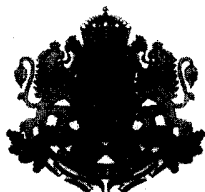


РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ



(19) BG

ЗАЯВКА ЗА ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

(11) 106112A

(51) Int.Cl.

C07D 417/12 A61K 31/427

A61P 3/10

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(21) Заявителски № 106112				(71) Заявител(и):	
(22) Заявено на 14.11.2001				SMITHKLINE BEECHAM PLC , , , TW8	
(24) Начало на действие				9EP BRENTFORD, MIDDLESEX , NEW	
на патента от:				HORIZONS COURT (GB) ;	
Приоритетни данни				(72) Изобретател(и):	
				BLACKLER , Paul D . , TN11 9AN	
(31) 9909041	(32) 20.04.1999	(33)	GB	Tonbridge, Kent (GB) ; GILES , Robert G . ,	
				TN11 9AN Tonbridge, Kent (GB) ; SASSE ,	
				Michael J . , TN11 9AN Tonbridge, Kent (GB) ;	
(41) Публикувана заявка в				(74) Представител по индустриална	
бюлетин № 5 31.05.2002				собственост:	
(45) Отпечатано на				Румяна Стефанова Слабова , 1124 София ,	
(46) Публикувано в бюлетин №				ул. "Леонардо да Винчи" 3	
на					
(56) Информационни източници:				(86) № на PCT заявка:	
				PCT/ GB00/01521 , 19.04.2000	
(62) Разделена заявка от рег. №				(87) № и дата на PCT публикация:	
				WO00/63205 , 26.10.2000	

(54) ФАРМАЦЕВТИЧНО СРЕДСТВО

(57) Изобретението се отнася до 5-[4-[2-(N- метил-N- (2-пиридил)амино) етоксид]бензил]тиазолидин-2,4-дион хидрохлорид дихидрат, който има инфрачервен спектър, съдържащ пикове при 3392, 2739, 1751, 1325 и 713 cm⁻¹, и/или прахова дифракция на рентгенови лъчи (XRPD), съдържаща пикове при 9,1, 12,0, 15,7, 16,3 и 19,8° 2θ. Изобретението се отнася и до метод за получаването на това съединение, до фармацевтичен състав, който го съдържа, и до използването му в медицината. 11 претенции

BG 106112 A

НОВО ФАРМАЦЕВТИЧНО СРЕДСТВО

Област на техниката

Настоящото изобретение се отнася до ново фармацевтично средство, до метод за получаване на фармацевтичното средство и до използване на това фармацевтично средство в медицината.

Предшестващо състояние на техниката

Европейска патентна заявка, номер на публикация 0,306,228 се отнася до някои тиазолидиндионові производни описани като притежаващи хипогликемична и хиполипидемична активност. Съединението от пример 30 от EP 0,306,228 е 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-пиридил)амино)етокси]бензил]тиазолидин-2,4-дион (тук по-нататък наричано още "съединение (I)").

В международна патентна заявка, номер на публикацията WO 94/05659 са описани някои соли на съединенията от EP 0,306,228 и в частност сол с малеинова киселина.

Във всяка от международни патентни заявки, номера на публикацията WO 99/31093, WO 99/31094 и WO 99/31095 са описани отделни хидрати на съединение (I).

Техническа същност на изобретението

Сега е намерено, че съединение (I) може да съществува във формата на нова сол хидрохлорид, която е дихидратирана. Тази нова сол хидрохлорид дихидрат (тук по-нататък наричана също "хидрохлорид хидрат") е особено подходяща за масово производство и манипулиране. Новата форма може да бъде получена по ефективен, икономичен и възпроизводим метод, особено подходящ за получаване в голям мащаб.

Новият хидрохлорид хидрат има също полезни фармацевтични свойства и в частност е полезен за лечение и/или профилактика на захарен диабет (*diabetes mellitus*), състояния свързани със захарен диабет и някои усложнения на същия.

Във връзка с това, съгласно настоящото изобретение е създаден 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-пиридил)амино)етокси]бензил]-тиазолидин-2,4-дион хидрохлорид дихидрат, характеризиращ се с

(i) инфрачервен спектър съдържащ пикове при 3392, 2739, 1751, 1325 и 713 cm^{-1} и/или

(ii) прахова дифракция на рентгенови лъчи (XRPD) съдържаща пикове при 9,1, 12,0, 15,7, 16,3 и 19,8° 2 θ .

В един предпочитан аспект, хидрохлорид хидратът има инфрачервен спектър по същество съгласно фигура I.

В един предпочитан аспект хидрохлорид хидратът има прахова дифракция на рентгенови лъчи (XRPD) по същество съгласно фигура II.

Хидрохлорид хидратът може да съществува в някои дехидратирани форми, които обратно се превръщат в хидрохлорид хидрат когато се смесят с вода, било в течна или в парообразна форма. Настоящото изобретение обхваща всички такива обратимо повторно хидратиращи се форми на хидрохлорид хидрата. За

предпочитане, създадена е хидратираната форма, както е охарактеризирана по-горе.

Настоящото изобретение се отнася до хидрохлорид хидрат изолиран в чиста форма или когато е примесен с други вещества.

Така, в един аспект е създаден хидрохлорид хидрат в изолирана форма.

В друг аспект е създаден хидрохлорид хидрат в чиста форма.

В друг аспект е създаден хидрохлорид хидрат в кристална форма.

Изобретението също се отнася до метод за получаване на хидрохлорид хидрат, характеризиращ се с това, че 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-пиридил)амино)етокси]бензил]тиазолидин-2,4-дион (съединение (I)) се обработва с водна солна киселина и след това се извлича желаното съединение.

Подходящо, водната солна киселина се получава чрез смесване на концентрирана солна киселина с вода или подходящ органичен разтворител, като денатуриран етанол или пропан-2-ол или смеси от тях.

Подходящо, реакцията се извършва при стайна температура, но всяка обичайна температура може да бъде използвана, която осигурява желания продукт.

В един аспект хидрохлорид хидратът се получава чрез:

(i) обработване на 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-пиридил)амино)етокси]бензил]тиазолидин-2,4-дион във воден пропан-2-ол с водна солна киселина при повишена температура, като температура в порядъка от 60°C до 80°C, подходящо 65°C до 75°C, например 75°C;

(ii) охлаждане на разтвора до стайна температура, например 25°C;

(iii) внасяне в разтвора на зародиши от хидрохлорид хидрат, като за предпочитане температурата на реакцията се намалява допълнително до температура в обхвата от 0 до 5°C до пълна кристализация.

В горния метод общото количество на вода в реакционната смес е за предпочитане в обхвата от 15 % до 50% т/о, подходящо 25 % до 40 % т/о, например 27 % т/о.

Ще бъде оценено, че в гореспоменатия метод солната киселина може да бъде заменена с всеки подходящ източник на йони хидрохлорид, при условие, че количеството на водата в реакцията е подходящо за хидрохлорид хидрат. Подходящото количество на вода е най-общо поне два молеквивалента и най-общо в излишък над това, например количество еквивалентно на това използвано в горния метод.

Събирането на желаното съединение най-общо обхваща кристализация из подходящ разтворител като вода или воден денатуриран етанол.

Кристализацията се извършва най-общо при ниска до стайна температура, като в обхвата от 0 до 30°C например 25°C; алтернативно кристализацията може да се започне при повишена температура, като в порядъка от 30°C и 60°C, например 50°C и след това да се довърши чрез оставяне температурата на разтворителя да се понижи до стайна или по-ниска температура, като в обхвата от 0 до 30°C например 25°C. Кристализацията може да започне чрез поставяне на зародиши от кристали от хидрохлорид хидрат, но това не е съществено.

Съединение (I) се получава по известни методи като

тези описани в EP 0 306 228 и WO 94/05659. Описанията на EP 0 306 228 и WO 94/05659 са включени тук за справка.

Когато се използва тук терминът "профилактика на състояния свързани със захарен диабет (diabetes mellitus)" включва лечението на състояния като резистентност към инсулина, увредена поносимост към глюкозата, хиперинсулинемия и гестационен диабет.

Захарният диабет (diabetes mellitus) за предпочитане означава тип II diabetes mellitus.

Състояния свързани с диабета включват хипергликемия и инсулинова резистентност и затлъстяване. Други условия свързани с диабета включват хипертензия, сърдечно-съдова болест, специално атеросклероза, някои разстройства на яденето, в частност регулация на апетита и поемането на храната от субекти страдащи от разстройства свързани с намалено хранене като анорексия невроза и разстройства свързани със свръххранене, като затлъстяване и анорексия булимия. Допълнителни състояния свързани с диабет включват поликистоза на яйчниците и предизвикана от стероиди инсулинова резистентност.

Усложненията на състоянията свързани със захарен диабет включват тук бъбречна болест, специално бъбречна болест свързана с развитието на тип II диабет включително диабетна нефропатия, гломерулонефритис, гломерулна склероза, нефротичен синдром, хипертензивна нефросклероза и последен стадий на бъбречна болест.

Както е споменато по-горе, съединението съгласно изобретението има полезни терапевтични свойства. Съобразно това, настоящото изобретение осигурява хидрохлорид хидрат за използване като активно терапевтично вещество.

По-специално, настоящото изобретение се отнася до хидрохлорид хидрат за използване в лечението и/или профилактиката на захарен диабет, състояния свързани със захарен диабет и някои усложнения на същите.

Хидрохлорид хидратът може да се прилага per se или за предпочитане като фармацевтичен състав съдържащ също фармацевтично приемлив носител. Преработването на хидрохлорид хидрата в готови форми е най-общо както е описано за съединение (I) в горните публикации.

В съгласие с това, настоящото изобретение се отнася също фармацевтичен състав съдържащ хидрохлорид хидрат и фармацевтично приемлив носител на същия.

Хидрохлорид хидратът обикновено се прилага в единична дозирана форма.

Активното съединение може да бъде прилагано по всеки подходящ път, но обикновено по орален или парентерален път. За такова използване, съединението нормално се използва във формата на фармацевтичен състав заедно с фармацевтичен носител, разредител и/или ексципиент, макар че точната форма на състава естествено зависи от начина на приложение.

Съставите се приготвят чрез смесване и са подходящо приспособени за орално, парентерално или топично приложение и като такива могат да бъдат във формата на таблетки, капсули, орални течни препарати, прахове, гранули, таблетки за смучене, пасти, възстановяващи се прахове, разтвори или суспензии за инжектиране или за инфузия, супозитории или трансдермални устройства. Съставите за орално приложение са за предпочитане в специална за орални състави форма, тъй като те са повече удобни за обща употреба.

Таблетите и капсулите за орално приложение обикновено се представят в единични дози и съдържат обичайни ексципиенти като свързващи средства, пълнители, разредители, таблетиращи средства, смазващи средства, разпадащи средства, оцветители, ароматизиращи и умокрящи средства. Таблетите могат да бъдат обвити съгласно добре известни в областта методи.

Подходящите пълнители за използване включват целулоза, манитол, лактоза и други подобни средства. Подходящите разпадащи средства включват нишесте, поливинилпиролidon и производни на нишестето като натриев нишестен гликолат. Подходящите смазващи средства включват например магнезиев стеарат. Подходящите фармацевтично приемливи умокрящи средства включват натриев лаурилсулфат.

Твърдите орални състави могат да се приготвят чрез конвенционални методи на смилане, пълнене, таблетирание или подобни. Повторни операции на смилане могат да се използват да се разпредели активното средство навсякъде в тези състави като се използват големи количества пълнители. Такива операции са разбира се обичайни в областта.

Оралните течни препарати могат да бъдат във формата например на водни или маслени суспензии, разтвори, емулсии, сиропи или еликсири или могат да бъдат представени като сух продукт за възстановяване с вода или друг подходящ носител преди употреба. Такива течни препарати могат да съдържат обичайни добавки като суспендиращи средства, например сорбитол, сироп, метилцелулоза, желатина, хидроксиетилцелулоза, карбоксиметилцелулоза, алуминиев стеарат гел или ядливи хидрогенирани масла, емулгиращи средства, например лецитин, сорбитан моноолеат или арабска гума; не-водни носители (които

могат да включват ядливи масла) например бадемово масло, фракционирано кокосово масло, маслени естери като естери на глицерина, пропиленгликол или етилов алкохол; консерванти например метилов или пропилов р-хидроксibenзоат или сорбинова киселина и ако е желателно обичайни подобряващи вкуса или оцветяващи средства.

За парентерално приложение, течни единични дозирани форми се приготвят да съдържат съединение от настоящото изобретение и стерилен носител. Съединението, в зависимост от носителя и концентрацията може да бъде или суспендирано или разтворено. Парентерални разтвори се приготвят нормално чрез разтваряне на активното съединение в носител и стерилизиране чрез филтриране преди напълване в подходящи флакони или ампули и запечатване. Изгодно, добавки като локални анестетици, консерванти и буферизиращи средства също се разтварят в носителя. За да се увеличи стабилността, съставът може да бъде замразен след напълване във флакона и водата да се отстрани под вакуум.

Парентерални суспензии се приготвят по същество по същия начин с изключение на това, че активното съединение се суспендира в носителя вместо да бъде разтворено и се стерилизира чрез излагане на етиленов етоксид преди да се суспендира в стерилен носител. Изгодно, в състава се включва повърхностно активно или умокрящо средство, за да се улесни равномерно разпределение на активното съединение.

Тъй като е обичайна практика, съставите обикновено се придружават от написани или напечатани инструкции за употреба при разглежданото медицинско третиране.

Както е използван тук терминът "фармацевтично приемлив" обхваща съединения, състави и съставки както за

хуманна така и за ветеринарна употреба: например терминът "фармацевтично приемлива сол" обхваща ветеринарно приемлива сол.

Настоящото изобретение се отнася и до метод за лечение и/или профилактика на захарен диабет, състояния свързани със захарен диабет и някои усложнения на същите, у човек или бозайник не-човек, който се състои в прилагане на ефективно, нетоксично количество от хидрат, на човек или бозайник не-човек, който се нуждае от това.

Удобно, активната съставка може да бъде приложена като фармацевтичен състав както е дефиниран тук по-рано и тази форма е специфичен аспект на настоящото изобретение.

В допълнение, хидрохлорид хидратът може да бъде използван в комбинация с други антидиабетни средства като стимулиращи секрецията на инсулин вещества, например сулфонилуреи, бигуаниди, като метформин, инхибитори на алфа глюкозидаза като акарбоза, бета агонисти и инсулин като този описан в WO 98/57649, WO 98/57634, WO 98/57635 или WO 98/57636. Другите антидиабетни средства, количествата на същите и методите на приложение са описани в горните публикации. Преработването в готови форми на хидрохлорид хидрата и дозировката на същия в споменатите комбинации са най-общо както е описано за съединение (I) в горните публикации.

Съгласно друг аспект настоящото изобретение се отнася до използването на хидрохлорид хидрата за производство на лекарствено средство за лечение и/или профилактика на захарен диабет, състояния свързани със захарен диабет и някои усложнения на същите.

При лечение и/или профилактика на захарен диабет,

състояния свързани със захарен диабет и някои усложнения на същите, хидрохлорид хидратът може да бъде вземан в дози като тези описани в горните публикации.

За съединението от изобретението не са посочени никакви неблагоприятни токсикологични ефекти при гореспоменатите лечения.

Примери за изпълнение на изобретението

Следващите примери илюстрират изобретението, но не го ограничават по никакъв начин.

Получаване на 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-пиридил)амино)-етокси]бензил]тиазолидин-2,4-дион, хидрохлорид дихидрат

Пример 1

5-[4-[2-(N-метил-N-(2-пиридил)амино)етокси]бензил]-тиазолидин-2,4-дион (4 g) се суспендира във вода (25 ml) и се прибавя концентрирана солна киселина (4 ml), като се получава бистър разтвор и след това гъста суспензия. След 1 h суспензията се разрежда с вода (10 ml), суровият продукт се филтрира и след това се промива с денатуриран етанол (20 ml). Суровият продукт се разбърква в диетилов етер (50 ml), филтрира се и се суши при 50°C като се получава съединението съгласно заглавието (3,1 g, 63 %).

Пример 2: 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-пиридил)амино)-етокси]бензил]тиазолидин-2,4-дион (4 g) се суспендира в денатуриран етанол (40 ml) и се прибавя концентрирана солна киселина (4 ml), като се получава разтвор. Прибавя се вода (40 ml) и получената суспензия се охлажда до 0°C и се разбърква в продължение на 3 h. Продуктът се филтрира, промива се с ацетон (2 x 10 ml) и се суши при 50°C като се получава съединението съгласно заглавието (3,91 g, 82 %).

Пример 3: Смес от 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-пиридил)-амино)етокси]бензил]тиазолидин-2,4-дион (5,0 g), пропан-2-ол (75 ml) и вода (20 ml) се разбърква и загрява при 75°C. Прибавя се воден разтвор на солна киселина (2,8 M, 10 ml) и сместа се разбърква в продължение на 15 min, до който момент се наблюдава бистър разтвор. След охлаждане до 25°C се прибавят зародишни кристали от розиглитазон хидрохлорид дихидрат и сместа се охлажда до 0-5°C и се разбърква в продължение на 2 h. Продуктът се събира чрез филтриране, промива се с пропан-2-ол (20 ml) и се суши под вакуум в продължение на 16 h като се получава хидрохлорид хидрат като бяло, кристално вещество (4,8 g).

Характеризиращи данни: Получени са следните характеризиращи данни за хидрохлорид хидрата:

A. Съдържание на вода

Определено като 8,4 % тегл. като се използва апарат на Karl Fischer (теоретично за дихидрат 8,37 % тегл.).

B. Хлорен йон

Определен като 8,5 % тегл. (теоретично за дихидрат 8,26 % тегл.).

C. Инфрачервен спектър

Инфрачервеният абсорбционен спектър на дисперсия на хидрохлорид хидрат в минерално масло се получава като се използва спектрометър Nicolet 710 FT-IR с 2 cm^{-1} разрешителна способност. Данните се преобразуват за интервали от 1 cm^{-1} . Полученият спектър е показан на фигура 1. Положенията на пиковете са както следва: 3392, 3139, 3094, 2739, 1758, 1751, 1706, 1643, 1632, 1610, 1583, 1545, 1513, 1412, 1357, 1325, 1297, 1265, 1251, 1216, 1179, 1152, 1138, 1110, 1080, 1053, 1033, 1010, 985.

953, 931, 909, 827, 822, 812, 769, 739, 724, 713, 660, 620, 604, 593, 562, 539, 529 и 508 cm^{-1} .

D. Прахова дифракция на рентгенови лъчи (XRPD)

XRPD проба от хидрохлорид хидрат е показана по-долу на фигура II и резюме на XRPD ъглите и пресметнатите характеристики на пространствената решетка на хидрохлорид хидрата са дадени в таблица I.

Използва се AXS D8 Advance X-ray powder diffractometer (Cu X-ray източник) за получаване на пробата като се използват следните условия:

Тръбен анод: Cu

Напрежение на генератора: 40 kV

Ток на генератора: 40 mA

Стартов ъгъл: $2,0^\circ 2\theta$

Краен ъгъл: $35,0^\circ 2\theta$

Размер на стъпката: $0,02^\circ 2\theta$

Време на стъпката: 2,5 s

Таблица I

Ъгли на прахова дифракция на рентгенови лъчи и
пресметнати характеристики на пространствената решетка на
хидрохлорид хидрат

Ъгли на дифракция ($^{\circ}2\theta$)	Пространствена решетка ($\text{\AA}$)
9,1	9,75
12,0	7,37
15,7	5,64
16,3	5,42
18,2	4,88
18,6	4,77
19,8	4,48
20,9	4,24
21,6	4,11
22,8	3,89
24,1	3,69
24,7	3,60
25,4	3,50
26,0	3,42
27,5	3,24
27,7	3,21
28,7	3,11
31,4	2,84
31,6	2,83
32,1	2,79
33,1	2,71
33,6	2,66
34,6	2,59

ПАТЕНТНИ ПРЕТЕНЦИИ

1. 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-пиридил)амино)етокси]-бензил]тиазолидин-2,4-дион хидрохлорид дихидрат характеризиращ се с

(i) инфрачервен спектър съдържащ пикове при 3392, 2739, 1751, 1325 и 713 cm^{-1} и/или

(ii) прахова дифракция на рентгенови лъчи (XRPD) с пикове при 9,1, 12,0, 15,7, 16,3 и 19,8° 2 θ .

2. Хидрат съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че има инфрачервен спектър по същество в съгласие с фигура I.

3. Хидрат съгласно претенция 1 или 2, характеризиращ се с това, че има прахова дифракция на рентгенови лъчи (XRPD) по същество в съгласие с фигура II.

4. Хидрат съгласно някоя от претенциите 1 до 3, в изолирана форма.

5. Хидрат съгласно някоя от претенциите 1 до 4, в чиста форма.

6. Хидрат съгласно някоя от претенциите 1 до 5, в кристална форма.

7. Метод за получаване на хидрат съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-пиридил)-амино)етокси]бензил]тиазолидин-2,4-дион (Съединение (I)) се обработва с подходящ източник на противоположно натоварени йони хидрохлорид и подходящо количество вода за образуване на хидрохлорид хидрат; и след това се изолира желаното съединение.

8. Фармацевтичен състав, характеризиращ се с това, че съдържа ефективно, нетоксично количество хидрат съгласно

претенция 1 и фармацевтично приемлив носител на същото.

9. Хидрат съгласно претенция 1, за използване като активно терапевтично вещество.

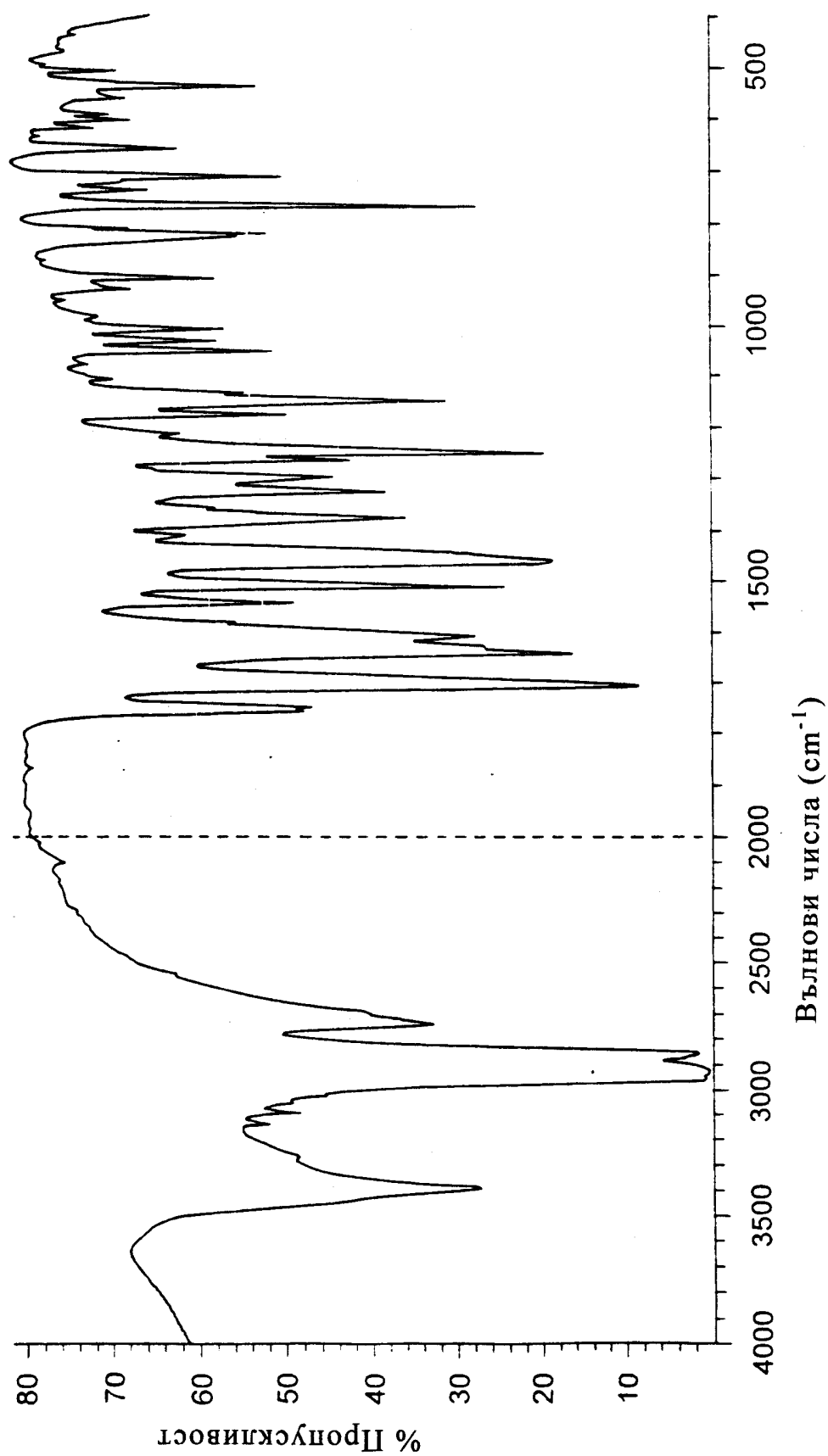
10. Хидрат съгласно претенция 1, за използване за лечение и/или профилактика на diabetes mellitus, състояния свързани с diabetes mellitus и някои усложнения на същите.

11. Използването на хидрата за производство на лекарствено средство за лечение и/или профилактика на diabetes mellitus, състояния свързани с diabetes mellitus и някои усложнения на същите.

12. Метод за лечение и/или профилактика на diabetes mellitus, състояния свързани с diabetes mellitus и някои усложнения на същите у човек или бозайник не-човек, характеризиращ се с това, че се състои в прилагане на ефективно, нетоксично количество от хидрата на човек или бозайник не-човек, който се нуждае от това.

14.11.01
1/2

Фиг. I Инфрачервен спектър на хидрохлорид хидрат



11.11.01
2/2

Фиг. II Прахова дифракция на рентгенови лъчи на хидрохлорид

хидрат

