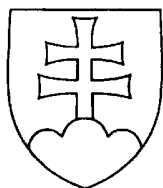


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA

- (22) Dátum podania prihlášky: **3. 8. 2001**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **0019223.7**
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **4. 8. 2000**
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **GB**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **2. 3. 2004**
Vestník ÚPV SR č.: **3/2004**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky
v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky
podľa PCT: **PCT/GB01/03506**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky
podľa PCT: **WO02/12231**

(11), (21) Číslo dokumentu:

143-2003

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁷ :

C07D417/12,
A61K 31/44,
A61P 3/08

(71) Prihlasovateľ: **SmithKline Beecham p. l. c., Brentford, Middlesex, GB;**

(72) Pôvodca: **Choudary Bernadette Marie, Tonbridge, Kent, GB;**
Craig Andrew Simon, Tonbridge, Kent, GB;
Ho Tim Chien Ting, Tonbridge, Kent, GB;
Mackenzie Donald Colin, Harlow, Essex, GB;
O'Keeffe Deirde, Tonbridge, Kent, GB;

(74) Zástupca: **Bušová Eva, JUDr., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Derivát tiazolidindiónu vo forme soli kyseliny vínnej**

(57) Anotácia:
Je opísaná zlúčenina 5-[4-[2-(N-metyl-N-(2-pyridyl)amino)eto-xy]benzyl]tiazolidín-2,4-dion vo forme L(+)-tartrátu alebo jeho solvátu, spôsob prípravy tejto zlúčeniny, farmaceutický prípravok obsahujúci túto zlúčeninu a použitie tejto zlúčeniny v lekárstve.

Derivát tiazolidindiónu vo forme soli kyseliny vínnej**Oblasť techniky**

Tento vynález sa týka nového liečiva, spôsobu výroby liečiva a použitia liečiva v lekárstve.

Doterajší stav techniky

Európska patentová prihláška, číslo publikácie 0 306 228, sa týka určitých derivátov tiazolidindiónu, pri ktorých bola opísaná hypoglykemická a hypolipidemická aktivita. Zlúčenina z príkladu 30 z EP 0 306 228 je 5-[4-[2-(N-metyl-N-(2-pyridyl)amino)etoxy]benzyl]tiazolidín-2,4-dion (ďalej v tomto texte tiež nazývaný "zlúčenina (I)").

Medzinárodná patentová prihláška, číslo publikácie WO94/05659, opisuje určité soli zlúčenín z EP 0 306 228, z ktorých jedna je soľ kyseliny vínnej, tartrát. Výhodná soľ z WO94/05659 je soľ maleínovej kyseliny.

Podstata vynálezu

Teraz bolo zistené, že zlúčenina (I) tvorí nový tartrát (ďalej v tomto texte tiež nazývaný "L(+)tartrát"), ktorý je obzvlášť stabilný, a preto je vhodný na prípravu voľne sypaného materiálu a jeho prepravu. L(+)tartrát tiež má vysokú teplotu topenia a má dobré tokové vlastnosti voľne sypané ej látky. L(+)tartrát je preto prekvapivo prístupný pre farmaceutické spracovanie vo veľkom meradle a obzvlášť pre mletie vo veľkom meradle.

Nová forma môže byť pripravená účinným, ekonomickým a reprodukovateľným postupom obzvlášť vhodným pre prípravu vo veľkom meradle.

Nový tartrát tiež má užitočné farmaceutické vlastnosti a bolo ukázané, že je použiteľný pre liečbu a/alebo profylaxiu diabetes mellitus, chorobných stavov spojených

s diabetes mellitus a jeho niektorých komplikácií.

V súlade s tým predkladaný vynález poskytuje 5-[4-[2-(N-metyl-N-(2-pyridyl)amino)etoxy]benzyl]tiazolidín-2,4-dion vo forme L(+)-tartrátu alebo jeho solvátu.

Výhodne, L(+)-tartrát je monotartrát.

Monotartráty tiež voliteľne zahrnujú soli ďalších jednomocných iontov, ako je napríklad iont alkalických kovov alebo kationt amónny.

V jednom výhodnom aspekte L(+)-tartrát poskytuje infračervené spektrum v podstate podľa obrázku 1.

V jednom výhodnom aspekte L(+)-tartrát poskytuje Ramanové spektrum v podstate podľa obrázku 2.

V jednom výhodnom aspekte L(+)-tartrát poskytuje práškový difraktogram (XRPD) v podstate podľa tabuľky 1 alebo obrázku 3.

V jednom výhodnom aspekte L(+)-tartrát poskytuje ^{13}C NMR spektrum pevnej fázy v podstate podľa obrázku 4.

V jednom výhodnom aspekte L(+)-tartrát poskytuje teplotu topenia v rozsahu 180 až 185 °C, ako je napríklad 180 až 183 °C, napríklad 182,1 °C.

Vo výhodnom aspekte vynález poskytuje 5-[4-[2-(N-metyl-N-(2-pyridyl)amino)etoxy]benzyl]tiazolidín-2,4-dion vo forme L(+)-tartrátu, pre ktorý je charakteristické, že poskytuje:

- (i) infračervené spektrum v podstate podľa obrázku 1 a
- (ii) Ramanové spektrum v podstate podľa obrázku 2 a
- (iii) práškový difraktogram (XRPD) v podstate podľa tabuľky 1 alebo obrázku 3 a
- (iv) ^{13}C NMR spektrum pevnej fázy v podstate podľa obrázku 4.

Predkladany vynález zahrnuje L(+)tartrát alebo jeho solvát izolovaný v čistej forme alebo zmiešaný s ďalšími látkami. V jednom aspekte teda je poskytnutý L(+)tartrát alebo jeho solvát v izolovanej forme.

V ďalšom aspekte je poskytnutý L(+)tartrát alebo jeho solvát v purifikovanej forme.

V ešte ďalšom aspekte je poskytnutý L(+)tartrát alebo jeho solvát v kryštalickej forme.

Vynález tiež poskytuje L(+)tartrát alebo jeho solvát v tuhej farmaceuticky prijateľnej forme, ako je napríklad pevná lieková forma, obzvlášť keď je upravená na perorálne podávanie.

Naviac, vynález tiež poskytuje L(+)tartrát alebo jeho solvát vo farmaceuticky prijateľnej forme, obzvlášť vo voľne sypanej forme, taká forma je obzvlášť vhodná pre mletie. Vynález preto tiež poskytuje L(+)tartrát alebo jeho solvát v mletej forme.

Okrem toho vynález poskytuje L(+)tartrát alebo jeho solvát vo farmaceuticky prijateľnej forme, obzvlášť vo voľne sypanej forme, taká forma má dobré tokové vlastnosti, obzvlášť dobré tokové vlastnosti voľne sypanej látky.

Vhodný solvát je hydrát.

Vynález tiež poskytuje spôsob prípravy L(+)tartrátu alebo jeho solvátu, pre ktorý je charakteristické, že 5-[4-[2-(N-metyl-N-(2-pyridyl)amino)etoxy]benzyl]tiazolidín-2,4-dion (zlúčenina (I)) alebo jeho soľ, výhodne dispergovaná alebo rozpustená vo vhodnom rozpúšťadle, sa reaguje so zdrojom L(+)tartrátového iontu a potom, ak je to žiadúce, je pripravený solvát výsledného L(+)tartrátu a je získaný L(+)tartrát alebo jeho solvát.

Vhodné reakčné rozpúšťadlo je alkanol, napríklad propán-2-ol alebo uhľovodík, ako je napríklad toluén,

ketón, ako je napríklad acetón, estér, ako je napríklad etylacetát, etér, ako je napríklad tetrahydrofurán, nitril, ako je napríklad acetónitril alebo halogénovaný uhľovodík, ako je napríklad dichlórmétán, alebo voda alebo organická kyselina, ako je napríklad octová kyselina, alebo ich zmesi.

Obyčajne zdrojom L(+)tartrátového iontu je L(+)vínna kyselina. L(+)vínna kyselina je výhodne pridávaná ako pevná látka alebo v roztoku, napríklad vo vode alebo nižšom alkohole, ako je napríklad metanol, etanol alebo propán-2-ol alebo v zmesi rozpúšťadiel. Alternatívny zdroj L(+)tartrátového iontu je poskytnutý vhodnou rozpustnou bázickou soľou L(+)vínnej kyseliny, ako je napríklad L(+)tartrát amónny alebo soľou amínu L(+)vínnej kyseliny, ako je napríklad etylamín alebo dietylamín.

Koncentrácia zlúčeniny (I) je výhodne v rozsahu 2 až 25 % hmotnosť/objem, výhodnejšie v rozsahu 5 až 20 %. Koncentrácia roztokov vínnej kyseliny je výhodne v rozsahu 5 až 130 % hmotnosť/objem.

Reakcia bola obvykle uskutočňovaná pri teplote miestnosti alebo pri zvýšenej teplote, napríklad pri teplote varu rozpúšťadla pod spätným chladičom, hoci môže byť použitá ktorákoľvek príhodná teplota, ktorá poskytne požadovaný produkt.

Solváty L(+)tartrátu, ako sú napríklad hydráty, sú pripravované podľa obvyklých postupov.

Znovuzískanie požadovanej zlúčeniny všeobecne zahŕňa kryštalizáciu z vhodného rozpúšťadla, obvyčajne reakčného rozpúšťadla, obvykle za prítomnosti chladenia. Napríklad L(+)tartrát môže byť kryštalizovaný z alkoholu, ako je napríklad etanol alebo propán-2-ol, alebo nitrilu, ako je napríklad acetónitril alebo ich zmesi. Lepší výťažok soli môže byť získaný evaporáciou z niektorých alebo všetkých

rozpúšťadiel alebo kryštalizáciou pri zvýšenej teplote nasledovanej riadeným ochladením, výhodne po štádiách. Pozorná kontrola teploty precipitácie môže byť použitá pre zlepšenie reprodukovateľnosti formy produktu.

Kryštalizácia môže tiež byť iniciovaná naočkováním kryštalmi L(+)tartrátu alebo jeho solvátu, ale to nie je esenciálne.

Keď monotartrát obsahuje soli ďalších jednomocných iónov, ako je napríklad ión alkalických kovov alebo kationt amónny, ión je obyčajne vytvorený reakciou monotartrátu s roztokom vybraného jednomocného iónu soli, napríklad kovového iónu alebo amónneho iónu. Alternatívne zlúčenina (I) môže byť podrobená pôsobeniu monotartrátu jednomocného iónu soli.

Zlúčenina (I) je pripravená podľa známych postupov, ako sú napríklad postupy opísané v EP 0 306 228 a WO94/05659. Opisy z EP 0 306 228 a WO94/05659 sú v tomto texte zahrnuté formou odkazu.

L(+)vínna kyselina je komerčne dostupná zlúčenina.

Keď je v tomto texte použitý termín " $T_{\text{počiatočná}}$ ", je všeobecne určený diferenciálnou skenovacou kalorimetriou a má význam, ktorému sa v obore všeobecne rozumie, ako je napríklad vyjadrený v práci „Pharmaceutical Thermal Analysis, Techniques and Applications“, Ford a Timmins, 1989 ako "teplota zodpovedajúca priesečníku východzej hodnoty pred prechodným štádiom s extrapolovanou prednou hranou prechodného štádia".

Keď je v tomto texte použitý termín "dobré tokové vlastnosti" týkajúci sa niektorých zlúčenín, je primerane charakterizovaný tým, že zlúčenina má Hausnerov koeficient menší alebo rovný 1,5, najmä menší alebo rovný 1,25.

"Hausnerov koeficient" je v obore prijatý a známy

termín.

Keď je v tomto texte použitý termín „profylaxia chorobných stavov spojených s diabetes mellitus“, zahrnuje liečbu ochorení, ako je napríklad rezistencia na inzulín, zhoršená glukózová tolerancia, hyperinzulinémia a gestačný diabetes.

Diabetes mellitus výhodne znamená diabetes mellitus typu II.

Chorobné stavy spojené s diabetes zahrnujú hyperglykémiu a rezistenciu na inzulín a obezitu. Ďalšie chorobné stavy spojené s diabetes zahrnujú hypertenziu, kardiovaskulárne ochorenie, obzvlášť aterosklerózu, niektoré poruchy príjmu potravy, obzvlášť regulácie chuti k jedlu a príjmu potravy pri pacientoch trpiacich chorobnými stavmi spojenými s nedostatočným príjmom potravy, ako je napríklad anorexia nervosa a chorobnými stavmi spojenými s prejedaním, ako je napríklad obezita a anorexia bulimia. Ďalšie chorobné stavy spojené s diabetes zahrnujú syndróm polycystických vaječníkov a rezistenciu na inzulín indukovanú steroidmi.

Komplikácie chorobných stavov spojených s diabetes mellitus obsiahnuté týmto textom zahrnujú ochorenie obličiek, obzvlášť ochorenie obličiek spojené s rozvojom diabetes typu II vrátane diabetickej nefropatie, glomerulonefritídy, glomerulosklerózy, nefrotického syndrómu, hypertenznej nefrosklerózy a konečné štádium ochorenia obličiek.

Ako bolo uvedené vyššie, zlúčenina podľa vynálezu má použiteľné terapeutické vlastnosti, predkladaný vynález v súlade s tým poskytuje L(+)-tartrát alebo jeho solvát pre použitie ako účinná terapeutická látka.

Konkrétnejšie, predkladaný vynález poskytuje

L(+)tartrát alebo jeho solvát pre použitie v liečbe a/alebo profylaxii diabetes mellitus, chorobných stavov spojených s diabetes mellitus a jeho niektorých komplikácií.

L(+)tartrát alebo jeho solvát môže byť podávaný *per se* alebo výhodne ako farmaceutický prípravok také obsahujúci farmaceuticky prijateľný nosič. Vhodné metódy pre formuláciu L(+)tartrátu alebo jeho solvátu sú všeobecne metódy opísané pre zlúčeninu (I) vo vyššie uvedených publikáciách.

V súlade s tým predkladaný vynález tiež poskytuje farmaceutický prípravok obsahujúci L(+)tartrát alebo jeho solvát a jeho farmaceuticky prijateľný nosič.

L(+)tartrát alebo jeho solvát je normálne podávaný v jednotkovej liekovej forme.

Účinná zlúčenina môže byť podávaná akoukoľvek vhodnou cestou, ale obvykle perorálne alebo parenterálne. Pre také použitie je zlúčenina normálne použitá vo forme farmaceutického prípravku v spojení s farmaceutickým nosičom, riedidlom a/alebo excipientom, hoci presná forma prípravku bude prirodzene závisieť na spôsobe podávania.

Prípravky sú pripravované zmiešaním a sú vhodne prispôsobené pre perorálne, parenterálne alebo topické podávanie, a ako také môžu byť vo forme tablet, toboliek, perorálnych tekutých prípravkov, práškov, granulí, zdravotných bonbónov, pastiliek, rekonštitutovateľných práškov, roztokov alebo suspenzií pre injekcie a infúzie, čapíkov a transdermálnych zariadení. Prípravky pre perorálne podávanie sú výhodné, najmä tvarované perorálne prípravky, pretože sú pohodlnejšie pre všeobecné použitie.

Tablety a tobolky pre perorálne podávanie sú obvykle predkladané v liekovej jednotke a obsahujú obvyklé excipienty, ako sú napríklad väzobné činidlá, plnivá,

riedidla, tabletovacie činidlá, lubrikanty, rozvoľňovadlá, farbivá, aromatizačné činidlá a namáčadla. Tablety môžu byť potiahnuté podľa metód v obore dobre známych.

Plnivá vhodné pre použitie zahŕňujú celulózu, mannitol, laktózu a ďalšie podobné činidlá. Vhodné rozvoľňovadlá zahŕňujú škrob, polyvinylpyrolidón a deriváty škrobu, ako je napríklad sodná soľ glykolškrobu. Vhodné lubrikanty zahŕňujú napríklad stearát horečnatý. Vhodné farmaceuticky prijateľné namáčadla zahŕňujú laurylsulfát sodný.

Pevné perorálne prípravky môžu byť pripravené obvyklými metódami miešania, plnenia, tabletovania a podobne. Opakované procesy miešania môžu byť použité pre distribúciu účinnej látky všade v prípravkoch, ktoré používajú veľké množstvá plnív. Také procesy sú však v obore obvyklé.

Perorálne tekuté prípravky môžu byť vo forme napríklad vodných alebo olejnatých suspenzií, roztokov, emulzií, sirupov alebo elixírov alebo môžu byť predkladané ako suchý produkt pre rekonštitúciu vodou alebo iným vhodným vehikulom pred použitím. Také tekuté prípravky môžu obsahovať obvyklé aditíva, ako sú napríklad suspendujúce činidlá, napríklad sorbitol, sirup, metylcelulóza, želatína, hydroxyetylcelulóza, karboxymetylcelulóza, gélovitý stearát hlinitý alebo hydrogénované jedlé tuky, emulgátory, napríklad lecitín, sorbitan monooleát alebo arabská guma, nevodné vehikuly (ktorá môžu zahŕňovať jedlé oleje), napríklad mandlový olej, frakcionovaný kokosový olej, olejnaté estéry, ako sú napríklad estéry glycerínu, propylenglykol alebo etylalkohol, konzervačné činidlá, napríklad metyl- alebo propyl-p-hydroxybenzoát alebo kyselina sorbová a, ak je to žiadúce, obvyklé aromatizačné činidlá alebo farbivá.

Pre parenterálne podávanie sú pripravené tekuté formy liekovej jednotky, ktoré obsahujú zlúčeninu podľa predkladaného vynálezu a sterilné vehikulum. Zlúčenina, v závislosti na vehikule a koncentrácii, môže byť alebo suspendovaná alebo rozpustená. Parenterálne roztoky sú normálne pripravené rozpustením účinnej zlúčeniny vo vehikulu a sterilizované filtráciou pred plnením do vhodných fľaštičiek alebo ampuliek a uzavrením. Výhodne sú vo vehikule tiež rozpustené adjuvancia, ako sú napríklad lokálne anestetiká, konzervačné činidlá a pufrovacie činidlá. Aby sa zvýšila stabilita, prípravok môže byť zmrazený po naplnení do fľaštičiek a voda odstránená vo vákuu.

Parenterálne suspenzie sú pripravované v podstate rovnakým spôsobom okrem toho, že účinná zlúčenina je suspendovaná vo vehikule miesto toho, aby bola rozpustená, a sterilizované expozíciou etylenoxidu pred suspendovaním v sterilnom vehikule. Výhodne je v prípravku zahrnutý surfaktant alebo namáčadlo na uľahčenie rovnomernej distribúcie účinnej zlúčeniny.

Ako je bežná prax, prípravky budú obvykle sprevádzané opísanými alebo tlačenými pokynmi na použitie pri príslušnej medikamentóznej liečbe.

Ako sa v tomto texte používa, termín „farmaceuticky prijateľný“ zahrnuje zlúčeniny, prípravky a ingrediencie ako pre humánne tak veterinárne použitie: napríklad termín „farmaceuticky prijateľná soľ“ zahrnuje veterinárne prijateľnú soľ.

Predkladaný vynález ďalej poskytuje spôsob liečby a/alebo profylaxie diabetes mellitus, chorobných stavov spojených s diabetes mellitus a jeho niektorých komplikácií, u človeka alebo cicavca iného ako ľudského pôvodu, ktorý zahrnuje podávanie účinného netoxického

množstva L(+)tartrátu alebo jeho solvátu človeku alebo cicavcovi iného ako ľudského pôvodu, ktorý túto liečbu potrebuje.

Obyčajne môže byť účinná zložka podávaná ako farmaceutický prípravok definovaný vyššie v tomto texte a toto tvorí konkrétny aspekt predkladaného vynálezu.

V ďalšom aspekte predkladaný vynález poskytuje použitie L(+)tartrátu alebo jeho solvátu pre výrobu lieku pre liečbu a/alebo profylaxiu diabetes mellitus, chorobných stavov spojených s diabetes mellitus a jeho niektorých komplikácií.

V liečbe a/alebo profylaxii diabetes mellitus, chorobných stavov spojených s diabetes mellitus a jeho niektorých komplikácií L(+)tartrát alebo jeho solvát môže byť prijímaný v takom množstve, aby bola poskytnutá zlúčenina (I) vo vhodných dávkach, ako sú napríklad dávky opísané v EP 0 306 228, WO94/05659 alebo WO98/55122.

U zlúčenín podľa vynálezu vo vyššie uvedenom liečení neboli preukázané žiadne nepriaznivé toxikologické účinky.

Nasledujúce príklady ilustrujú vynález, ale žiadnym spôsobom ho nelimitujú.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

5-[4-[2-(N-metyl-N-(2-pyridyl)amino)etoxy]benzyl]-
tiazolidín-2,4-dion vo forme L(+)tartrátu

Zmes 3,82 g 5-[4-[2-(N-metyl-N-(2-pyridyl)amino)-
etoxy]benzyl]tiazolidín-2,4-dionu a 120 ml denaturovaného
etanolu bola zmiešaná a zahrievaná k varu pod spätým
chladičom za vzniku číreho roztoku. Roztok bol ochladený na
70 °C a bolo pridaných 1,6 g L(+)vínnej kyseliny. Po

zahrievaní k varu pod spätným chladičom po dobu 10 minút bola zmes chladená na 21 °C po dobu približne 1 hodiny. Produkt bol zbieraný filtráciou a sušený vo vákuu v 21 °C po dobu 3 hodín za vzniku 4,93 g 5-[4-[2-(N-metyl-N-(2-pyridyl)amino)etoxy]benzyl]tiazolidín-2,4-dionu vo forme L(+)tartrátu ako bielej kryštalickej pevnej látky.

Príklad 2

5-[4-[2-(N-metyl-N-(2-pyridyl)amino)etoxy]benzyl]-tiazolidín-2,4-dion vo forme L(+)tartrátu

Zmes 2,0 g 5-[4-[2-(N-metyl-N-(2-pyridyl)amino)etoxy]benzyl]tiazolidín-2,4-dionu, 0,84 g L(+)vínnej kyseliny, 90 ml acetónu a 5 ml deionizovanej vody bola miešaná a zahrievaná k varu pod spätným chladičom za vzniku číreho roztoku. Reakčná zmes potom bola ochladená na 21 °C a rozpúšťadlo bolo evaporované za zníženého tlaku. Bolo pridaných 100 ml toluénu a zmes bola miešaná a rozpúšťadlo bolo evaporované za zníženého tlaku. K zvyšku bolo pridaných 20 ml denaturovaného etanolu a 20 ml acetónitrilu a zmes bola miešaná a zahriata na 60 °C, a potom bola ochladená na 21 °C. Produkt bol zbieraný filtráciou a usušený vo vákuu za vzniku 5-[4-[2-(N-metyl-N-(2-pyridyl)amino)etoxy]benzyl]tiazolidín-2,4-dionu vo forme L(+)tartrátu ako bielej kryštalickej látky.

¹H NMR (d₆-DMSO): súhlasí s L(+)tartrátom.

Príklad 3

5-[4-[2-(N-metyl-N-(2-pyridyl)amino)etoxy]benzyl]-tiazolidín-2,4-dion vo forme L(+)tartrátu

Zmes 5,0 g 5-[4-[2-(N-metyl-N-(2-pyridyl)amino)etoxy]benzyl]tiazolidín-2,4-dionu a 100 ml propán-2-olu bola miešaná a zahrievaná k varu pod spätným chladičom po dobu

desiatich minút, keď bol pozorovaný číry roztok. K reakčnej zmesi bol pridaný roztok 2,1 g L(+)vínnej kyseliny v 30 ml propán-2-olu, v 60-70 °C, zmes bola miešaná a zahrievaná k varu pod spätným chladičom po dobu 5 minút. Zmes bola chladená na 21 °C po dobu 90 minút. Produkt bol zbieraný filtráciou, premytý 50 ml propán-2-olu a usušený vo vákuu za vzniku 6,7 g 5-[4-[2-(N-metyl-N-(2-pyridyl)amino)etoxy]benzyl]tiazolidín-2,4-dionu vo forme L(+)tartrátu ako bielej kryštalickej pevnej látky.

Príklad 4

5-[4-[2-(N-metyl-N-(2-pyridyl)amino)etoxy]benzyl]-
tiazolidín-2,4-dion vo forme L(+)tartrátu

Roztok 8,4 g L(+)vínnej kyseliny v 70 ml propán-2-olu bol pridaný k miešanej suspenzii 20,0 g 5-[4-[2-(N-metyl-N-(2-pyridyl)amino)etoxy]benzyl]tiazolidín-2,4-dionu v 400 ml propán-2-olu vo vare pod spätným chladičom. Reakčná zmes bola miešaná vo vare pod spätným chladičom, dokiaľ nebol pozorovaný číry roztok, potom bola ochladená na 21 °C. Biela pevná látka bola zbieraná filtráciou, premytá 100 ml propán-2-olu, potom sušená vo vákuu po dobu 2 hodín v 21 °C za vzniku 27,0 g (95 %) 5-[4-[2-(N-metyl-N-(2-pyridyl)amino)etoxy]benzyl]tiazolidín-2,4-dionu vo forme L(+)tartrátu ako bielej kryštalickej pevnej látky.

Charakteristické dáta zaznamenané pre produkt z príkladu 2

Infračervené absorpčné spektrum disperzie produktu v minerálnom oleji bolo získané s použitím spektrometra Nicolet 710 FT-IR s rozlíšením 2 cm⁻¹ (obrázok 1). Dáta boli digitalizované v intervaloch 1 cm⁻¹. Pásky boli pozorované v: 3384, 1751, 1699, 1646, 1621, 1544, 1512, 1465, 1415, 1377, 1357, 1304, 1267, 1233, 1168, 1076, 1059, 1032, 998, 927,

901, 835, 773, 752, 716, 688, 618, 589, 556, 527, 506 cm^{-1} .

Infračervené spektrum pevného produktu bolo zaznamenávané s použitím spektrometra Perkin-Elmer Spectrum One FT-IR vybaveným univerzálnym ATR príslušenstvom. Pásky boli pozorované v: 3385, 3133, 2935, 2786, 1750, 1692, 1645, 1619, 1609, 1544, 1510, 1466, 1415, 1384, 1357, 1303, 1267, 1232, 1210, 1167, 1153, 1141, 1074, 1058, 1032, 998, 926, 898, 830, 750, 714, 685, 658 cm^{-1} .

Ramanové spektrum produktu (obrázok 2) bolo zaznamenávané s vzorkou v NMR skúumavke s použitím Nicolet 960 E.S.P.FT-Ramanovho spektrometru pri rozlíšení 4 cm^{-1} s excitáciou z Nd:V04 lasera (1064 nm) s výstupným výkonom 400mW. Pásky boli pozorované v: 3101, 3065, 3042, 2920, 1747, 1699, 1610, 1584, 1545, 1471, 1439, 1389, 1357, 1319, 1293, 1235, 1207, 1176, 1146, 1035, 982, 930, 901, 828, 773, 741, 659, 637, 620, 604, 506, 468, 431, 397, 348, 281, 99 cm^{-1} .

Práškový difraktogram produktu (obrázok 3) bol zaznamenávaný s použitím nasledujúcich podmienok zberu: Trubicová anóda: Cu, Generátorové napätie: 40 kV, Generátorový prúd: 40 mA, Štartový uhol: 2,0 °2 θ , Konečný uhol: 35,0 °2 θ , Veľkosť kroku: 0,02 °2 θ , Doba kroku: 2,5 sekundy. Charakteristické XRPD uhly a relatívne intenzity sú uvedené v tabuľke 1.

Tabuľka 1

Uhol	Rel. intenzita
2 θ °	%
6,4	8,8
7,8	11,6

9,7	3,3
10,6	5
12,2	12,5
12,8	11,3
13,1	7,4
14,0	5,5
14,7	5
15,9	24,4
16,5	100
17,5	31,5
17,9	10,6
18,2	11,9
18,6	39,7
19,4	26,4
21,3	20,4
21,6	23,2
22,6	76,3
23,3	7,5
23,7	16,7
24,3	49,5
25,2	32,6
25,7	40,5
26,4	11,9
27,2	24,8
27,4	21,3
28,3	13,3

29,2	28
29,7	10,3
30,4	9
30,7	14,9
31,1	13,7
31,6	12,9
32,2	10,9
33,3	15,7
33,9	16,2

NMR spektrum pevnej fázy produktu (obrázok 4) bolo zaznamenávané na prístroji Bruker AMX360, ktorý pracuje v 90,55 Mhz. Pevná látka bola naložená do 4 mm zirkóniového MAS rotora opatreného Kel-F víčkom a rotor sa točil približne v 10 kHz. ^{13}C MAS spektrum bolo získané krížovou polarizáciou protónov podľa Hartmannovej-Hahnovej podmienky (CP kontaktný čas 3 ms, čas opakovania 15 s) a protony boli dekaplované počas zberu s použitím modulovanej fázovej série dvoch kompozitných pulzov (TPPM). Chemické posuny boli externe vzťahované ku karboxylátovému signálu glycínu v 176,4 ppm relatívne k TMS a boli pozorované v: 181,0, 179, 177,2, 174,7, 173,0, 158,2, 150,3, 144,7, 141,6, 139,2, 136,1, 131,7, 118,1, 113,8, 111, 110, 74,6, 73,7, 73,0, 64,6, 55,8, 50,7, 40,5, 38,7, 36,7, 34,9 ppm.

Vlastnosti L(+)tartrátu zaznamenané pre produkt z príkladu 4

Stabilita pevnej fázy L(+)tartrátu

Stabilita pevnej fázy liečivej látky bola určená uložením približne 1,0 g látky v sklenenej fľaštičke v i) 40 °C/75 % relatívnej vlhkosti (RH), otvorenej, po dobu 1 mesiaca a b) v 50 °C, zatvorenej, po dobu 1 mesiaca. V obou prípadoch bola látka testovaná HPLC na stanovenie konečného obsahu a degradačných produktov.

a) 40 °C/75 % RH (rel.vlhkost): nebola pozorovaná žiadna významná degradácia (HPLC test 97 % východzí).

b) 50 °C: nebola pozorovaná žiadna významná degradácia (HPLC test 98 % východzia).

Tokové vlastnosti L(+)tartrátu

Pomer medzi denzitou voľne sypaného L(+)tartrátu a denzitou L(+)tartrátu po striasení (Hausnerov koeficient) bol určený s použitím štandardných metód ("Pharmaceutics - The Science of Dosage Form Design", editor M. Aulton, 1988, publikované: Churchill Livingstone).

Hausnerov koeficient: 1,2

Teplota topenia L(+)tartrátu

Teplota topenia L(+)tartrátu bola určená podľa spôsobu opísaného v Liekopise Spojených Štátov, USP 23, 1995, <741> "Melting range or temperature, Procedure for Class Ia", s použitím prístroja na meranie teploty topenia Buchi 545.

Teplota topenia: 182,1 °C

T_{počiatočná} L(+)tartrátu

T_{počiatočná} liečivej látky bola určená diferenciálnou skenovacou kalorimetriou s použitím prístroja Perkin-Elmer DSC7.

$T_{\text{počiatočná}}$ (10 °C/minúta, zatvorený bubon): 187 °C

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Zlúčenina 5-[4-[2-(N-metyl-N-(2-pyridyl)amino)etoxy]-benzyl]tiazolidín-2,4-dion vo forme L(+)tartrátu alebo jeho solvátu.

2. Zlúčenina podľa nároku 1, ktorá poskytuje:

- (i) infračervené spektrum v podstate podľa obrázku 1,
- (ii) Ramanové spektrum v podstate podľa obrázku 2,
- (iii) práškový difraktogram (XRPD) v podstate podľa tabuľky 1 alebo obrázku 3 alebo
- (iv) ^{13}C NMR spektrum pevnej fázy v podstate podľa obrázku 4.

3. Zlúčenina podľa nároku 1, ktorá poskytuje dva alebo viac z:

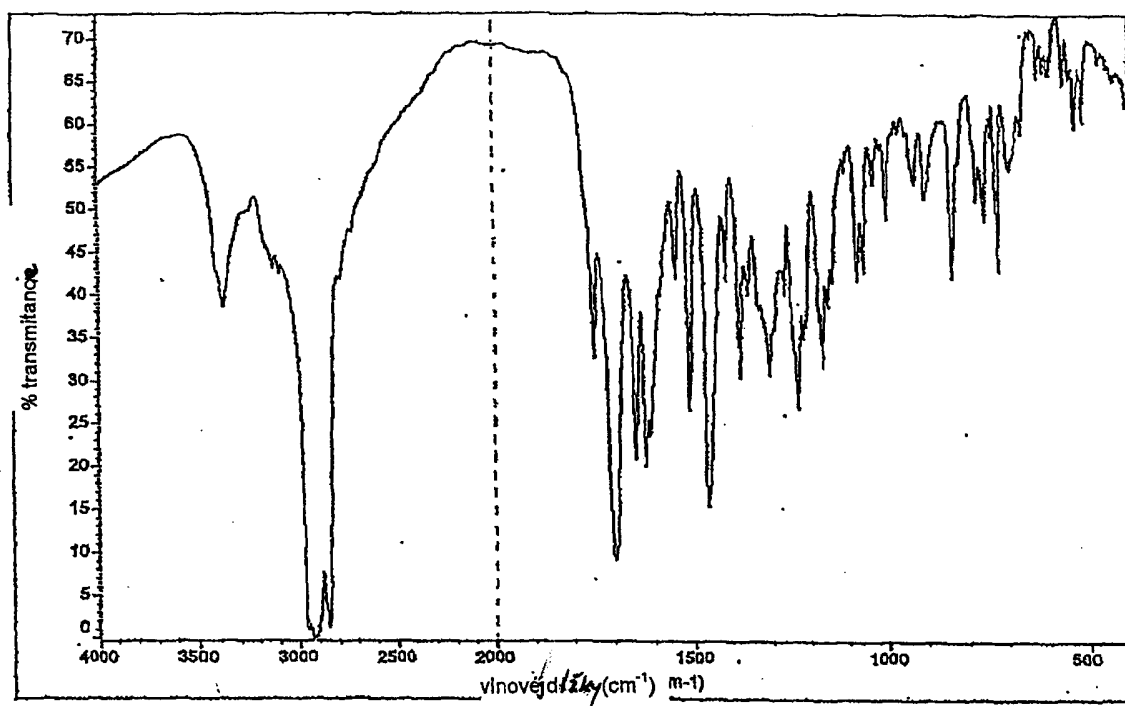
- (i) infračervené spektrum v podstate podľa obrázku 1 a
- (ii) Ramanové spektrum v podstate podľa obrázku 2 a
- (iii) práškový difraktogram (XRPD) v podstate podľa tabuľky 1 alebo obrázku 3 a
- (iv) ^{13}C NMR spektrum pevnej fázy v podstate podľa obrázku 4.

4. Zlúčenina podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 3 v purifikovanej forme.

5. Zlúčenina podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 3 v pevnej liekovej forme.

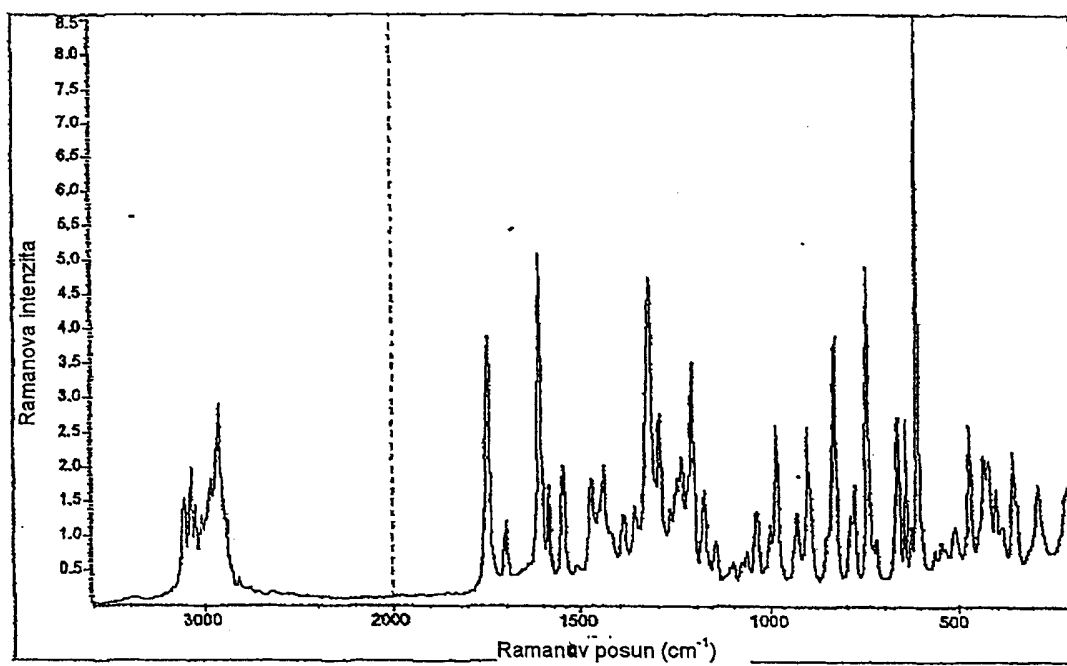
6. Zlúčenina podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 3 vo farmaceuticky prijateľnej forme, ktorá je spôsobilá na mletie.
7. Zlúčenina podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 3 vo farmaceuticky prijateľnej forme majúcej dobré tokové vlastnosti.
8. Spôsob prípravy L(+)-tartrátu alebo jeho solvátu v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že 5-[4-[2-(N-metyl-N-(2-pyridyl)amino)etoxy]benzyl]tiazolidín-2,4-dion (zlúčenina (I)) alebo jeho soľ sa reaguje so zdrojom L(+)-tartrátového iontu, a potom, ak je to potrebné, je pripravený solvát výsledného L(+)-tartrátu a je získaný L(+)-tartrát alebo jeho solvát.
9. Farmaceutický prípravok v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje 5-[4-[2-(N-metyl-N-(2-pyridyl)amino)etoxy]benzyl]tiazolidín-2,4-dion vo forme L(+)-tartrátu alebo jeho solvátu a farmaceuticky prijateľný nosič.
10. Zlúčenina 5-[4-[2-(N-metyl-N-(2-pyridyl)amino)etoxy]benzyl]tiazolidín-2,4-dion vo forme L(+)-tartrátu alebo jeho solvátu pre použitie ako účinná terapeutická látka.
11. Použitie 5-[4-[2-(N-metyl-N-(2-pyridyl)amino)etoxy]benzyl]tiazolidín-2,4-dionu vo forme L(+)-tartrátu alebo jeho solvátu na výrobu lieku pre liečbu a/alebo profylaxi diabetes mellitus, chorobných stavov spojených s diabetes mellitus a jeho niektorých komplikácií.

Infračervené spektrum L(+)-tartrátu



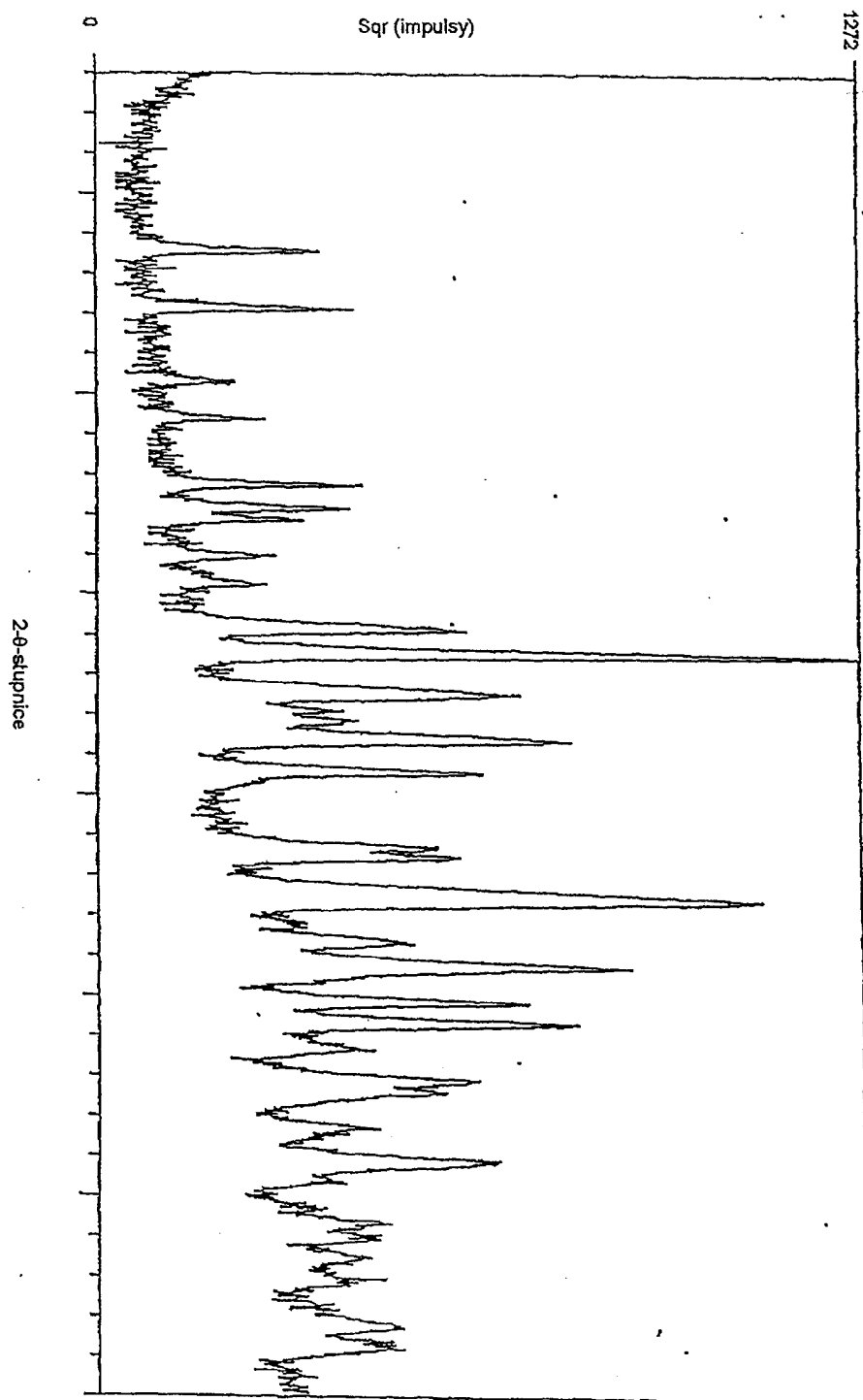
Obrázek 1

Ramanové spektrum L(+)tartrátu



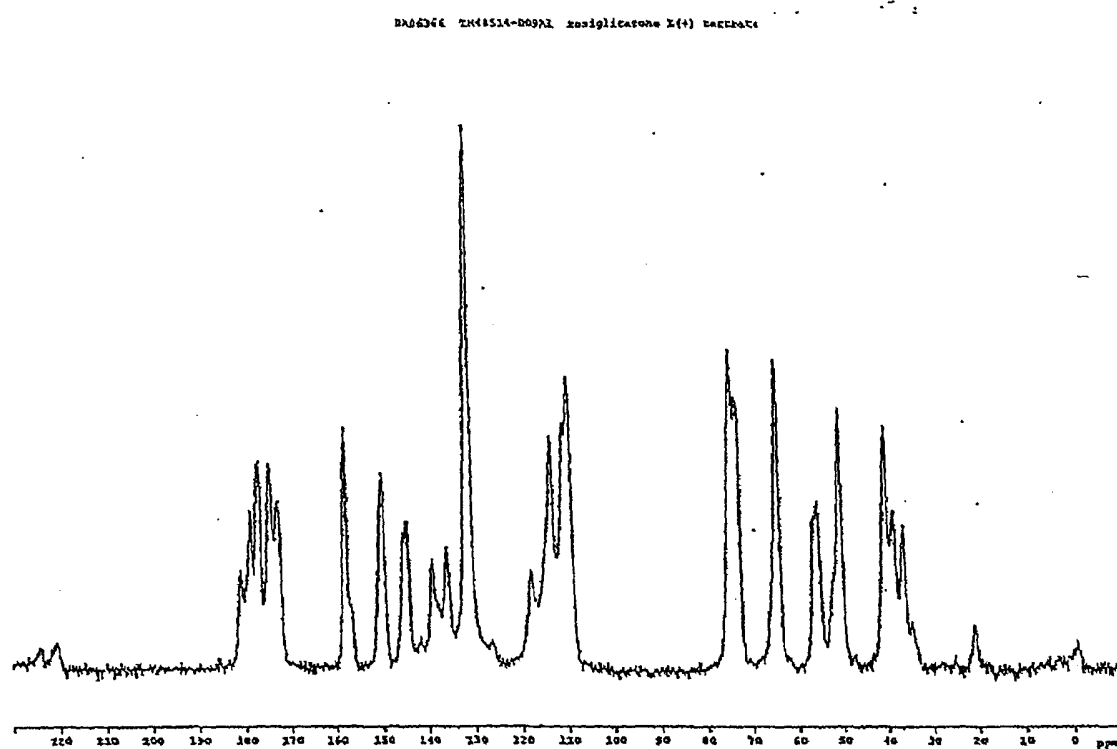
Obrázek 2

Práškový difraktogram L(+)-tartrátu



Obrázok 3

^{13}C NMR spektrum pevné fáze L(+)tartrátu



Obrázek 4