

THIAZOLIDINDION-SZÁRMAZÉK TARTARÁTSÓ**P0300770****KIVONAT****NYOMDAPÉLDÁNY
MÁSOLATA**

A találmány az 5-[4-{2-[N-metil-N-(2-piridil)-amino]-etoxi}-benzil]-2,4-dioxo-thiazolidin-mezo-tartarátra és szolvátjaira mint új gyógyszerhatóanyagra, a gyógyszerhatóanyag előállítására, a gyógyszerhatóanyagot tartalmazó gyógyszerkészítményekre, valamint a gyógyszerhatóanyag gyógyászati alkalmazására vonatkozik.



A2

P03 00770

TIAZOLIDINDION-SZÁRMAZÉK TARTARÁTSÓ

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

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

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

A WO 94/05659. számon közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentésben a 0 306 228. számú európai szabadalmi bejelentés szerinti vegyületek bizonyos sóit, köztük tartarátsóját írják le. A WO 94/05659. számon közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentés szerint az előnyös só a maleinsavval alkotott só, azaz a maleátsó.

Felismertük, hogy az (I) vegyület egy új tartarátsót képez (a továbbiakban: a "mezo-Tartarát").

Az új mezo-Tartarát stabil, magas olvadásponttal rendelkező anyag, amely alkalmas ömlesztett formában történő előállításra, illetve kezelésre. A mezo-Tartarát ily módon meglepően alkalmas ipari méretű gyógyszerészeti feldolgozásra, különösen olyan feldolgozási eljárásokra, amelyek hőt igényelnek, illetve hőt fejlesztenek, amilyen például az őrlés, a fluidágyas szárítás, a porlasztva szárítás, a forró olvadákos feldolgozás és az autoklávban végzett sterilizálás. A mezo-Tartarátot egy

hatékony, gazdaságos és jól reprodukálható, nagy mennyiségek előállítására különösen alkalmas eljárással állíthatjuk elő.

Az új *mezo*-Tartarátnak jól hasznosítható gyógyszerészeti jellemzői vannak, és a *mezo*-Tartarát különösen alkalmasnak tűnik a diabetes mellitus, a diabetes mellitusszal kapcsolatos állapotok, valamint a betegség bizonyos szövődményeinek kezelésében és/vagy megelőzésében történő felhasználásra.

A jelen találmány egyik tárgyát tehát az 5-[4-{2-[*N*-metil-*N*-(2-piridil)-amino]-etoxi}-benzil]-2,4-dioxo-tiazolidin-*mezo*-tartarát só vagy a tartarátsónak egy szolvátja képezi.

Alkalmasan a *mezo*-Tartarát egy monotartarátsó.

A monotartarátsók adott esetben egy másik egyértékű sóképző kationt, például egy alkálifém- vagy ammónium-kationt is tartalmazhatnak.

Az egyik előnyös találmány szerinti megoldás értelmében a *mezo*-Tartarát az 1. ábra szerintivel lényegében azonos infravörös spektrumot eredményez.

Az egyik előnyös találmány szerinti megoldás értelmében a *mezo*-Tartarát a 2. ábra szerintivel lényegében azonos Raman-spektrumot eredményez.

Az egyik előnyös találmány szerinti megoldás értelmében a *mezo*-Tartarát az 1. táblázat vagy a 3. ábra szerintivel lényegében azonos por-röntgendiffrakciós (XRPD) képet eredményez.

Az egyik előnyös találmány szerinti megoldás értelmében a *mezo*-Tartarát a 4. ábra szerintivel lényegében azonos szilárd fázisú ¹³C-NMR-spektrumot eredményez.

Az egyik előnyös találmány szerinti megoldás értelmében a

mezo-Tartarát 147 °C és 157 °C közötti, például 148 °C és 155 °C közötti, például 148 °C-os, 153 °C-os és 155 °C-os olvadásponttal rendelkezik.

A találmány előnyösen egy olyan 5-[4-{2-[*N*-metil-*N*-(2-piridil)-amino]-etoxi}-benzil]-2,4-dioxo-tiazolidin-*mezo*-tartarát sóra vonatkozik, amelyre az jellemző, hogy

- (i) az 1. ábra szerintivel lényegében azonos infravörös spektrumot eredményez; és
- (ii) a 2. ábra szerintivel lényegében azonos Raman-spektrumot eredményez; és
- (iii) az 1. táblázat vagy a 3. ábra szerintivel lényegében azonos por-röntgendiffrakciós (XRPD) képet eredményez; és
- (iv) a 4. ábra szerintivel lényegében azonos szilárd fázisú ¹³C-NMR-spektrumot eredményez.

A találmány magában foglalja a tiszta formában izolált *mezo*-Tartarátot vagy szolvátját, valamint a *mezo*-Tartarát vagy szolvátja egyéb anyagokkal kevert formáit is. Ennek megfelelően a találmány egyik tárgyát az izolált formában lévő *mezo*-Tartarát vagy szolvátja képezi.

A találmánynak egy további tárgyát a tisztított formában lévő *mezo*-Tartarát vagy szolvátja alkotja.

A találmánynak egy ismét további tárgyát a kristályos formában lévő *mezo*-Tartarát vagy szolvátja képezi.

A találmány tárgyát képezi továbbá a szilárd, gyógyászati lag elfogadható formában, például szilárd dózisformában, különösen orális beadásra adaptált szilárd dózisformában lévő *mezo*-Tartarát vagy szolvátja.

Ezenkívül a találmány kiterjed az olyan, gyógyászatiilag elfogadható formában, különösen ömlesztett formában lévő mezo-Tartarátra vagy szolvátjára is, amely forma különösen alkalmas gyógyszerészeti feldolgozásra, még inkább olyan gyártási eljárásokban történő felhasználásra, amelyek hőt igényelnek, illetve hőt fejlesztenek, amilyen például az őrlés, a termikus szárítás, különösen a fluidágyas szárítás vagy a porlasztva szárítás, a forró olvadékos feldolgozás és a termikus sterilizálás, például az autoklávban végzett sterilizálás.

Az előbbieken túlmenően a találmány tárgyát képezi az olyan, gyógyászatiilag elfogadható formában, különösen ömlesztett formában, és még inkább hőt igénylő vagy hőt fejlesztő gyártási eljárásokkal előállított formában lévő mezo-Tartarát vagy szolvátja, amilyen például egy őrlött forma, például egy termikusan szárított forma, különösen egy fluidágyas eljárással szárított forma vagy egy porlasztós eljárással szárított forma, például egy forróolvadékos eljárással előállított forma, vagy például egy termikusan sterilizált, például autoklávban sterilizált forma.

Alkalmas szolvát a hidrát.

A találmány tárgyát képezi továbbá egy eljárás a mezo-Tartarát vagy szolvátja előállítására, amelynek során az 5-[4-{2-[N-metil-N-(2-piridil)-amino]-etoxi}-benzil]-2,4-dioxo-tiazolidint (I. vegyületet) vagy a vegyületnek egy sóját, előnyösen egy alkalmas oldószerben diszpergálva vagy oldva, egy mezo-tartaration-forrással reagáltatjuk, ezt követően kívánt esetben előállítjuk a képződött mezo-Tartarát szolvátját; majd ki-

nyerjük a mezo-Tartarátot vagy szolvátját.

A reakció alkalmas oldószerai közé – egyebek mellett – például a következők tartoznak: ketonok, például aceton, éterek, például tetrahidrofurán, alkanolok, például izopropil-alkohol, szénhidrogének, például toluol, észterek, például etil-acetát, nitrilek, például acetonitril, vagy halogénezett szénhidrogének, például metilén-diklorid, vagy víz, vagy szerves savak, például ecetsav; illetve az előbbiek keverékei.

A mezo-tartarátion forrása szokásosan a mezo-borkősav. A mezo-borkősavat előnyösen szilárd formában vagy oldat, például vízzel vagy egy rövid szénláncú alkohollal, például metanollal, etanollal vagy izopropil-alkohollal, illetve egy oldószerkeverékkel készített oldat formájában alkalmazzuk. A mezo-tartarátionnak egy alternatív forrását jelentheti például a mezo-borkősavnak egy alkalmas bázissal alkotott oldható sója, amilyen például az ammónium-mezo-tartarát, vagy egy aminnak, például az etil-aminnak vagy a dietil-aminnak a mezo-borkősavval alkotott sója.

Az (I) vegyület koncentrációja előnyösen 2-25 tömeg/térfogat%, még előnyösebben 5-20 tömeg/térfogat%. A borkősavoldat koncentrációja előnyösen 5-125 tömeg/térfogat%.

A reakciót szokásosan környezeti hőmérsékleten vagy emelt hőmérsékleten, például az oldószer refluxhőmérsékletén végezzük, azonban bármilyen olyan hőmérséklet alkalmazható, amely biztosítja a kívánt termék képződését.

A mezo-Tartarát szolvátjait, például hidrátjait szokásos eljárásokkal állítjuk elő.

A kívánt vegyület kinyerését általában egy megfelelő oldószerből vagy oldószerkeverékből, szokásosan a reakció oldószeréből, általában hűtés segítségével végzett kristályosítással valósítjuk meg. A mezo-Tartarátot például egy ketonból, például acetonból, vagy egy éterből, például tetrahidrofuranból, vagy vízből, illetve az előbbiek keverékeiből kristályosíthatjuk. Jobb kitermeléssel nyerhető ki a só, ha az oldószert részben vagy teljesen lepároljuk, illetve ha a kristályosítást emelt hőmérsékleten végezzük, majd szabályozott, adott esetben szakaszos hűtést alkalmazunk. A termékforma reprodukálhatóságának a javítása érdekében gondosan kontrolláljuk a precipitációs hőmérsékletet.

A kristályosodást a mezo-Tartarát kristályaival végzett beoltással is megindíthatjuk, de ez nem alapvető fontosságú.

Amennyiben a monotartarátsó egy másik egyértékű sóképző iont, például egy alkálifém- vagy ammónium-kationt is tartalmaz, a sóban lévő utóbbi iont általában úgy alakítjuk ki, hogy a monotartarátsót a kiválasztott egyértékű sóképző ion, például egy alkálifém- vagy ammónium-kation oldatával reagáltatjuk. Egy alternatív megoldás értelmében eljárhatunk úgy is, hogy az (I) vegyületet az említett egyértékű sóképző ion monotartarát-sójával reagáltatjuk.

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

A mezo-borkősav a kereskedelemben beszerezhető vegyület.

A differenciál scanning kalorimetria által meghatározott „Tkezdet” („Tonset”) kifejezést a szakterületen elfogadott értelemben alkalmazzuk (lásd például: *Pharmaceutical Thermal Analysis, Techniques and Applications*, Ford and Timmins, 1989: az átmenet előtti alapvonal és az átmenet emelkedő (felfutó) széle metszéspontjának megfelelő hőmérséklet).

A jelen leírásban bizonyos vegyületekkel kapcsolatban alkalmazott „jó folyási tulajdonságú” kifejezés az olyan vegyületekre vonatkozik, amelyek Hausner-aránya legfeljebb 1,5m előnyösen legfeljebb 1,25.

A Hausner-arány a szakterületen elfogadott műszaki kifejezés.

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

A diabetes mellitus előnyösen II. típusú diabetes mellitust jelent.

A "diabetes mellitusszal kapcsolatos állapotok" kifejezés körébe tartozik a hyperglycaemia és az inzulinrezisztencia, valamint az obesitas. A diabetesszel kapcsolatos további állapotok körébe tartoznak — egyebek mellett — például a következők: hipertenzió, cardiovascularis betegségek, különösen az atherosclerosis, bizonyos étkezési rendellenességek, különösen az alultápláltsággal kapcsolatos rendellenességekben, például az anorexia nervosában, illetve a túltápláltsággal kapcsolatos

rendellenességekben, például kóros elhízásban és anorexia bulimiában szenvedő betegekben az étvágy- és a tápanyagfelvétel-szabályozás rendellenességei. A diabetésszel kapcsolatos további állapotok példái közé tartozik a polycysticus ovarium szindróma és a szteroid indukált inzulinrezisztencia.

A "diabetes mellitusszal kapcsolatos szövődmények" kifejezés körébe tartoznak — egyebek mellett — például a következők: vesebetegség, különösen a II. típusú diabetes kialakulásával kapcsolatos vesebetegség, a glomerulonephritis, a glomerularis sclerosis, a nephroticus szindróma, a hypertensiv nephrosclerosis és a végső állapotú vesebetegség.

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

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

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

Ennek megfelelően a találmány tárgyát képezik azok a gyógyszerkészítmények is, amelyek a mezo-Tartarát vagy szolvátja mellett gyógyászatilag elfogadható hordozót tartalmaznak.

A mezo-Tartarátot vagy szolvátját szokásosan egységdózisformában adjuk be.

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

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

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

ismert módszerek segítségével bevonattal is elláthatjuk.

A felhasználásra alkalmas töltőanyagok körébe tartozik a cellulóz, a mannit, a laktóz stb. Alkalmas dezintegránsok — egyebek mellett — például a következők: keményítő, poli(vinil-pirrolidon) és keményítőszármazékok, például nátrium-keményítő-glikolát. Alkalmas lubrikáns például a magnézium-sztearát. Az egyik alkalmas gyógyászatilag elfogadható nedvesítőszer a nátrium-lauril-szulfát.

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

Az orális beadásra alkalmas folyékony készítmények például vizes vagy olajos szuszpenziók, oldatok, emulziók, szirupok vagy elixírek, illetve a felhasználás előtt vízzel vagy más alkalmas vivőanyaggal helyreállítható (rekonstituálható) száraz termékek formájában lehetnek. Az ilyen folyékony készítmények hagyományos adalékokat tartalmazhatnak, amilyenek — egyebek mellett — például a következők: szuszpendálószer, például szorbit, cukorszirup, metil-cellulóz, zselatin, (hidroxietil)-cellulóz, (karboxi-metil)-cellulóz, alumínium-sztearát gél, hidrogénezett étkezési zsírok; emulgeálószer, például lecitin, szorbitán-monooleát vagy akácmézga; nemvizes vivőanyagok (ezen belül adott esetben étkezési olajok), például



mandulaolaj, frakcionált kókuszolaj, olajos észterek, például glicerín-, propilén-glikol- vagy etanol-észterek; konzervatívumok, például metil- vagy propil-4-hidroxibenzóát vagy szorbinsav; és kívánt esetben hagyományos ízesítő- vagy színezőanyagok.

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

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

A szokásos gyakorlatnak megfelelően a kompozíciókat mellé-



kelt vagy a csomagolóanyagra nyomtatott, a gyógyászati kezelésre vonatkozó használati utasítással láthatjuk el.

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

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

Szokásosan a hatóanyagot egy fentiekben meghatározott gyógyszerkészítmény formájában adjuk be, ami a találmánynak egy külön tárgyát képezi.

A találmány további tárgyát képezi a *mezo*-Tartarátnak vagy szolvátjának az alkalmazása diabetes mellitus, diabetes mellitusszal kapcsolatos állapotok, valamint a betegség bizonyos szövődményeinek kezelésére és/vagy megelőzésére szolgáló gyógyszerkészítmények előállítására.

A diabetes mellitus, a diabetes mellitusszal kapcsolatos állapotok, valamint a betegség bizonyos szövődményeinek kezelése során a *mezo*-Tartarátot vagy szolvátját az (I) vegyületet megfelelő, például a 0 306 228. számú európai szabadalmi beje-



lentésben, a WO 94/05659. és a WO 98/55122. számon közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentésben ismertetett dózisokban biztosító mennyiségekben alkalmazhatjuk.

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

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

1. példa

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

8,0 g 5-[4-{2-[N-metil-N-(2-piridil)-amino]-etoxi}-benzil]-2,4-dioxo-tiazolidin és 160 ml tetrahidrofurán keverékét keverés közben 50 °C-ra melegítettük. A keverékhez hozzáadtuk 3,84 g mezo-borkósav 20 ml vízzel készített oldatát, ezt követően a reakciókeveréket 15 percen keresztül 50 °C-on kevertettük, majd szűrtük és a tiszta szűrletet 21 °C-ra hűtöttük. Az oldószert csökkentett nyomás alatt 40 °C-on lepároltuk, a maradékhoz 40 ml acetont adtunk, majd a keveréket 21 °C-on kevertettük, amelynek eredményeként egy fehér szuszpenziót nyertünk. A terméket kiszűrtük, acetonnal mostuk, majd vákuumban szárítottuk. Fehér, kristályos szilárd anyag formájában 10,6 g 5-[4-{2-[N-metil-N-(2-piridil)-amino]-etoxi}-benzil]-2,4-dioxo-tiazolidin-mezo-tartarátot nyertünk.



2. példa

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

3,0 g (8,4 mmol) 5-[4-{2-[N-metil-N-(2-piridil)-amino]-etoxi}-benzil]-2,4-dioxo-tiazolidin, 40 ml aceton és 5 ml tetrahidrofurán keverékét keverés közben 2,5 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraltuk. Az így nyert keverékhez hozzáadtuk 1,41 g (8,4 mmol) mezo-borkósav-monohidrát 2 ml vízzel készített oldatát. A reakciókeveréket keverés közben 2,5 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraltuk, majd 21 °C-ra hűtöttük és 16 órán át 21 °C-on kevertettük. A fehér, szilárd anyagot kiszűrtük, 40 ml acetonnal mostuk, majd csökkentett nyomás alatt 2,5 órán keresztül 21 °C-on szárítottuk. Fehér, kristályos szilárd anyag formájában 3,25 g 5-[4-{2-[N-metil-N-(2-piridil)-amino]-etoxi}-benzil]-2,4-dioxo-tiazolidin-mezo-tartarátot nyertünk.

3. példa

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

10,0 g (28 mmol) 5-[4-{2-[N-metil-N-(2-piridil)-amino]-etoxi}-benzil]-2,4-dioxo-tiazolidin, 120 ml aceton és 15 ml tetrahidrofurán keverékét keverés közben 50 percen keresztül visszafolyató hűtő alatt forraltuk. Az így nyert keverékhez hozzáadtuk 4,7 g (28 mmol) mezo-borkósav-monohidrát 6,0 ml vízzel készített oldatát. A reakciókeveréket keverés közben egy órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraltuk, majd 21



°C-ra hűtöttük és 16 órán át 21 °C-on kevertettük. A fehér, szilárd anyagot kiszűrtük, 50 ml acetonnal mostuk, majd csökkentett nyomás alatt 3 órán keresztül 21 °C-on szárítottuk. Fehér, kristályos szilárd anyag formájában 11,7 g 5-[4-{2-[N-metil-N-(2-piridil)-amino]-etoxi}-benzil]-2,4-dioxo-tiazolidin-mezo-tartarátot nyertünk.

A 1. példa szerinti termék esetén rögzített jellemző adatok

A termék ásványolajos diszperziójának infravörös abszorpciós spektrumát 2 cm^{-1} felbontás mellett egy Nicolet 710 FT-IR spektrométer alkalmazásával vettük fel (1. ábra). Az adatokat 1 cm^{-1} intervallumokban digitalizáltuk. A következő helyzetekben észlelhetők sávok:

3405, 1738, 1694, 1629, 1556, 1537, 1505, 1469, 1436, 1418, 1330, 1268, 1249, 1223, 1182, 1167, 1143, 1104, 1074, 1057, 1033, 1000, 949, 916, 887, 853, 818, 771, 717, 668, 619, 568, 528, 515 cm^{-1} .

A szilárd termék infravörös spektrumát egy univerzális ATR kiegészítővel felszerelt Perkin-Elmer Spectrum One FT-IR spektrométerrel vettük fel. A következő helyzetekben észlelhetők sávok:

3407, 2937, 2750, 1739, 1693, 1628, 1555, 1535, 1504, 1476, 1459, 1412, 1388, 1358, 1330, 1261, 1248, 1222, 1182, 1167, 1143, 1101, 1074, 1056, 1033, 999, 948, 916, 887, 853, 818, 771, 744, 717, 667 cm^{-1} .

A termék Raman-spektrumát (2. ábra) NMR-csőben lévő mintával, 4 cm^{-1} felbontás mellett egy Nicolet 960 E.S.P. FT-Raman



spektrométer alkalmazásával vettük fel. A gerjesztést egy 400 mW kimeneti teljesítményű Nd:V04 lézer (1064 nm) alkalmazásával végeztük. A következő helyzetekben észlelhetők sávok:

3101, 3059, 2952, 2922, 2877, 1739, 1604, 1544, 1458, 1438, 1394, 1331, 1270, 1222, 1203, 979, 887, 827, 739, 668, 638, 605, 472, 344 cm^{-1} .

A terméknek a 3. ábrán bemutatott por-röntgendiffrakció (XRPD) képét a következő paraméterek alkalmazásával rögzítettük: anódcső: Cu, generátorfeszültség: 40 kV, generátor-áramerősség: 40 mA, startszög: $2,0^\circ 2\theta$, végszög: $35,0^\circ 2\theta$, lépésköz: $0,02^\circ 2\theta$, lépésenkénti idő: 2,5 másodperc. A mezo-Tartarát jellemző XRPD szögeit és relatív intenzitásait az 1. táblázatban adjuk meg.

1. táblázat

Diffrakciós szög ($^\circ 2\theta$)	Relatív intenzitás (%)
4,9	11,4
9,3	12,4
9,9	3,1
12,2	1,9
14,3	3,3
14,9	7
15,2	19



1. táblázat (folytatás)

Diffrakciós szög (°2θ)	Relatív intenzitás (%)
15,9	23,8
16,2	13,9
17,0	8,6
17,3	17,5
18,1	25,9
18,5	31,3
19,1	10,7
19,9	18,4
20,4	100
21,6	26
22,2	23,7
22,7	6,1
23,6	23,1
24,5	5,7
25,2	23
25,8	9,2
26,2	17,8
26,8	11,5
27,4	14,7
28,1	6,8

1. táblázat (folytatás)

Diffrakciós szög (°2θ)	Relatív intenzitás (%)
28,4	8,7
29,7	5,7
30,2	9,7
30,6	9,3
31,1	23,6
31,4	13,4
32,2	14
32,6	19,7
32,9	15,2
33,6	11,4
33,8	12,4
34,4	8,7
34,7	9

A termék szilárd fázisú NMR-spektrumát (4. ábra) egy 90,55 MHz térerőnél működő Bruker AMX360 berendezésen vettük fel. A szilárd anyagot egy Kel-F kupakkal ellátott 4 mm-es cirkónium MAS rotorba helyeztük (rotorforgás körülbelül 10 kHz). A ^{13}C MAS spektrumot Hartmann-Hahn párosított protonokból származó, keresztpolarizációval nyertük. A CP kontaktidő 3 ms, az ismétlődési idő 15 s volt. Az akvizíció ideje alatt a protonokat



egy kétimpulzusú fázismodulált (TPPM) kompozit frekvencia alkalmazásával lecsatoltuk. A kémiai eltolódásokat egy glicin tesztminta karboxilát-szignáljához (TMS-hez képest 176,4 ppm) viszonyítva állapítottuk meg. A következő kémiai eltolódásoknál észleltünk szignálokat:

183,0, 177,2, 175,4, 173,0, 160,0, 159,0, 151,8, 144,2, 138,9, 134,3, 130,8, 128,2, 123,6, 113,7, 112,8, 77,4, 76,7, 74,5, 55,5, 53,5, 50,0, 42,4, 36,6, 33,8 ppm.

A mezo-Tartarát tulajdonságai

A mezo-Tartarát (1. példa szerinti termék) szilárd fázisú stabilitása

A hatóanyag szilárd fázisú stabilitását úgy határoztuk meg, hogy körülbelül 1,0 g anyagot üvegpalackban a) 40 °C-on, 75 %-os relatív páratartalom (RH) mellett nyitott üvegben 1 hónapon át tároltunk, és b) 50 °C-on, zárt palackban 1 hónapon keresztül tároltunk. Mindkét esetben HPLC-vel vizsgáltuk a termék hatóanyag-tartalmát és a bomlástermékek mennyiségét.

a) 40 °C / 75 %-os RH: nem észleltünk szignifikáns bomlást (HPLC: 97 % kezdeti);

b) 50 °C: nem észleltünk szignifikáns bomlást (HPLC: 98 % kezdeti).

A mezo-Tartarát olvadáspontja

A mezo-Tartarát olvadáspontját Büchi 545 olvadáspontmérő berendezéssel, a következő helyen ismertetett eljárásnak megfelelően határoztuk meg: U.S. Pharmacopoeia, USP 23, 1995, p741, „Melting range or temperature, Procedure for Class Ia”.

1. példa szerinti termék; olvadáspont: 149 °C.
2. példa szerinti termék; olvadáspont: 153 °C.
3. példa szerinti termék; olvadáspont: 155 °C.

A mezo-Tartarát T_{kezdet} értéke

A hatóanyag T_{kezdet} értékét Perkin-Elmer DSC berendezés alkalmazásával végzett differenciál scanning kalorimetriával határoztuk meg.

1. példa szerinti termék; T_{kezdet} (10 °C/perc, zárt edény): 146 °C.
2. példa szerinti termék; T_{kezdet} (10 °C/perc, zárt edény): 153 °C.
1. példa szerinti termék; T_{kezdet} (10 °C/perc, zárt edény): 154 °C.



SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Az 5-[4-{2-[*N*-metil-*N*-(2-piridil)-amino]-etoxi}-benzil]-2,4-dioxo-tiazolidin-mezo-tartarát só vagy szolvátja.

2. Egy 1. igénypont szerinti vegyület, amely

- (i) az 1. ábra szerintivel lényegében azonos infravörös spektrumot eredményez;
- (ii) a 2. ábra szerintivel lényegében azonos Raman-spektrumot eredményez;
- (iii) az 1. táblázat vagy a 3. ábra szerintivel lényegében azonos por-röntgendiffrakciós (XRPD) képet eredményez; vagy
- (iv) a 4. ábra szerintivel lényegében azonos szilárd fázisú ^{13}C -NMR-spektrumot eredményez.

3. Egy 1. igénypont szerinti vegyület, amely legalább két következő jellemzővel rendelkezik:

- (i) az 1. ábra szerintivel lényegében azonos infravörös spektrumot eredményez; és
- (ii) a 2. ábra szerintivel lényegében azonos Raman-spektrumot eredményez; és
- (iii) az 1. táblázat vagy a 3. ábra szerintivel lényegében azonos por-röntgendiffrakciós (XRPD) képet eredményez; és
- (iv) a 4. ábra szerintivel lényegében azonos szilárd fázisú ^{13}C -NMR-spektrumot eredményez.

4. Egy 1-3. igénypontok bármelyike szerinti vegyület tisztított formában.

5. Egy 1-3. igénypontok bármelyike szerinti vegyület egy

szilárd dózisformában.

6. Egy 1-3. igénypontok bármelyike szerinti vegyület egy olyan formában, amely forma alkalmas olyan gyártási eljárásokban történő gyógyszerészeti feldolgozásra, amelyek hőt igényelnek, illetve hőt fejlesztenek, amilyen például az őrlés, a termikus szárítás, különösen a fluidágyas szárítás vagy a porlasztva szárítás, a forró olvadékos feldolgozás és a termikus sterilizálás, például az autoklávban végzett sterilizálás.

7. Egy 1-3. igénypontok bármelyike szerinti vegyület egy hőt igénylő vagy hőt fejlesztő gyártási eljárásokkal előállított formában, például egy őrölt formában, például egy termikusan szárított formában, különösen egy fluidágyas eljárással szárított formában vagy egy porlasztós eljárással szárított formában, például egy forróolvadékos eljárással előállított formában, vagy például egy termikusan sterilizált, például autoklávban sterilizált formában.

8. Egy 1-3. igénypontok bármelyike szerinti vegyület egy jó folyási tulajdonságokkal rendelkező gyógyszerészetileg elfogadható formában.

9. Eljárás a mezo-Tartarát vagy szolvátja előállítására, **azzal jellemezve**, hogy 5-[4-{2-[N-metil-N-(2-piridil)-amino]-etoxi}-benzil]-2,4-dioxo-tiazolidint (I. vegyületet) vagy a vegyületnek egy sóját egy mezo-tartarátion-forrással reagáltatjuk, ezt követően kívánt esetben előállítjuk a képződött mezo-Tartarát szolvátját; majd kinyerjük a mezo-Tartarátot vagy szolvátját.

10. Gyógyszerkészítmény, amely gyógyászatilag elfogadható



hordozót és 5-[4-{2-[N-metil-N-(2-piridil)-amino]-etoxi}-benzil]-2,4-dioxo-tiazolidin-mezo-tartarátot tartalmaz vagy a vegyületnek egy szolvátját tartalmazza.

11. Az 5-[4-{2-[N-metil-N-(2-piridil)-amino]-etoxi}-benzil]-2,4-dioxo-tiazolidin-mezo-tartarát vagy szolvátja gyógyászati hatóanyagként történő felhasználásra.

12. Az 5-[4-{2-[N-metil-N-(2-piridil)-amino]-etoxi}-benzil]-2,4-dioxo-tiazolidin-mezo-tartarátnak vagy szolvátjának az alkalmazása diabetes mellitus, diabetes mellitusszal kapcsolatos állapotok, valamint a betegség bizonyos szövődményeinek kezelésére és/vagy megelőzésére szolgáló gyógyszerkészítmények előállítására.

A meghatalmazott:

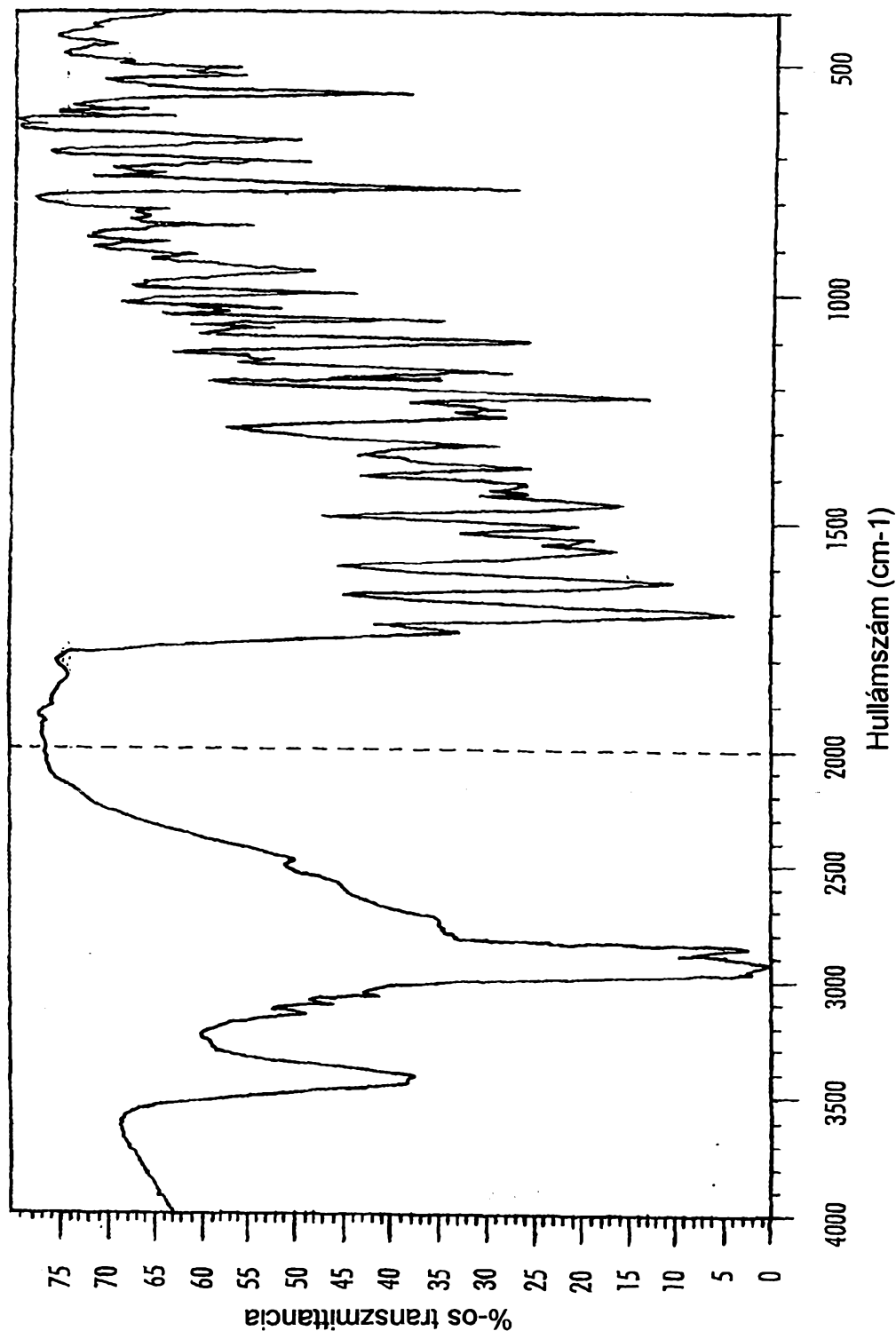
Derzsi Katalin
szabadalmi ügyvivő
az S.B.G. & K. Szabadalmi Ügyvédi Iroda
tagja
H-1062 Budapest, Andrássy út 113.
Telefon: 461-1000 Fax: 461-1099

1/4

3 00 770

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

1. ábra

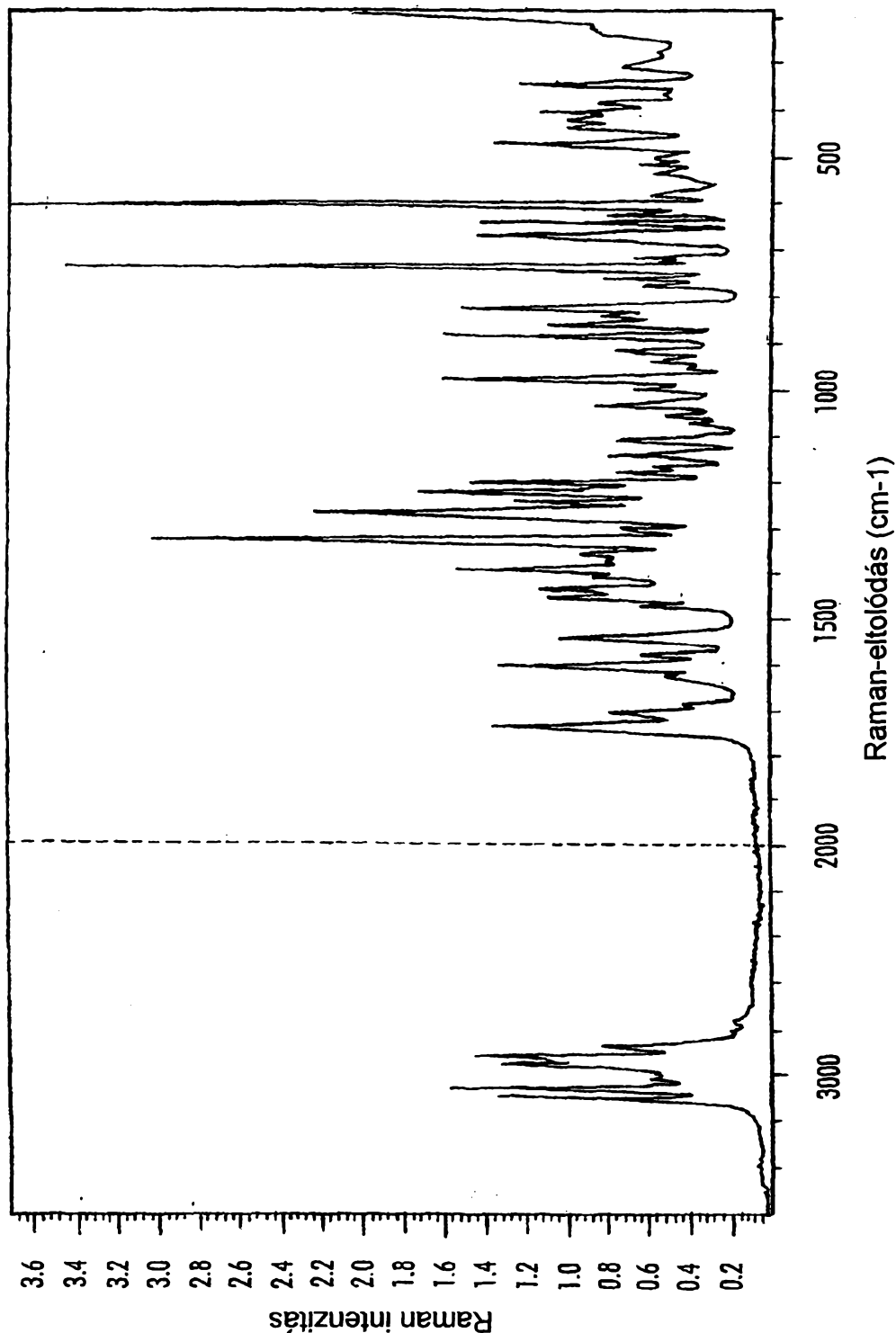
A mezo-tartarát infravörös spektruma

2/4

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

P03 00770

2. ábra

A mezo-tartarát Raman-spektruma

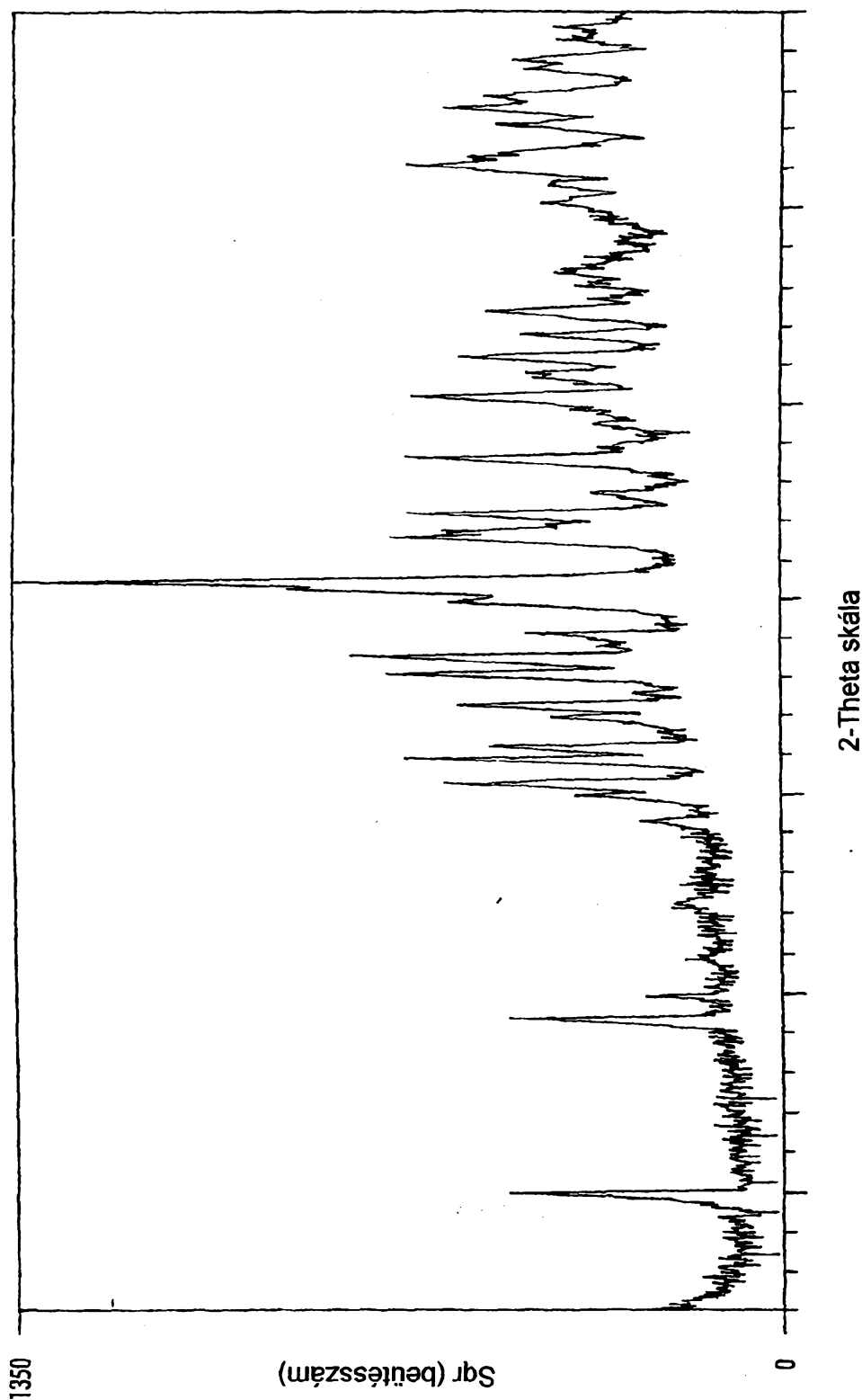
P0300770

3/4

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

3. ábra

A mezo-tartarát por
röntgendiffraktogramja



4/4

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

P0300770

4. ábra

**A mezo-tartarát szilárd fázisú
13C-NMR-spektruma**

0A05677 MM48800-066B1 roziglitazon-mezo-tartarát

