzy pyridinem (WO 9837073) a též pomocí borohydridu sodného za katalýzy komplexními sloučeninami kobaltu (naše dosud nepublikované práce). Poslední jmenované řešení je citlivé na obsah zbytkového kobaltu v cílové substanci.

Rosiglitazon se v praxi používá ve formě solí případně hydrátů solí. Důvodem je jednak vyšší rozpustnost solí ve vodě ve srovnání s volnou bází a také vyšší chemická stabilita solí (WO9405659). Praktický význam mají zejména soli rosiglitazonu s kyselinou maleinovou vzorce III a (WO 9405659 A1, WO 0064892, WO 0064893, WO 0064896, WO 0226737, WO 04062667 a WO 04085435, hydráty WO 9931093, WO 9931094 a WO 9931095) a chlorovodíkovou vzorce III b (WO 0063205, WO 0063206). Obecně využitelné jsou všechny farmaceuticky akceptovatelné soli s kyselinami jejichž hodnota pKa je menší než 4. Konkrétně se například jedná o minerální kyseliny (např. sůl s kyselinou fosforečnou vzorce III c - naše dosud nepublikované práce a WO 05023803) a silné karboxylové kyseliny

(zejména dikarboxylové, např. sůl s kyselinou šťavelovou vzorce III d - naše dosud nepublikované práce)



Vzhledem k použití rosiglitazonu jako léčiva s antihyperglykemickým účinkem jsou kladeny mimořádné požadavky na chemickou čistotu substance. Rozhodující význam pro čistotu cílové substance mohou mít krystalizace volné báze **I**, penultimatu **II** a solí rosiglitazonu **III**. Rosiglitazon a jeho deriváty se přitom vyznačují nízkou rozpustností v řadě organických rozpouštědel běžně užívaných ke krystalizacím. To způsobuje technické problémy při praktickém provedení krystalizací, které se za obvyklých podmínek vyznačují značnou spotřebou rozpouštědel. Nízká koncentrace substance, kterou se podaří převést do roztoku, klade zvýšené nároky na objem výrobních zařízení.

Vzhledem k velmi nízké rozpustnosti penultimatu **II** nebyla dosud popsána metoda krystalizace této látky použitelná pro chemické čištění substance. Obvykle byla tato látka pro další syntézu používána v surovém stavu, případně ve formě solí se silnými organickými kyselinami (EP0306228, WO0144240).

Krystalizace surové volné báze rosiglitazonu **I** z methanolu byla popsána v patentu WO9837073. Spotřeba rozpouštědla však byla v tomto případě vysoká, 20 ml na gram krystalované volné báze, což odpovídá koncentraci 0,05 g látky na ml použitého rozpouštědla. Krystalizace volné báze rosiglitazonu z methanolu byla popsána též v EP0306228 a J.Med.Chem. 1994, 37, 3997, avšak bez uvedení spotřeby rozpouštědla a výtěžku.

Nejvíce informací o krystalizacích solí rosiglitazonu lze v literatuře nalézt pro rosiglitazon maleát **III a**. Příprava krystalického rosiglitazonu maleátu byla prvně popsána v patentové přihlášce WO9405659. Krystalizace byla provedena v prostředí ethanolu, kdy koncentrace krystalované substance byly v intervalu 0,14 až 0,15 g/ml. Výtěžky se dle způsobu provedení pohybovaly v intervalu 73 až 87 %.

Mnoho dalších patentů bylo věnováno přípravám různých krystalových polymorfů rosiglitazonu maleátu. Jako rozpouštědla byly nejvíce užívány alkoholy, zejména methanol, ethanol, isopropylalkohol aj. (WO0064893, WO2004062667, EP1468997, WO0226737, WO0064896). Samostatně byla pro krystalizaci rosiglitazonu maleátu použita i jiná rozpouštědla, např. aceton (WO0064893, EP1468997), acetonitril (WO2004062667), ethylacetát (EP1468997), isopropylacetát (EP1468997), 1,4-dioxan (WO0226737).

Předchozí uvedená řešení krystalizací rosiglitazonu maleátu se vyznačovala použitím pouze jednoho organického rozpouštědla. Jinak je tomu v patentové přihlášce WO2004085435 věnované přípravě krystalových polymorfů rosiglitazonu maleátu, kde bylo publikováno použití velké řady rozpouštědel, včetně směsných. Konkrétně se jednalo o následující řadu rozpouštědel: anisol, isopropylacetát, ethylacetát, tetrahydrofuran, methylišobutylketon, směs methanolu a ethylacetátu (7:3), 1,2-dichlorethan, 1-butanol, methylethylketon, isopropanol, směs methanolu a toluenu 1:2,5, směs methanolu a dimethylkarbonátu 1:1, methanol. Dosažitelné koncentrace krystalované substance však byly pro některá rozpouštědla pouze kolem hodnoty 0,005 g/ml.

Krystalické hydráty rosiglitazonu maleátu byly připravovány z vodou zředěných organických rozpouštědel, např. methanol, ethanol, acetonitril, tetrahydrofuran, methylethylketon, ethylacetát, isopropanol, kyselina octová (WO9931095, WO9931094, WO9931093). Podobně jako v případě maleátu byly i ostatní krystalické soli rosiglitazonu připravovány v polárních rozpouštědlech, případně jejich směsích s vodou. Obecně nejvíce užívaná rozpouštědla jsou alkoholy případně jejich směsi s vodou.

V případě rosiglitazonu hydrochloridu **III b** byla pro přípravu soli užita směs vody a kyseliny chlorovodíkové, ethanolu ve směsi s vodnou kyselinou chlorovodíkovou, případně isopropanolu ve směsi s vodnou kyselinou chlorovodíkovou (WO0063205). Krystalický hydrochlorid byl také získán z prostředí kyseliny octové a vodné kyseliny chlorovodíkové, případně acetonitrilu a vodné kyseliny chlorovodíkové, v obou případech po přidavku diethyletheru k získanému roztoku (WO0063206). Krystalický fosfát rosiglitazonu **III c** byl získán z prostředí methanolu, případně isopropylalkoholu nebo acetonitrilu (WO 05023803).

Námi popsané řešení představuje nové a účinné způsoby krystalizací rosiglitazonu **I** a jeho derivátů popsaných chemickými vzorci **II** a **III** ze směsných organických rozpouštědel.

Podstata vynálezu

Vynález se týká nového procesu krystalizací rosiglitazonu **I** a jeho derivátů obecných vzorců **II** a **III** ze směsných rozpouštědel.

Způsob krystalizace rosiglitazonu **I**, jeho penultimatu **II** a solí s kyselinami **III** spočívá v použití směsných organických rozpouštědel, kdy jednou složkou směsného rozpouštědla jsou vhodné karboxylové kyseliny a druhou složkou alifatické alkoholy. Vhodnými karboxylovými kyselinami jsou kyseliny volené z řady kyselina mravenčí, kyselina octová a kyselina propionová. Vhodnými alifatickými alkoholy jsou methanol, ethanol, 1-propanol, 2-propanol, butanoly a amylalkoholy.

Tento postup umožňuje získat krystalované substance s úsporou celkového objemu rozpouštědel, který byl dosud nutný pro dříve popsané podmínky krystalizací z jednosložkových rozpouštědel. Dalšími výhodami nového procesu jsou vysoké výtěžky krystalizací a vysoká efektivita chemického čištění. Přínosem krystalizací je vedle snížení potřebného objemu jednosložkového rozpouštědla odstranění chemických nečistot z látek **I**, **II** a **III** a snížení obsahu zbytkového kobaltu u látek chemického vzorce **I** a **III**, pokud byl v procesu jejich přípravy použit katalyzátor na bázi solí kobaltu. Krystalizace ze směsných rozpouštědel mají mimořádný vliv na dosažitelnou chemickou čistotu substance, přičemž umožňují získat rosiglitazon **I** a jeho soli s kyselinami **III** v kvalitě požadované pro farmaceutické substance. Navíc lze podle podmínek provedení krystalizací řídit distribuci velikosti částic krystalované substance. Distribuce velikosti částic ovlivňuje některé technologické procesy výroby substance, např. filtraci a sušení. Definovaná velikost částic může být dále přínosná při přípravě lékových forem rosiglitazonu. Nalezený proces krystalizací je ekonomický výhodný a lze jej s výhodou použít i ve výrobním měřítku.

Provedení krystalizací podle vynálezu je zvláště výhodné v případě, je-li jako směsné rozpouštědlo použita směs kyseliny octové a ethanolu. Vedle dosahovaných výtěžků krystalické substance má význam i nízká toxicita obou složek směsi, kdy jak kyselina octová, tak ethanol mají vysoké limity pro obsah zbytkových rozpouštědel ve farmaceuticky využitelných substancích (v obou případech je tento limit 5000 ppm).

Postup krystalizací podle vynálezu se jednak vyznačují rozpuštěním krystalované substance ve vhodné karboxylové kyselině při teplotách od 20 °C do bodu varů těchto kyselin. Vlastní krystalizace pak probíhají při řízeném přidavku vhodného alifatického alkoholu k roztoku substance v karboxylové kyselině. Druhou možností provedení krystalizací je rozpuštění substance ve směsi karboxylové kyseliny a alifatického alkoholu za horka, přičemž vlastní krystalizace nastane po ochlazení získaného roztoku.

Výtěžky krystalizací penultimate rosiglitazonu chemického vzorce II se obvykle pohybují v intervalu 85 až 90 %. Koncentrace krystalované látky chemického vzorce II dosahují hodnot 0,07 až 0,12 g látky na ml rozpouštědla. Výsledkem je krystalická substance II s HPLC čistotou kolem hodnoty 96,5 %, přičemž vstupní surová látka vykazovala HPLC čistotu kolem hodnoty 90,0 %. Z dosažených výsledků plyne, že krystalizace surového penultimate rosiglitazonu přispívá k významnému zvýšení kvality (v průměru o více než 6 %) při přijatelné ztrátě hmoty surové látky.

Surová volná báze rosiglitazonu I používaná pro krystalizace byla získávána reprezentativním postupem dle příkladu 8. Redukce byly dle námi použitého postupu provedeny tak, že nejprve ve vodném roztoku hydroxidu sodného byla rozpuštěna výchozí látka II, posléze přidána sůl dvojmocného kobaltu ve směsi s dimethylglyoximem a dimethylformamidem. K ohřívání reakční směsi byl přidáván vodný roztok borohydridu sodného. Surový produkt byl nakonec z reakčního prostředí izolován způsobem, který zahrnuje následující kroky:

- a) provedení přidavku ethylacetátu k reakční směsi
- b) úpravu pH reakční směsi pomocí přidavku zředěné kyseliny
- c) provedení přidavku 10% vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného k reakční směsi a filtraci vyloučeného produktu

Surová volná báze rosiglitazonu I připravená výše popsaným postupem vykazovala HPLC čistotu v intervalu 98,5 až 99,2 % a obsahovala přibližně 10 µg zbytkového kobaltu na gram substance. Krystalizacemi ze směsí karboxylových kyselin a alkoholů byl s výtěžky 81 až 87 % získáván krystalický produkt, který vykazoval HPLC čistotu přibližně 99,9 % a obsah zbytkového kobaltu pod hodnotou 2 µg na gram substance, tj. více než pětikrát méně než u surové látky. Z dosažených výsledků plyne, že krystalizace surové volné báze rosiglitazonu chemického vzorce I velmi účinně odstraňuje jak chemické nečistoty organického původu, tak zbytkový kobalt, který pochází z katalyzátoru použitého při přípravě surové volné báze.

Koncentrace volné báze rosiglitazonu chemického vzorce I dosahují při krystalizacích z použitých směsných rozpouštědel hodnot 0,09 až 0,17 g látky na ml rozpouštědla. Pro srovnání byla provedena krystalizace volné báze rosiglitazonu z ethanolu, tj. bez přídavku karboxylové kyseliny (příklad 19). Při použití ethanolu jako jednosložkového rozpouštědla bylo za varu dosaženo maximální koncentrace přibližně 0,04 g látky na ml rozpouštědla. Výsledná spotřeba rozpouštědla tak byla 2 až 4krát větší ve srovnání s krystalizacemi ze směsných rozpouštědel (příklady 9 až 13). Při srovnávací krystalizaci z ethanolu bylo dosaženo výtěžku 89 %, HPLC čistota produktu byla 99,6 % a obsah zbytkového kobaltu 9 µg/g. Ve srovnání s krystalizacemi ze směsných rozpouštědel tak byl při použití samotného ethanolu pozorován mírně vyšší výtěžek, avšak při současně horších výsledcích chemické čistoty produktu a zbytkového obsahu kobaltu.

Krystalizacemi ze směsných rozpouštědel jejichž složkami jsou vhodné karboxylové kyseliny a alifatické alkoholy lze s výtěžky 80 až 95 % připravit krystalické formy solí rosiglitazonu s minerálními a dikarboxylovými kyselinami chemického vzorce III, zejména rosiglitazon maleát (vzorec III a), rosiglitazon hydrochlorid (vzorec III b), rosiglitazon fosfát (vzorec III c) a rosiglitazon oxalát (vzorec III d). Soli rosiglitazonu připravené krystalizacemi ze směsných rozpouštědel vykazují chemickou čistotu 99,8 % a vyšší, s obsahy individuálních nečistot pod 0,1 %. Splňují tak obecně požadované limity uznávané pro farmaceutické substance. Vlivem krystalizací solí rosiglitazonu ze směsných rozpouštědel dochází v krystalických produktech k dalšímu poklesu obsahu zbytkového kobaltu a to pod mez 1 µg na gram krystalické substance. Získaný krystalický rosiglitazon I a jeho soli s minerálními a dikarboxylovými kyselinami lze v praxi použít pro přípravu farmaceuticky využitelných kompozic, zejména léčiva s antihyperglykemickým účinkem.

Pozvolnější režim chlazení a pozvolnější tempo přídavku alkoholu, případně i menší objem přidaného alkoholu k roztoku krystalované látky v karboxylové kyselině příznivým způsobem ovlivňuje vyšší zastoupení větších částic. Použitými krystalizacemi se daří řídit přípravu krystalických látek chemického vzorce I, II a III o velikosti částic jejichž medián maximálního rozměru se nalézá v intervalu 0,5-100 µm. Výsledky jsou doloženy na obrázcích 1 až 3, způsob přípravy krystalických látek použitých pro měření velikosti částic je popsán v příslušných příkladech.

Předmět vynálezu blíže osvětlí následující příklady, které ovšem nemají žádný vliv na šíři vynálezu definovanou v nárocích.

Přehled obrázků a výkresů

Obr. 1 představuje mikroskopický snímek částic krystalického rosiglitazonu benzylidenu připraveného krystalizací surové látky ze směsného rozpouštědla kyselina octová – ethanol za různých experimentálních podmínek.

Obr. 2 uvádí výsledky měření distribuce velikosti částic metodou MaxFeret pro krystalický rosiglitazon fosfát připravený dle příkladů 21 až 24.

Obr.3 uvádí výsledky Měření distribuce velikosti částic metodou MaxFeret pro krystalický rosiglitazon oxalát připravený dle příkladů 27 až 30.

Příklady provedení vynálezu

PŘÍKLAD 1

50 g surové látky **II** bylo smícháno s 250 ml kyseliny octové, směs byla míchána a pozvolna ohřívána na teplotu kolem 70 °C. Při této teplotě byla směs míchána 10 minut. Poté byl ohřev zastaven a naráz přidáno 250 ml ethanolu. Po třech minutách od prvního přídavku byl proveden druhý přídavek 250 ml ethanolu a suspenze dále míchána jednu hodinu. Mírně vlhá suspenze (teplota přibližně 30 °C) byla odfiltrována, filtrační koláč promyt 3x50 ml ethanolu a nakonec sušen ve vakuové sušárně. Získáno bylo 47,3 g žlutého krystalického prášku (HPLC čistota 96 %). Výtěžek 94,6 %.

PŘÍKLAD 2

Smícháno bylo 160 g surové látky **II** s 800 ml kyseliny octové, získaná suspenze byla míchána a pozvolna ohřívána na teplotu 70-80 °C. Při této teplotě byla směs míchána 20 minut. Poté byl ohřev zastaven a ve chvíli kdy ustal var míchaného roztoku bylo naráz přidáno 300 ml ethanolu. Směs byla míchána za volného chlazení ca 1 hodinu přičemž se pozvolna vylučoval krystalický produkt. Po 1 hodině míchání bylo naráz přidáno 500 ml ethanolu a suspenze dále míchána 30 minut. Mírně vlhá suspenze (kolem 30 °C) byla odfiltrována, filtrační koláč promyt 3x100 ml ethanolu a nakonec sušen ve vakuové sušárně. Získáno bylo 136,2 g žlutého krystalického prášku (HPLC čistota 96,3 %). Výtěžek 85,1 %.

PŘÍKLAD 3

Smícháno bylo 160 g surového produktu s 800 ml kyseliny octové (kyselina přilita k pevné látce), získaná suspenze byla míchána a pozvolna ohřívána na teplotu 70-80 °C. Při této teplotě mícháno ca 20 minut, přičemž došlo k rozpuštění předložené látky. Poté byl ohřev zastaven a ve chvíli kdy ustal var míchaného roztoku bylo naráz přidáno 300 ml ethanolu. Směs byla míchána za volného chlazení ca 1 hodinu přičemž se pozvolna vylučoval krystalický produkt. Po 1 hodině míchání bylo naráz přidáno 500 ml ethanolu a dále mícháno ca 30 minut. Nakonec ponecháno stát přes noc, druhý den provedena filtrace a filtrační koláč promyt 3x100 ml ethanolu. Získaný produkt byl sušen ve vakuové sušárně. Získáno bylo 143,3g žlutého krystalického prášku (HPLC čistota 95,8 %). Výtěžek 89,6 %.

PŘÍKLAD 4

Smícháno bylo 160 g surového produktu s 800 ml kyseliny octové (kyselina přilita k pevné látce), získaná suspenze byla míchána a pozvolna ohřívána na teplotu 70-80 °C. Při této teplotě mícháno ca 20 minut, přičemž došlo k rozpuštění předložené látky. Poté byl ohřev zastaven a ve chvíli kdy ustal var míchaného roztoku bylo během 5 minut přidáno 300 ml ethanolu. Směs byla míchána za volného chlazení ca 1 hodinu přičemž se pozvolna vylučoval krystalický produkt. Po 1 hodině míchání (teplota směsi 45 °C) bylo přidáno dalších 300 ml ethanolu a dále mícháno ca 2 hodiny do cílové teploty směsi ca 20 °C. Poté provedena filtrace a filtrační koláč promyt 2x100 ml ethanolu. Získaný krystalický produkt byl sušen ve vakuové sušárně. Získáno bylo 137,4 g žlutého krystalického prášku (HPLC čistota 96,9 %). Výtěžek 85,9 %.

PŘÍKLAD 5

Smícháno bylo 140 g surového produktu se 700 ml kyseliny octové (kyselina přilita k pevné látce), získaná suspenze byla míchána a pozvolna ohřívána na teplotu 70-80 °C, přičemž došlo k rozpuštění předložené látky. Při ca 80 °C byl roztok míchán asi 5 minut, pak přidáno 300 ml ethanolu a teplota této směsi dále udržována na ~ 80 °C (mírný var), pak 20 minut mícháno při ca 70 °C, 20 minut při 65-55 °C (docházelo k vylučování produktu). Při teplotě směsi 55 °C bylo naráz přidáno dalších 300 ml ethanolu, během 5 minut od přídavku klesla teplota na 45 °C. Směs dále míchána 20 minut, teplota klesla na 40 °C. Po dalších 10 minutách míchání teplota klesla na 37 °C. Následoval přídavek 275 ml ethanolu, po kterém teplota klesla na 35 °C. Suspenze dále míchána ca 20 minut do cílové teploty mírně pod 30 °C. Po dosažení cílové teploty byla provedena filtrace a filtrační koláč promyt 2x150 ml

ethanolu. Získaný krystalický produkt sušen ve vakuové sušárně. Získáno bylo 121,0 g žlutého krystalického prášku (HPLC čistota 96,7 %). Výtěžek 86,4 %.

PŘÍKLAD 6

Smícháno bylo 160 g surového produktu s 350 ml kyseliny mravenčí, získaná suspenze byla míchána a pozvolna ohřívána na teplotu 50-60 °C. Při této teplotě byla směs míchána 20 minut. Poté byl ohřev zastaven a během 5 minut přidáno 500 ml ethanolu. Směs byla míchána za volného chlazení ca 1 hodinu přičemž se vylučoval krystalický produkt. Po 1 hodině míchání bylo přidáno dalších 500 ml ethanolu a dále mícháno ca 2 hodiny. Poté provedena filtrace a filtrační koláč promyt 2x100 ml ethanolu. Získaný krystalický produkt byl sušen ve vakuové sušárně. Získáno bylo 126,7 g žlutého krystalického prášku (HPLC čistota 96,5 %). Výtěžek 79,2 %.

PŘÍKLAD 7

Smícháno bylo 160 g surového produktu s 1000 ml kyseliny propionové, získaná suspenze byla míchána a pozvolna ohřívána na teplotu kolem 80 °C. Při této teplotě byla směs míchána 20 minut. Poté byl ohřev zastaven a během 5 minut přidáno 500 ml ethanolu. Směs byla míchána za volného chlazení ca 1 hodinu přičemž se vylučoval krystalický produkt. Po 1 hodině míchání bylo přidáno 200 ml ethanolu a dále mícháno ca 2 hodiny. Poté provedena filtrace a filtrační koláč promyt 2x100 ml ethanolu. Získaný krystalický produkt byl sušen ve vakuové sušárně. Získáno bylo 141,3 g žlutého krystalického prášku (HPLC čistota 95,7 %). Výtěžek 88,3 %.

PŘÍKLAD 8 (REPRESENTATIVNÍ PŘÍKLAD NA PŘÍPRAVU SUROVÉ VOLNÉ BÁZE)

[1] **Příprava katalyzátoru:** Ve 120 ml DMF bylo rozpuštěno 1,2 g hexahydrátu chloridu kobaltnatého a následně přidáno 8,0 g dimethylglyoximu, po chvíli míchání byl získán čirý roztok modrozelené barvy.

[2] **Příprava roztoku redukčního činidla:** Ve 300 ml 0,1 M roztoku hydroxidu sodného bylo za laboratorní teploty a za míchání rozpuštěno 27,2 g borohydridu sodného.

[3] **Provedení vlastní redukce:** V 1200 ml destilované vody bylo rozpuštěno 16,8 g hydroxidu sodného a následně byl tento roztok přilít ke 120 g redukovaného rosiglitazonu benzylidenu. Směs byla míchána do vzniku roztoku a takto získaný roztok byl míchán a zahříván na teplotu 55±5 °C. Po dosažení tepelných podmínek byl k tomuto roztoku přikapán

katalyzátor (1/5 objemu dle [1], během ca 1 minuty) a následně redukční činidlo (1/5 objemu dle [2], během ca 2 minut) a směs následně přibližně 50 minut míchána při 55 ± 5 °C. Přídavek katalyzátoru (1/5 objemu dle [1]) a redukčního činidla (1/5 objemu dle [2]) včetně míchání a zahřívání reakční směsi na 55 ± 5 °C byl proveden stejným způsobem ještě 4x (včetně ca 50 minutových prodlev mezi jednotlivými přídávky).

[4] Izolace surového produktu: K intenzivně míchané reakční směsi (dle [3]) teplé stále 55 ± 5 °C bylo přidáno 300 ml ethylacetátu a dále postupně 260 ml kyseliny chlorovodíkové (1:1) tak, aby teplota reakční směsi byla bez vnějšího ohřevu udržována při 55 ± 5 °C. Následoval velmi pozvolný přídavek 600 ml 10% roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Vyloučená hrudkovitá suspenze byla míchána za pozvolného chlazení ca 20 minut do cílové teploty 30-40 °C. Poté byla provedena filtrace a promytí filtračního koláče vodou (6x200 ml) a ethanolem (3x200 ml). Získaný produkt byl sušen ve vakuové sušárně do konstantní hmotnosti. Získána byla volná báze surového rosiglitazonu I s b.t. 153-155 °C. Výtěžek 93 % (HPLC 99,0 %, obsah zbytkového kobaltu 11 µg/g).

PŘÍKLAD 9 (representativní příklad pro krystalizaci volné báze rosiglitazonu)

110 g surové volné báze rosiglitazonu I bylo při ca 70-80 °C rozpuštěno ve 200 ml kyseliny octové (během ca 15 minut), k získanému roztoku přidáván ethanol v následujícím režimu:

- ▶ přidáno 250 ml ethanolu během 5 minut, následně provedena filtrace, teplota filtrátu 65 °C
- ▶ filtrát byl za pozvolného chlazení míchán asi 15 minut přičemž teplota klesla na 57 °C za vzniku zakaleného roztoku
- ▶ dále mícháno asi 20 minut, teplota klesla z 57 na ca 50 °C, došlo k vyloučení husté suspenze produktu
- ▶ přidáno 250 ml ethanolu během 1 minuty a ca 10 minut míchání, teplota klesla na 45 °C
- ▶ přidáno 250 ml ethanolu během 1 minuty a ca 10 minut míchání, teplota klesla na 38 °C
- ▶ přidáno 250 ml ethanolu během 1 minuty a ca 10 minut míchání, teplota klesla na 30 °C.

Celkem přidáno ve čtyřech dávkách 1000 ml ethanolu v průběhu ca 70 minut při dosažení cílové teploty suspenze 30 °C. Nakonec byla provedena filtrace a promytí filtračního koláče 2x150 ml ethanolu, přičemž byl získán bílý hrudkovitý produkt. Po sušení produktu ve vakuové sušárně do konstantní hmotnosti bylo získáno 90-95 g bílého krystalického produktu s b.t. 155-156 °C. (HPLC 99,90 %, obsah zbytkového kobaltu 1 µg/g).

PŘÍKLAD 10

110 g surové volné báze rosiglitazonu I bylo při 70 až 80 °C rozpuštěno ve 200 ml kyseliny octové, k získanému roztoku byl za míchání přidáván ethanol v následujícím režimu:

- ▶ přidáno 250 ml ethanolu během 5 minut a 10 minut míchání při 75-70 °C
- ▶ dále přidáno 250 ml ethanolu během 5 minut a 20 minut míchání při 65-60 °C
- ▶ dále přidáno 250 ml ethanolu během 1 minuty a 10 minut míchání při 55-50 °C
- ▶ dále přidáno 250 ml ethanolu během 1 minuty a 10 minut míchání při 45-40 °C.

Celkem bylo přidáno v dávkách 1000 ml ethanolu v průběhu ca 1 hodiny při dosažení cílové teploty suspenze 40 °C. Nakonec byla provedena filtrace a promytí filtračního koláče 2x150 ml ethanolu. Po sušení produktu ve vakuové sušárně do konstantní hmotnosti bylo získáno 92,2 g bílého krystalického produktu. Výtěžek krystalizace byl 83,8 % (HPLC >99,95 %, obsah zbytkového kobaltu 1,5 µg/g).

PŘÍKLAD 11

120 g surové volné báze rosiglitazonu I bylo při ca 80 °C rozpuštěno ve 200 ml kyseliny octové, k získanému roztoku byl za míchání přidáván ethanol v následujícím režimu.

- ▶ přidáno 250 ml ethanolu během 5 minut (75-78 °C) a 20 minut míchání při 75-65 °C
- ▶ mícháno dále 15 minut, během této doby teplota klesla z 65 na 55 °C
- ▶ dále mícháno asi 15 minut dokud teplota neklesla na 50 °C, pak naráz přidáno 250 ml ethanolu (teplota po přidavku 48 °C)
- ▶ dále mícháno 10 minut a při teplotě přibližně 46 °C bylo přidáno 250 ml ethanolu (teplota po přidavku 45 °C)
- ▶ dále mícháno 10 minut a při teplotě přibližně 44 °C bylo přidáno 250 ml ethanolu a dále mícháno asi 10 minut do dosažení teploty 40 °C.

Celkem bylo přidáno ve čtyřech stejných dávkách 1000 ml ethanolu v průběhu ca 75 minut při dosažení cílové teploty suspenze 40 °C. Nakonec byla provedena filtrace a promytí filtračního koláče ethanol (2x150 ml). Po sušení produktu ve vakuové sušárně do konstantní hmotnosti bylo získáno 102,3 g bílého krystalického produktu. Výtěžek krystalizace byl 85,25 % (HPLC 99,87 %, obsah zbytkového kobaltu 2,7 µg/g).

PŘÍKLAD 12

120 g surové volné báze rosiglitazonu I bylo při ca 75 °C rozpuštěno ve 220 ml kyseliny octové (během 15 minut), k získanému roztoku (ca 70 °C) přidáván ethanol v následujícím režimu:

- ▶ přidáno 250 ml ethanolu během 5 minut, provedena filtrace, filtrát měl teplotu 50 °C
- ▶ teplota zfiltrovaného roztoku byla během 10 minut zvýšena na 55 °C po dalších 10 minutách na 60 °C a při této teplotě mícháno 15 minut (roztok se kalil)
- ▶ Při 60 °C byla směs míchána dále 45 minut, pak přidáno 250 ml ethanolu a při 55-50 °C mícháno 30 minut
- ▶ odstaven vnější ohřev a za volného chlazení mícháno 1 hodinu 30 minut do cílové teploty 35°C

Celkem přidáno ve dvou dávkách 500 ml ethanolu v průběhu ca 3 hodin 25 minut při dosažení cílové teploty suspenze 35 °C. Nakonec byla provedena filtrace a promytí filtračního koláče ethanolom (2x150 ml). Po sušení produktu ve vakuové sušárně do konstantní hmotnosti bylo získáno 97,7 g bílého krystalického produktu. Výtěžek krystalizace byl 81,4 % (HPLC >99,95 %, obsah zbytkového kobaltu 0,95 µg/g).

PŘÍKLAD 13

110 g surové volné báze rosiglitazonu I bylo při ca 70-80 °C rozpuštěno ve 200 ml kyseliny octové (během ca 15 minut), k získanému roztoku přidáván ethanol v následujícím režimu:

- ▶ přidáno 250 ml ethanolu během 5 minut, provedena filtrace, teplota filtrátu 65 °C
- ▶ filtrát byl za pozvolného chlazení míchán asi 15 minut přičemž teplota klesla na 57 °C za vzniku zakaleného roztoku
- ▶ dále mícháno asi 20 minut, teplota klesla z 57 na ca 50 °C, došlo k vyloučení husté suspenze produktu
- ▶ přidáno 250 ml ethanolu během 1 minuty a ca 10 minut míchání, teplota klesla na 45 °C
- ▶ přidáno 250 ml ethanolu během 1 minuty a ca 10 minut míchání, teplota klesla na 38 °C
- ▶ přidáno 250 ml ethanolu během 1 minuty a ca 10 minut míchání, teplota klesla na 30 °C.

Celkem přidáno ve čtyřech dávkách 1000 ml ethanolu v průběhu ca 70 minut při dosažení cílové teploty suspenze 30 °C. Nakonec byla provedena filtrace a promytí filtračního koláče ethanolom (2x150 ml). Po sušení produktu ve vakuové sušárně do konstantní hmotnosti bylo získáno 95,2 g bílého krystalického produktu. Výtěžek krystalizace byl 86,5 % (HPLC 99,90 %, obsah zbytkového kobaltu 4,1 µg/g).

PŘÍKLAD 14

25 g surové volné báze rosiglitazonu I bylo při 70-80 °C rozpuštěno v 50 ml kyseliny octové, k získanému roztoku přidán ethanol (250 ml), směs povařena a posléze za pozvolného chlazení míchána 45 minut. K suspenzi produktu byl před filtrací přidán ethanol (50 ml).

Vyloučené krystaly byly odsáty, promyty ethanolem (2x50 ml) a sušeny ve vakuové sušárně. Získáno bylo 21,2 g krystalické volné báze rosiglitazonu I. Výtěžek krystalizace byl 85 %.

PŘÍKLAD 15

25 g surové volné báze rosiglitazonu I bylo při 70-80 °C rozpuštěno v 50 ml kyseliny octové, k získanému roztoku byl přidán methanol (200 ml). Směs byla za pozvolného chlazení míchána ca 120 minut. K suspenzi produktu byl před filtrací přidán methanol (150 ml). Vyloučené krystaly byly odsáty, promyty methanolem (2x50 ml) a sušeny ve vakuové sušárně. Získáno bylo 18 g krystalické volné báze rosiglitazonu I. Výtěžek krystalizace byl 72 %.

PŘÍKLAD 16

25 g surové volné báze rosiglitazonu I bylo při 70-80 °C rozpuštěno v 50 ml kyseliny octové, k získanému roztoku byl přidán isopropylalkohol (300 ml). Směs byla za pozvolného chlazení míchána ca 60 minut. K suspenzi produktu byl před filtrací přidán isopropylalkohol (250 ml). Vyloučené krystaly byly odsáty, promyty isopropylalkoholem (2x50 ml) a sušeny ve vakuové sušárně. Získáno bylo 22,3 g krystalické volné báze rosiglitazonu I. Výtěžek krystalizace byl 89 %.

PŘÍKLAD 17

25 g surové volné báze rosiglitazonu I bylo při 70-80 °C rozpuštěno v 50 ml kyseliny octové, k získanému roztoku byl přidán n-butylalkohol (300 ml). Směs byla za pozvolného chlazení míchána ca 60 minut. K suspenzi produktu byl před filtrací přidán n-butylalkohol (250 ml). Vyloučené krystaly byly odsáty, promyty n-butylalkoholem (2x50 ml) a sušeny ve vakuové sušárně. Získáno bylo 21,8 g krystalické volné báze rosiglitazonu I. Výtěžek krystalizace byl 87 %.

PŘÍKLAD 18

25 g surové volné báze rosiglitazonu I bylo při 70-80 °C rozpuštěno v 50 ml kyseliny octové, k získanému roztoku byl přidán isoamylalkohol (200 ml). Směs byla za pozvolného chlazení míchána ca 60 minut. K suspenzi produktu byl před filtrací přidán isoamylalkohol (300 ml). Vyloučené krystaly byly odsáty, promyty isoamylalkoholem (2x50 ml) a sušeny ve vakuové sušárně. Získáno bylo 22,6 g krystalické volné báze rosiglitazonu I. Výtěžek krystalizace byl 90 %.

PŘÍKLAD 19 (srovnávací příklad)

140 g surové báze rosiglitazonu I bylo za varu rozpuštěno ve 3,5 l ethanolu. Získaný roztok byl míchán 4 hodiny a poté ponechán stát přes noc. Po odfiltrování produktu, promytí filtračního koláče 200 ml ethanolu a sušení ve vakuové sušárně bylo získáno 125 g bílého krystalického prášku s HPLC čistotou 99,6 %, obsah zbytkového kobaltu byl 9 µg/g. Výtěžek krystalizace byl 89 %.

PŘÍKLAD 20

K 50 g surové volné bázi rosiglitazonu I byla přilita směs 100 ml kyseliny octové a 500 ml ethanolu. Získaná suspenze byla míchána a zahřívána k varu do vzniku roztoku. Posléze byl ohřev vypnut a směs za pozvolného chlazení míchána 4 hodiny, přičemž se vyloučila hustá suspenze produktu. Následovala filtrace a promytí filtračního koláče ethanolom (2x50 ml). Po sušení ve vakuové sušárně bylo získáno 43,4 g jemně krystalického produktu. Výtěžek krystalizace byl 87 %.

PŘÍKLAD 21

Ke 40 g volné báze rosiglitazonu I bylo přilito 80 ml kyseliny octové a získaná suspenze míchána za mírného zahřívání (ca 50 °C) po dobu 15 minut, přičemž vznikl žlutě zbarvený roztok. K tomuto roztoku bylo přilito 200 ml ethanolu což způsobilo zákal a posléze vyloučení části volné báze. Tato suspenze byla zahřívána k varu a v momentě dosažení varu přilito dalších 200 ml ethanolu. Získán byl čirý roztok, který byl podroben okamžité filtraci a izolovaný filtrát opět přiveden k mírnému varu. K roztoku teplému 75-80 °C byl přilít předem připravený roztok 8 ml kyseliny fosforečné (85%-ní) v 50 ml ethanolu a získaná směs 5 minut refluxována. Posléze byl ohřev vypnut a směs za pozvolného chlazení míchána 2,5 hodiny, přičemž se vyloučila hustá kaše produktu. Cílová teplota suspenze byla 28 °C. Následovala filtrace a promytí filtračního koláče ethanolom (2x50 ml). Po sušení produktu ve vakuové sušárně bylo získáno 48,3 g krystalické soli rosiglitazonu fosfátu (1:1), HPLC 99,85 %, obsah zbytkového kobaltu 0,66 µg/g. Výtěžek: 94,8 %.

PŘÍKLAD 22

K 50 g volné báze rosiglitazonu I bylo přilito 100 ml kyseliny octové a získaná suspenze míchána za mírného zahřívání (ca 50 °C) po dobu 20 minut, přičemž vznikl žlutě zbarvený roztok. Tento roztok byl zahřát na 70 °C za těchto podmínek naráz přidáno 500 ml ethanolu.

Po ohřátí získaného roztoku z 65 na 70 °C byl přidán předem připravený roztok 10 ml kyseliny fosforečné v 50 ml ethanolu. Ohřev byl vypnut a směs za pozvolného chlazení míchána 4 hodiny, přičemž se vyloučila hustá suspenze produktu. Cílová teplota suspenze byla 26 °C. Následovala filtrace a promytí filtračního koláče ethanolom (2x50 ml). Po sušení produktu ve vakuové sušárně bylo získáno 59,7 g krystalické soli rosiglitazonu fosfátu (1:1), HPLC 99,84 %, obsah zbytkového kobaltu 1,6 µg/g. Výtěžek: 93,7 %.

PŘÍKLAD 23

K 47 g volné báze rosiglitazonu I bylo přilito 190 ml kyseliny octové a získaná suspenze míchána za mírného zahřívání (ca 50 °C) po dobu 10-15 minut, přičemž vznikl hustý, světle žlutý roztok. Tento roztok byl zahřát na 75 °C a za těchto podmínek naráz přidáno 250 ml ethanolu. Po ohřátí získaného roztoku k bodu varu a mírném ochlazení na 70 °C byla provedena filtrace a k filtrátu byl za míchání přidán předem připravený roztok 9,4 ml kyseliny fosforečné v 50 ml ethanolu. Získaný roztok byl přiveden k varu, vnější ohřev vypnut a následně naráz přidáno 200 ml ethanolu. Získán byl roztok teplý 70-75 °C. Za pozvolného chlazení mícháno 4 hodiny, výsledná teplota suspenze byla 25 °C. Následovala filtrace a promytí filtračního koláče ethanolom (2x50 ml). Po sušení produktu ve vakuové sušárně bylo získáno 50,3 g krystalické soli rosiglitazonu fosfátu (1:1), HPLC 99,91 %, obsah zbytkového kobaltu 0,2 µg/g. Výtěžek: 84 %.

PŘÍKLAD 24

K 46 g volné báze rosiglitazonu I bylo přilito 190 ml kyseliny octové a získaná suspenze míchána za mírného zahřívání (ca 50 °C) po dobu 10-15 minut, přičemž vznikl hustý, světle žlutý roztok. Tento roztok byl zahřát na 75 °C a za těchto podmínek naráz přidáno 250 ml ethanolu. Po ohřátí získaného roztoku k bodu varu a mírném ochlazení na 75 °C byla provedena filtrace. K filtrátu byl za míchání přidán předem připravený roztok 9,2 ml kyseliny fosforečné v 50 ml ethanolu a ihned v zápětí 200 ml ethanolu. Za pozvolného chlazení mícháno 3,5 hodiny. Po 1 hodině míchání byla teplota suspenze 52 °C, po dvou hodinách 33 °C, po třech 28 °C a výsledná teplota suspenze byla 27 °C. Následovala filtrace a promytí filtračního koláče ethanolom (2x50 ml). Po sušení produktu ve vakuové sušárně bylo získáno 54,0 g krystalické soli rosiglitazonu fosfátu (1:1), HPLC 99,83 %, obsah zbytkového kobaltu 1,8 µg/g. Výtěžek: 92,1 %.

PŘÍKLAD 25

V míchané směsi 120 ml ethanolu a 20 ml kyseliny octové se za varu rozpustí 20 g rosiglitazonu hydrochloridu. Směs se za míchání ponechá volně chladnout na teplotu pod 30 °C, během této doby se vylučuje krystalický produkt. Po filtraci, promytí filtračního koláče 2x20 ml ethanolu a následném sušení ve vakuové sušárně se získá krystalická sůl rosiglitazonu hydrochloridu v množství 16,5 g. Výtěžek: 82,5 %.

PŘÍKLAD 26

V míchané směsi 110 ml ethanolu a 20 ml kyseliny octové se za varu rozpustí 11,3 g rosiglitazonu oxalátu. Směs se za míchání ponechá volně chladnout na teplotu pod 30 °C, během této doby se vylučuje krystalický produkt. Po filtraci, promytí filtračního koláče 2x20 ml ethanolu a následném sušení ve vakuové sušárně se získá krystalická sůl rosiglitazonu oxalátu (1:1) v množství 10,5 g, b.t. 154-157 °C. Výtěžek: 93 %.

PŘÍKLAD 27

Ke 40 g volné báze rosiglitazonu **I** bylo přilito 80 ml kyseliny octové a získaná suspenze míchána za mírného zahřívání (ca 50 °C) po dobu 15 minut, přičemž vznikl žlutě zbarvený roztok. K tomuto roztoku bylo přilito 400 ml ethanolu což způsobilo zákal a posléze vyloučení části volné báze. Tato suspenze byla zahřáta k varu (ca 80 °C) a po rozpuštění volné báze byl roztok mírně samovolně ochlazen. K získanému čirému roztoku (o teplotě ca 75 °C) byl přilít předem připravený roztok 15,4 g dihydrátu kyseliny šťavelové ve 100 ml ethanolu a získaná směs 5 minut refluxována. Čirý roztok byl podroben filtraci za horka (70-75 °C) a izolovaný filtrát byl za pozvolného chlazení míchán 2,5 hodiny, přičemž se vyloučila hustá suspenze produktu. Cílová teplota suspenze byla 29 °C. Následovala filtrace a promytí filtračního koláče ethanolom (2x50 ml). Po sušení ve vakuové sušárně bylo získáno 44,0 g krystalické soli rosiglitazonu oxalátu (1:1), HPLC 99,90 %, obsah zbytkového kobaltu 0,7 µg/g. Výtěžek: 87,9%.

PŘÍKLAD 28

K 50 g volné báze rosiglitazonu **I** bylo přilito 100 ml kyseliny octové a získaná suspenze míchána za mírného zahřívání (ca 50 °C) po dobu 20 minut, přičemž vznikl žlutě zbarvený roztok. Tento roztok byl zahřát na 70 °C za těchto podmínek naráz přidáno 500 ml ethanolu a ihned poté roztok 19,3 g dihydrátu kyseliny šťavelové ve 100 ml ethanolu. Směs byla přivedena k varu a získaný čirý roztok byl zfiltrován za horka (ca 70 °C). Filtrát byl za

pozvolného chlazení míchán 3,5 hodiny, přičemž se vyloučila hustá suspenze produktu. Cílová teplota suspenze byla 27 °C. Následovala filtrace a promytí filtračního koláče ethanolom (2x50 ml). Po sušení ve vakuové sušárně bylo získáno 55,6 g krystalické soli rosiglitazonu oxalátu (1:1), HPLC 99,82 %, obsah zbytkového kobaltu 1,7 µg/g. Výtěžek: 88,8 %.

PŘÍKLAD 29

K 47 g volné báze rosiglitazonu I bylo přilito 190 ml kyseliny octové a získaná suspenze míchána za mírného zahřívání (ca 50 °C) po dobu 10-15 minut, přičemž vznikl hustý, světle žlutý roztok. Tento roztok byl zahřát na 75 °C a za těchto podmínek naráz přidáno 250 ml ethanolu. Po ohřátí získaného roztoku k bodu varu a mírném ochlazení na 70 °C byla provedena filtrace a k filtrátu byl za míchání přidán předem připravený roztok 18,12 g dihydrátu kyseliny šťavelové ve 100 ml ethanolu. Získaný roztok byl přiveden k varu, vnější ohřev vypnut a následně naráz přidáno 200 ml ethanolu. Získán byl roztok teplý ca 70 °C. Za pozvolného chlazení mícháno 4 hodiny, výsledná teplota suspenze byla 26 °C. Následovala filtrace a promytí filtračního koláče ethanolom (2x50 ml). Po sušení ve vakuové sušárně bylo získáno 42,5 g krystalické soli rosiglitazonu oxalátu (1:1), HPLC 99,89 %, obsah zbytkového kobaltu 0,76 µg/g. Výtěžek: 72,2 %.

PŘÍKLAD 30

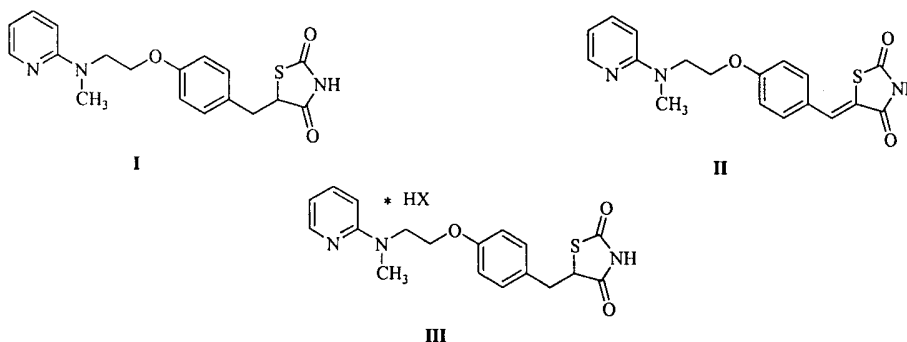
K 46 g volné báze rosiglitazonu I bylo přilito 190 ml kyseliny octové a získaná suspenze míchána za mírného zahřívání (ca 50 °C) po dobu 10-15 minut, přičemž vznikl hustý, světle žlutý roztok. Tento roztok byl zahřát na 75 °C a za těchto podmínek naráz přidáno 250 ml ethanolu. Po ohřátí získaného roztoku k bodu varu a mírném ochlazení na 75 °C byla provedena filtrace. K filtrátu byl za míchání přidán předem připravený roztok 17,7 g dihydrátu kyseliny šťavelové ve 100 ml ethanolu a ihned v zápětí 200 ml ethanolu. Za pozvolného chlazení mícháno 3 hodiny. Po 1 hodině míchání byla teplota suspenze 46 °C, po dvou hodinách 33 °C, po třech 27 °C, což byla i výsledná teplota suspenze. Následovala filtrace a promytí filtračního koláče ethanolom (2x50 ml). Po sušení ve vakuové sušárně bylo získáno 50,0 g krystalické soli rosiglitazonu oxalátu (1:1), HPLC 99,80 %, obsah zbytkového kobaltu 1,7 µg/g. Výtěžek: 86,8%.

PŘÍKLAD 31

Ke směsi 50 g surové volné bázi rosiglitazonu **I** a 16,5 g kyseliny maleinové byla přilita směs 30 ml kyseliny octové a 350 ml ethanolu. Získaná suspenze byla míchána a zahřívána k varu do vzniku roztoku. Posléze byl ohřev vypnut a směs za pozvolného chlazení míchána 4 hodiny a posléze přes noc při 10 °C. Následovala filtrace a promytí filtračního koláče ethanolom (2x25 ml). Po sušení ve vakuové sušárně bylo získáno 50,2 g jemně krystalického produktu s b.t. 121-125 °C. Výtěžek krystalizace byl 76 %.

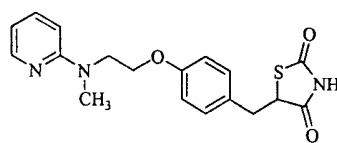
PATENTOVÉ NÁROKY

1. Způsob krystalizace rosiglitazonu vzorce I, jeho penultimatu vzorce II nebo solí s kyselinami vzorce III



kde HX značí minerální nebo karboxylovou kyselinu, vyznačující se tím, že se provádí ze směsných organických rozpouštědel, sestávajících ze směsí karboxylových kyselin s alifatickými alkoholy.

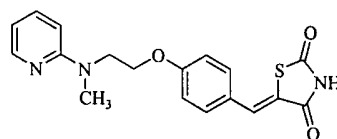
2. Způsob podle nároku 1, vyznačující se tím, že karboxylové kyseliny jsou voleny ze skupiny zahrnující kyselinu mravenčí, kyselinu octovou a kyselinu propionovou, včetně jejich směsí.
3. Způsob podle nároku 1 nebo 2, vyznačující se tím, že alifatické alkoholy jsou voleny ze skupiny zahrnující methanol, ethanol, 1-propanol, 2-propanol, butanoly a amylalkoholy, včetně jejich směsí.
4. Způsob podle kteréhokoli z nároků 1 až 3, vyznačující se tím, že krystalovaná substance vzorce I, II nebo III se rozpustí v karboxylové kyselině při teplotách od 20 °C do bodu varů těchto kyselin a následně se přidá alifatický alkohol k roztoku substance v karboxylové kyselině.
5. Způsob podle kteréhokoli z nároků 1 až 3, vyznačující se tím, že krystalovaná substance vzorce I, II nebo III se rozpustí ve směsi karboxylové kyseliny a alifatického alkoholu za horka, přičemž vlastní krystalizace nastane po ochlazení získaného roztoku.
6. Krystalický 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidin-2,4-dion chemického vzorce I



I

získaný způsobem podle kteréhokoli z nároků 1 až 5.

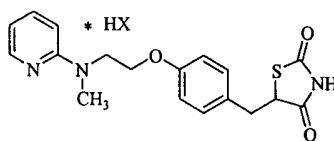
7. Krystalický 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyliden]-thiazolidin-2,4-dion chemického vzorce II



II

získaný způsobem podle kteréhokoli z nároků 1 až 5.

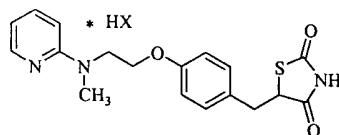
8. Krystalické soli 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyliden]-thiazolidin-2,4-dionu chemického vzorce III



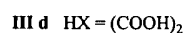
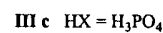
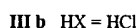
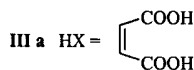
III

kde HX značí kyselinu s hodnotou pKa menší než 4, získané způsobem podle kteréhokoli z nároků 1 až 5.

9. Krystalická sůl rosiglitazonu, kterou je rosiglitazon maleát vzorce III a, rosiglitazon hydrochlorid vzorce III b, rosiglitazon fosfát vzorce III c nebo rosiglitazon oxalát vzorce III d



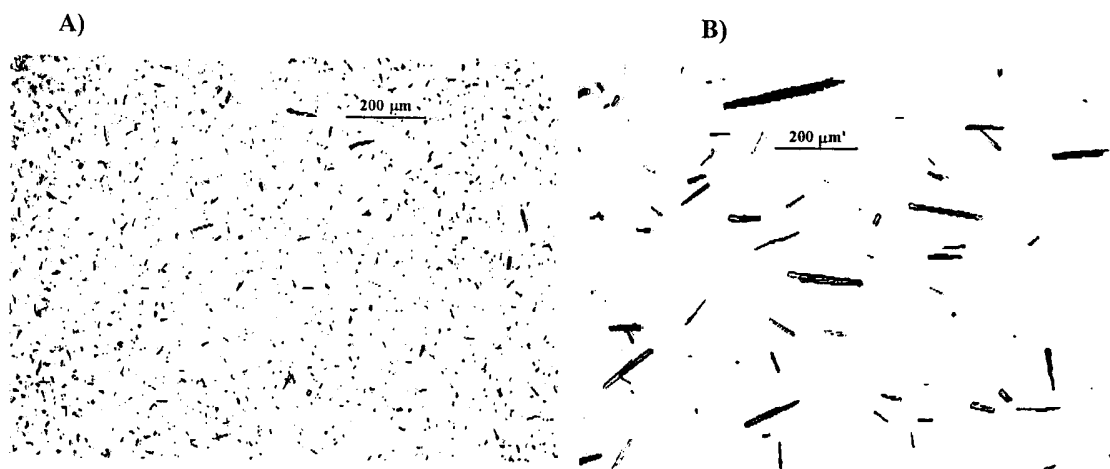
III



získaná způsobem podle kteréhokoli z nároků 1 až 5.

10. Způsob podle kteréhokoli z nároků 1 až 5 pro odstranění chemických nečistot z látek vzorců I, II a III.

11. Způsob podle kteréhokoli z nároků 1 až 5 pro snížení obsahu zbytkového kobaltu ze substancí chemického vzorce I a III připravených chemickou syntézou využívající soli kobaltu jako redukčního katalyzátoru.
12. Způsob podle kteréhokoli z nároků 1 až 5 pro řízenou přípravu krystalických látek chemického vzorce I, II a III o velikosti částic, jejichž medián maximálního rozměru se nalézá v intervalu 0,5-100 μm .
13. Použití krystalického rosiglitazonu I a jeho solí s kyselinami obecného chemického vzorce III připravených způsobem podle kteréhokoli z nároků 1 až 5 pro přípravu farmaceuticky využitelných kompozic, zejména léčiva s antihyperglykemickým účinkem.

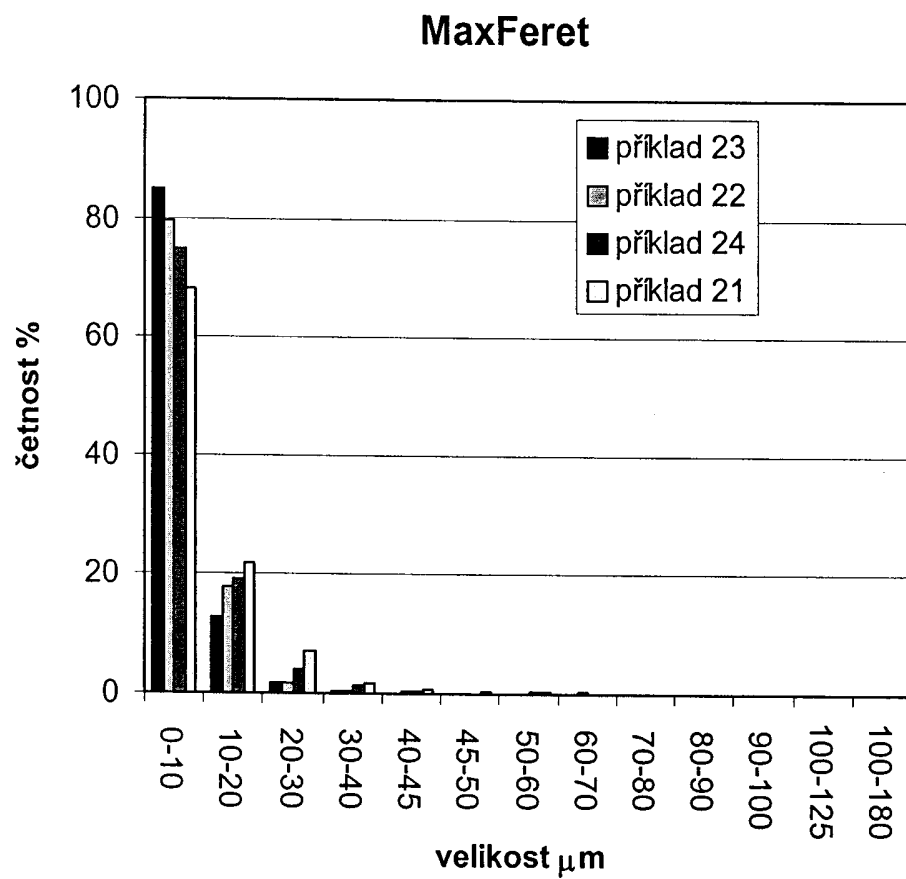


Obr. 1. Mikroskopický snímek částic krystalického rosiglitazonu benzylidenu připraveného krystalizací surové látky ze směsného rozpouštědla kyselina octová – ethanol za různých experimentálních podmínek.

A) krystalická látka připravená dle příkladu 2

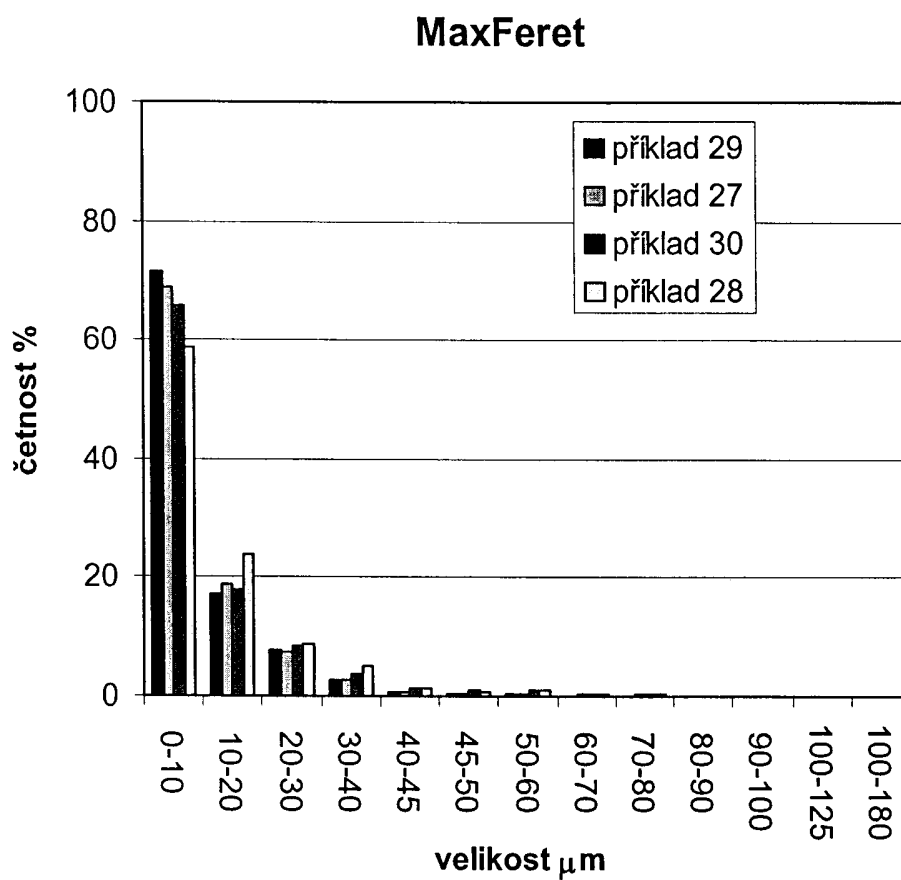
B) krystalická látka připravená dle příkladu 5

Full



Obr. 2. Měření distribuce velikosti částic metodou MaxFeret pro krystalický rosiglitazon fosfát připravený dle příkladů 21 až 24.

Zau



Obr. 3. Měření distribuce velikosti částic metodou MaxFeret pro krystalický rosiglitazon oxalát připravený dle příkladů 27 až 30.

Fall.