

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ



(19) **BG**

(11) **107357 A**

7(51) C 07 D 417/12

A 61 K 31/425

A 61 K 31/44

A 61 P 3/10

ЗАЯВКА ЗА ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(21) Регистров № 107357

(22) Заявено на 05.12.2002

(24) Начало на действие
на патента от:

Приоритетни данни

(31) 0014006 (32) 08.06.2000 (33) GB

(41) Публикувана заявка в
бюлетин № 8 на 29.08.2003

(45) Отпечатано на

(46) Публикувано в бюлетин №
на

(56) Информационни източници:

(62) Разделена заявка от рег. №

(71) Заявител(и):

SMITHKLINE BEECHAM P.L.C.

BRENTFORD, MIDDLESEX (GB)

(72) Изобретател(и):

Andrew Simon Craig

Tim Chien Ting Ho

Kent (GB)

(74) Представител по индустриална
собственост:

Румяна Стефанова Слабова, 1124 София,
ул. "Леонардо да Винчи" 3

(86) № и дата на РСТ заявка:

РСТ/GB01/02567, 08.06.2001

(87) № и дата на РСТ публикация:

WO01/94344, 13.12.2001

(54) ТИАЗОЛИДИНДИОНОВА СОЛ ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА ЗАХАРЕН ДИАБЕТ

(57) Изобретението се отнася до 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-пиридил)амино)етокси]бензил]тиазолидин-2,4-дион хидробромид или негов солват, до метод за получаването му, до фармацевтичен състав, съдържащ това съединение, и до използването му в медицината.

10 претенции, 4 фигури

BG 107357 A

2400/02-RS

ТИАЗОЛИДИНДИОНОВА СОЛ ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА ЗАХАРЕН ДИАБЕТ

ТЕХНИЧЕСКА СЪЩНОСТ НА ИЗОБРЕТЕНИЕТО

Изобретението се отнася до ново фармацевтично средство, до метод за получаването на фармацевтичното средство и до използването на фармацевтичното средство в медицината.

ПРЕДШЕСТВАЩО СЪСТОЯНИЕ НА ТЕХНИКАТА

Европейска патентна заявка, номер на публикацията EP 0,306,228 се отнася до определени тиазолидиндионові производни, разкрити като притежаващи хипогликемична и хиполипидемична активност. Съединението от пример 30 на EP 0,306,228 е 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-пиридил)амино)етокси]бензил]тиазолидин-2,4-дион (по-нататък в описанието се отнася като "Съединение (I)").

Международна патентна заявка, номер на публикацията WO 94/05659 разкрива определени соли на съединенията от EP 0,306,228, включващи соли, образувани от минерални киселини, като бромоводородна, хлороводородна и сярна киселини и органични киселини, като соли на метансулфонова, винена и по-специално малеинова киселина.

ТЕХНИЧЕСКА СЪЩНОСТ НА ИЗОБРЕТЕНИЕТО

Сега беше открито, че Съединение (I) образува нова сол на бромоводородната киселина (тук също се отнася като "Хидробромид"), която е особено стабилна и подходяща за обемно получаване и обработване. Хидробромидът също има висока точка на топене, показва

особено добра водоразтворимост и притежава добри обемни свойства на потока. Следователно, хидробромидът е изненадващо податлив на фармацевтично преработване в голям мащаб и специално на едромасщабно смилане.

Новата форма може да бъде получена чрез ефективен, икономичен и възпроизводим метод, особено подходящ за едро мащабно получаване.

Новият Хидробромид също има полезни фармацевтични свойства и по-специално се посочва, че е полезен за лечението и/или профилактиката на захарен диабет, състояния, свързани със захарния диабет и определени негови усложнения.

Съобразно с това, настоящото изобретение осигурява 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-пиридил)амино)етокси]бензил]тиазолидин-2,4-дион хидробромид или негов солват.

Подходящо е хидробромидът да е монохидробромид.

В един предпочитан аспект, Хидробромидът осигурява инфрачервен спектър в съответствие с Фигура I.

В предпочитан аспект, Хидробромидът осигурява Раманов спектър в съответствие с Фигура II.

В предпочитан аспект, Хидробромидът осигурява рентгенова дифракционна диаграма на прахов образец (дебайграма) (XRPD) в съответствие с Таблица I или Фигура III.

В предпочитан аспект Хидробромидът осигурява ^{13}C NMR спектър в твърдо състояние в съответствие с Фигура IV.

Благоприятно е също е, че Хидробромидът има точка на топене в обхвата от 175 до 185°C , специално 180 до 185°C , например 181°C .

Също, Хидробромидът има $T_{\text{начална}}$ в обхвата от 180 до 186°C , например 182.5°C .

Така в предпочитан аспект, Хидробромидът се характеризира по това, че той осигурява един или повече от:

- (i) инфрачервен спектър в съответствие с Фигура I;
- (ii) Раманов спектър в съответствие с Фигура II;
- (iii) Рентгенова диаграма на прахов образец (дебайграма) в съответствие с Таблица I или Фигура III;
- (iv) ^{13}C NMR спектър в твърдо състояние в съответствие с Фигура IV; и
- (v) точка на топене в обхвата от 175°C до 185°C , специално 180 до 185°C , например 181°C .

Настоящото изобретение обхваща Хидробромидът или негов солват, изолирани в чиста форма или когато се смесят с други материали. Така, в един аспект се осигурява Хидробромида или негов солват в изолирана форма.

В друг аспект се осигурява Хидробромида или негов солват в пречистена форма.

Допълнително в друг аспект се осигурява Хидробромида или негов солват в кристална форма.

Също така, изобретението осигурява Хидробромида или негов солват в твърда фармацевтично приемлива форма, като например твърда дозирана форма, особено когато е приспособена за орално прилагане.

Освен това, изобретението също осигурява Хидробромида или негов солват във фармацевтично приемлива форма, специално в обемна форма, такава форма, която да бъде подходяща за смилане.

Следователно, изобретението осигурява Хидробромида или негов солват във фармацевтично приемлива форма, специално в обемна форма, такава форма, която да има добри свойства на потока, специално добри обемни свойства на потока.

Подходящ солват е хидрат.

Изобретението също осигурява метод за получаване на Хидробромида или негов солват, характеризиращ се с това, че 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-пиридил)амино)етокси]бензил]тиазолидин-2,4-дион

(Съединение I) или негова сол, за предпочитане диспергирани или разтворени в подходящ разтворител, взаимодейства с източник на бромоводород и ако се изисква, солват на Хидробромида се получава; и Хидробромидът или неговия солват се възстановява.

Подходящ реакционен разтворител е алканол, например пропан-2-ол или въгледород, като толуен, кетон, като ацетон, естер, като етилацетат, етер, като тетраhydroфуран, нитрил, като ацетонитрил, или халогениран въгледород, като дихлорметан, вода, органична киселина, като оцетна киселина или техни смеси.

Подходящо, източникът на бромоводород се осигурява посредством воден разтвор на бромоводород, например, 48% w/w разтвор във вода. Алтернативно, източникът на бромоводород е разтвор на бромоводород в подходящ разтворител, евентуално реакционният разтвор, например, пропан-2-ол. В допълнение, бромоводородът може да бъде добавен директно към разтвор или суспензия на Съединение (I) в избрания реакционен разтворител.

Алтернативен източник на бромоводород се осигурява чрез основна сол на бромоводородна киселина, например амониев бромид или сол на бромоводородната киселина на амина, например, етиламин или диетиламин.

Реакцията обикновено се провежда при околна температура или при повишена температура, например при температурата на флегмата на разтворителя, въпреки че може да бъде използвана всяка подходяща температура, която осигурява необходимия продукт.

Солвати, като хидрати на Хидробромида, се получават съгласно конвенционални методи.

Оползотворяване на изискваното съединение общо включва кристализация из подходящ реакционен разтворител, обикновено чрез охлаждане до температура в обхвата от 0°C до 60°C, например, 20 до

25⁰С или от 40 до 50⁰С. Например, Хидробромидът може да бъде изкристализиран из алкохол, като пропан-2-ол или кетон, като ацетон.

В една предпочитана форма оползотворяването се състои в първоначално охлаждане до начална температура, като такава в обхвата от 40 до 50⁰С, при което настъпва първоначална кристализация и след това охлаждане до вторична температура, подходяща е в обхвата от 0 до 25⁰С.

Кристализацията може също да бъде иницириана чрез зараждане на кристали с кристали от Хидробромид или негов солват, но това не е крайно необходимо.

Солвати се получават чрез използване на подходящи конвенционални методи.

Съединение (I) се получава съгласно известни методи, такива, които са разкрити в EP 0,306,228 и WO 94/05659. Разкритията в EP 0,306,228 и WO 94/05659 са дадени от литературата.

Когато тук се използва, изразът "Т_{начална}" се определя от Диференциалната Сканираща Калориметрия и има общоизвестно значение в науката, както за примера, изразен в "Pharmaceutical Thermal Analysis, Techniques and Applications", Ford and Timmins, 1989 като "The temperature corresponding to the intersection of the pre-transition baseline with extrapolated edge of the transition".

Когато тук се използва изразът "добри свойства на поток" във връзка с определени съединения подходящо се охарактеризира от споменатото съединение, имащо Hausner коефициент по-малък от или равен на 1.5, специално по-малък от или равен на 1.25.

"Hausner коефициент" е възприет термин в науката.

Когато тук се използва изразът "профилактика на състояния, свързани със захарен диабет" включва лечението на състояния, такива като устойчивост на инсулин, понижен глюкозен толеранс, хиперинсулинизъм и гестационен диабет.

Захарен диабет, за предпочитане, означава захарен диабет Тип II.

Състояния, свързани с диабет включват хипергликемия и устойчивост на инсулин и пълнота. Други състояния, свързани с диабет включват повишено кръвно налягане, сърдечно съдови заболявания, специално атеросклероза, определени храносмилателни разстройства, по-специално регулирането на апетита и приемането на храна при пациенти, страдащи от разстройства, свързани с недостатъчно хранене, като анорексия на нервна почва и разстройства, свързани с преяждане, като напълняване и анорексия булемия. Допълнителни състояния, свързани с диабет, включват синдром на поликистозни яйчници и инсулинова устойчивост, индуцирана от стероид.

Усложненията на състоянията, свързани със захарния диабет, обхванати тук, включват бъбречно заболяване, специално бъбречно заболяване, свързано с развитието на диабет Тип II, включващо диабетна нефропатия, гломерулонефрит, гломеруларна склероза, нефритен синдром, хипертензивна нефросклероза и краен стадий на бъбречно заболяване.

Както се споменава по-горе съединението от изобретението има полезни терапевтични свойства. Настоящото изобретение осигурява Хидробромида или негов солват за използване като активна терапевтична субстанция.

По-специално, настоящото изобретение осигурява Хидробромида или негов солват за използване при лечението и/или профилактиката на захарен диабет, състоянията, свързани със захарния диабет и негови определени усложнения.

Хидробромидът или неговия солват може да бъдат приложен сам по себе си или за предпочитане като фармацевтичен състав също съдържащ фармацевтично приемлив носител. Подходящи методи да приготвянето на Хидробромида или неговия солват, общо всео са тези, разкрити за Съединение (I) в гореспоменатите публикации.

Съобразно с това настоящото изобретение също осигурява фармацевтичен състав, съдържащ Хидробромида или неговия солват и негов фармацевтично приемлив носител.

Хидробромидът или негов солват нормално се прилагат в единица дозирана форма.

Активното съединение може да бъде приложено, чрез който и да е подходящ начин, но обикновено чрез оралните или парентерални начини. За такова използване, съединението обикновено ще бъде използвано във формата на фармацевтичен състав заедно с фармацевтичен носител, разредител и/или ексципиент, въпреки че точната форма на съединението ще зависи от начина на прилагане.

Съединения се приготвят чрез смесване и са подходящо приспособени за орално, парентерално или местно прилагане и като такива могат да бъдат във формата на таблетки, капсули, орално течни състави, прахове, гранули, перли, пастили, възстановяеми прахове, разтвори за инжектиране и вливане, или суспензии, супозитории и трансдермални начини. Предпочитат се съединения, които могат да се прилагат орално, по-специално оформени орални състави, тъй като те са по-удобни за общо използване.

Таблетки и капсули за орално прилагане обикновено са в единица доза и съдържат обичайни ексципиенти, такива като свързващи вещества, пълнители, разредители, таблетиращи вещества, омазващи вещества, дезинтегранти, оцветители, ароматизатори и омокрящи вещества. Таблетките могат да бъдат покрити в съответствие с известни методи в науката.

Подходящи пълнители за използване включват целулоза, манитол, лактоза и други подобни вещества. Подходящи дезинтегранти включват нишесте, поливинилпиролон и производни на нишестето, като натриево нишестен гликолат. Подходящи омазнители включват,

например, магнезиев стеарат. Подходящи фармацевтични омокрящи вещества включват натриев лаурил сулфат.

Твърди орални състави могат да бъдат получени чрез конвенционални методи на смесване, пълнене, таблетирание или подобните. Могат да бъдат използвани повторни операции на смесване, за да се разпредели активното вещество през тези състави, използвайки големи количества пълнители. Такива операции, разбира се, са конвенционални в науката.

Орални течни състави могат да бъдат във формата, например, на водни или маслени суспензии, разтвори, емулсии, сиропи или елексири, или могат да бъдат представени като сух продукт за възстановяване с вода или други подходящи носители преди употреба. Такива течни състави могат да съдържат конвенционални добавки, такива като суспендиращи вещества, например сорбитол, сироп, метилцелулоза, желатин, хидроксиетил целулоза, карбоксиметил целулоза, гел на алуминиев стеарат или хидрогенирани ядливи мазнини, емулгатори, например лецитин, сорбитан моноолеат, или акация; безводни носители (които могат да включват ядливи масла), например бадемово масло, фракционирано кокосово масло, маслени естери, такива като естери на глицерин, пропилен гликол или етилов алкохол, консерванти, например метил или пропил р-хидроксибензоат или сорбинова киселина и ако се желае обичайни ароматизиращи или оцветяващи вещества.

За парентерално прилагане се приготвят течни единица дозирани форми, съдържащи съединение от настоящото изобретение и стерилен носител. Съединението, зависейки от носителя и концентрацията, може или да бъде суспендирано или разтворено. Парентералните разтвори обикновено се приготвят чрез разтваряне на активното съединение в носител и пълнител, стерилизиране преди напълване в подходящ флакон или ампула и херметизиране. Благоприятно е, че прибавки, като местни анестезиращи, консервиращи и буферизиращи вещества също се

разтварят в носителя. За да се повиши стабилността съставът може да бъде замразен след напълване във флакона и водата да се отстрани под вакуум.

Парентералните суспензии се приготвят по същия начин, освен че активното съединение се суспендира в носителя вместо да бъде разтворено и стерилизирано чрез подлагане на етиленов оксид преди суспендирането в стерилния носител. Благоприятно е, че повърхностно активното вещество или омокрящото вещество се включва в състава, за да се улесни еднаквото разпределяне на активното съединение.

Както е общоприето, съставите обикновено трябва да бъдат придружени с написани или отпечатани напътствия за употребата при съответното медицинско лечение.

Така както се използва тук, изразът “фармацевтично приемлив” обхваща съединения, състави и ingredienti за двете използвания при човека и ветеринарията: например, изразът “фармацевтично приемлива сол” обхваща ветеринарно приемлива сол.

Настоящото изобретение допълнително осигурява метод за лечението и/или профилактика на захарен диабет, състояния, свързани със захарния диабет и негови определени усложнения при човека или друго млекопитаещо, което включва прилагане на ефективно, нетоксично количество от Хидробромид или негов солват към човек или друго млекопитаещо при необходимост от това.

Обикновено, активният ingredient може да бъде приложен като фармацевтичен състав, така както е дефиниран тук преди това, и това формира особен аспект на настоящото изобретение.

В друг аспект на настоящото изобретение се осигурява използването на Хидробромид или негов солват за производството на лекарствен препарат за лечението и/или профилактиката на захарен диабет, състояния, свързани със захарен диабет и определени негови усложнения.

При лечението и/или профилактиката на захарен диабет, състояния, свързани със захарен диабет и определени негови усложнения, Хидробромидът или негов солват може да бъде поеман в количества, така че да осигури Съединение (I) в подходящи дози, такива каквито са разкрити в EP 0,306,228, WO 94/05659 и WO 98/55122.

Не са отбелязани никакви странични токсични ефекти при гореспоменатите лечения за съединението, съгласно изобретението.

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

ПРИМЕРИ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА ИЗОБРЕТЕНИЕТО

Пример 1: 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-пиридил)амино)етокси]бензил]тиазолидин-2,4-дион хидробромид

Смес на 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-пиридил)амино)етокси]бензил]тиазолидин-2,4-дион (1.0 g) и пропан-2-ол (50 ml) се разбърква и нагрява под обратен хладник в продължение на период от 10 минути, при което се наблюдава точка на бистър разтвор. Бромоводородна киселина (48% w/w разтвор във вода, 0.31 ml) след това се прибавя на капки и реакционната смес се разбърква в продължение на 10 минути под обратен хладник и после се охлажда до 21⁰C. Продуктът се събира чрез филтриране и се промива с пропан-2-ол (10 ml) като се получава 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-пиридил)амино)етокси]бензил]тиазолидин-2,4-дион хидробромид (0.41 g) като бяло кристално твърдо вещество.

Пример 2: 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-пиридил)амино)етокси]бензил]тиазолидин-2,4-дион хидробромид

Смес на 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-пиридил)амино)етокси]бензил]тиазолидин-2,4-дион (3.0 g) и ацетон (100 ml) се разбърква и нагрива под обратен хладник в продължение на период от 15 минути, при което се наблюдава точка на бистър разтвор. Бромоводородна киселина (48% w/w разтвор във вода, 0.95 ml) след това се прибавя и реакционната смес се разбърква в продължение на 15 минути под обратен хладник и после се охлажда до 21⁰C. След престояване в продължение на 120 часа майчината луга се декантира и кристалният продукт се промива с ацетон (10 ml) и се изсушава под вакуум в продължение на 3 часа, като се получава 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-пиридил)амино)етокси]бензил]тиазолидин-2,4-дион хидробромид (3.7 g)

¹H-NMR (d₆-DMSO): съвместимо с 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-пиридил)амино)етокси]бензил]тиазолидин-2,4-дион хидробромид, съдържащ ацетон, 0.5% wt/wt.

Пример 3: 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-пиридил)амино)етокси]бензил]тиазолидин-2,4-дион хидробромид

Смес на 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-пиридил)амино)етокси]бензил]тиазолидин-2,4-дион (15.0 g) и ацетон (230 ml) се разбърква и нагрива под обратен хладник в продължение на 15 минути, при което се наблюдава точка на бистър разтвор. Бромоводородна киселина (48% w/w разтвор във вода, 4.75 ml) след това се прибавя и сместа се охлажда до 45⁰C и се разбърква в продължение на 1 час, след което се охлажда до 21⁰C. Белият твърд продукт се събира чрез филтриране и се промива с ацетон (100 ml) като се получава 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-

пиридил)амино)етокси]бензил]тиазолидин-2,4-дион хидробромид (17.7 g) като бяло кристално твърдо вещество.

ХАРАКТЕРИЗИРАЩИ ДАННИ ЗА ХИДРОБРОМИДА

(1) РЕГИСТРИРАНИ ЗА ПРОДУКТА ОТ ПРИМЕР 3

Разтворимост на хидробромида

Разтворимостта на материала се определя чрез прибавяне на вода на аликвотни части от 1 до 1000 ml приблизително до 100 mg на лекарствена субстанция докато прахът се разтвори. Видимата разтворимост се потвърждава чрез HPLC опит на наситен разтвор.

Разтворимост : 6 mg/ml

Разтворимост в твърдо състояние на хидробромида

Разтворимостта в твърдо състояние на лекарствената субстанция се определя чрез съхраняване приблизително на 1.0 g от материала в стъклена бутилка при l) 40⁰C/75% относителна влажност (RH), открито излагане в продължение на 1 часец и b) при 50⁰C, затворена в продължение на 1 месец. Материалът се изпитва чрез HPLC за крайно съдържание и продукти на разпадане при двата случая.

a) 40⁰C/ 75% RH: не се наблюдава изразено разпадане (HPLC опит 98% първоначално).

b) 50⁰C: : не се наблюдава изразено разпадане (HPLC опит 98% първоначално).

Свойства на потока на хидробромида

Съотношението между обемното тегло и получено обемно тегло (коефициент на Hausner) на Хидробромида се определя, използвайки стандартни методи ("Pharmaceutics-The Science of Dosage Form Desing", editor M.Alton, 1988, published by:Churchill Livingstone).

Коефициент на Hausner: 1.3

T_{начална} на хидробромида

T_{начална} на лекарствената субстанция се определя от Диференциалната Сканираща Калориметрия, използвайки устройството на Perkin-Elmer DSC7.

T_{начална} : 182.5⁰C

Точка на топене на хидробромида

Точката на топене на лекарствената субстанция се определя визуално чрез микроскоп.за определяне на температурата на топене.

Температура на топене : 181⁰C

(2) РЕГИСТРИРАНИ ЗА ПРОДУКТА ОТ ПРИМЕР 2

Спектърът на инфрачервено поглъщане на минерално маслена дисперсия на продукта се получава, използвайки спектрометър Nicolet 710 FT-IR при 2 cm⁻¹ дисперсия (Фигура I). Данните се дигитализират при 1 cm⁻¹ интервали. Ивици се наблюдават при:

2923, 2854, 2749, 1745, 1698, 1643, 1610, 1544, 1515, 1459, 1419, 1378, 1327, 1313, 1287, 1256, 1240, 1228, 1203, 1185, 1151, 1071, 1054, 1032, 1014, 985, 906, 803, 771, 738, 712, 524 cm⁻¹.

IR спектър на твърдия продукт се регистрира, използвайки универсално съоръжение ATR. Ивици се наблюдават при: 2929, 2859, 2749, 1745, 1694, 1641, 1608, 1543, 1514, 1445, 1419, 1382, 1358, 1326, 1311, 1287, 1255, 1240, 1202, 1184, 1148, 1070, 1053, 1031, 1014, 985, 906, 862, 844, 802, 768, 737, 710, 657 cm⁻¹. Рамановият спектър на продукта (Фигура I) се регистрира с пробата в NMR тръба, използвайки Nicolet 960 E.S.P.FT-раманов спектрометър, при дисперсия 4 cm⁻¹ с възбуждане от Nd:V04 лазер (1064 nm) с изходна мощност 400 mW. Ивици се наблюдават при:

3067, 2997, 2926, 2884, 2860, 1747, 1611, 1588, 1545, 1445, 1382, 1360, 1315, 1287, 1240, 1213, 1185, 1070, 1016, 986, 917, 826, 769, 740, 712, 659, 636, 620, 605, 506, 470, 405, 332, 303, 134, 99 cm^{-1} .

XRPD диаграмата на продукта (Фигура III) се регистрира, използвайки следните постигнати условия: Анодна тръба: Си, напрежение на генератор: 40 kV, ток на генератор 40 mA, начален ъгър $2.0^{\circ}2\theta$, краен ъгъл: $35.0^{\circ}2\theta$ размер на стъпка $0.02^{\circ}2\theta$, време за стъпка 2.5 секунди. Характерните XRPD ъгли и относителни интензитети са записани в Таблица 1.

Таблица 1

Ъгъл	Интензитет
2-тета*	%
10.0	2.9
11.7	2.7
12.4	0.8
13.2	8.9
13.4	9.6
13.8	1.1
14.4	1.8
14.8	5.6
15.9	7.4
16.3	23.5
17.1	17.2

17.6	15.5
18.1	21.1
19.4	15.1
20.3	6.8
20.7	2.4
21.3	7.3
22.1	36.3
22.5	20.8
22.8	3
23.4	100
23.7	18
24.0	19.7
24.5	18.1
24.9	25.2
25.7	10.6
26.3	12
26.8	11.8
27.0	15.8
27.3	6.6
27.8	15.4
28.2	5
29.2	12.4
29.4	6.8
29.9	5.9
30.4	11.5
30.7	21.9
31.1	2.9
31.8	7.2
32.2	8.3

32.3	8.8
32.5	11.9
33.0	7.3
33.9	7
34.3	9
34.7	5.5

ПАТЕНТНИ ПРЕТЕНЦИИ

1. Съединение 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-пиридил)амино)етокси]бензил]тиазолидин-2,4-дион хидробромид или негов солват.
2. Съединение, съгласно претенция 1, характеризиращо се с това, че осигурява две или повече от:
 - (i) инфрачервен спектър в съответствие с Фигура I;
 - (ii) Раманов спектър в съответствие с Фигура II;
 - (iii) Рентгенова диаграма на прахов образец (дебайграма) в съответствие с Таблица I или Фигура III;
 - (iv) ^{13}C NMR спектър в твърдо състояние в съответствие с Фигура IV; и
 - (v) точка на топене в обхвата от 175°C до 185°C , специално 180 до 185°C , например 181°C .
3. Съединение, съгласно претенция 1 или претенция 2, характеризиращо се с това, че е в пречистена форма.
4. Съединение, съгласно всяка една от претенции 1 до 3, характеризиращо се с това, че е в твърда дозирана форма
5. Съединение, съгласно всяка една от претенции 1 до 3, характеризиращо се с това, че е във фармацевтично приемлива форма, поддаваща се смилане.
6. Съединение, съгласно всяка една от претенции 1 до 3, характеризиращо се с това, че е във фармацевтична приемлива форма, имаща добри свойства на потока.
7. Метод за получаване на 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-пиридил)амино)етокси]бензил]тиазолидин-2,4-дион хидробромид или негов солват, характеризиращ се с това, че 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-пиридил)амино)етокси]бензил]тиазолидин-2,4-дион или негова сол взаимодейства с източник на бромоводород и след това, ако се

изисква, солват на Хидробромида се получава и Хидробромидът или негов солват се възстановява.

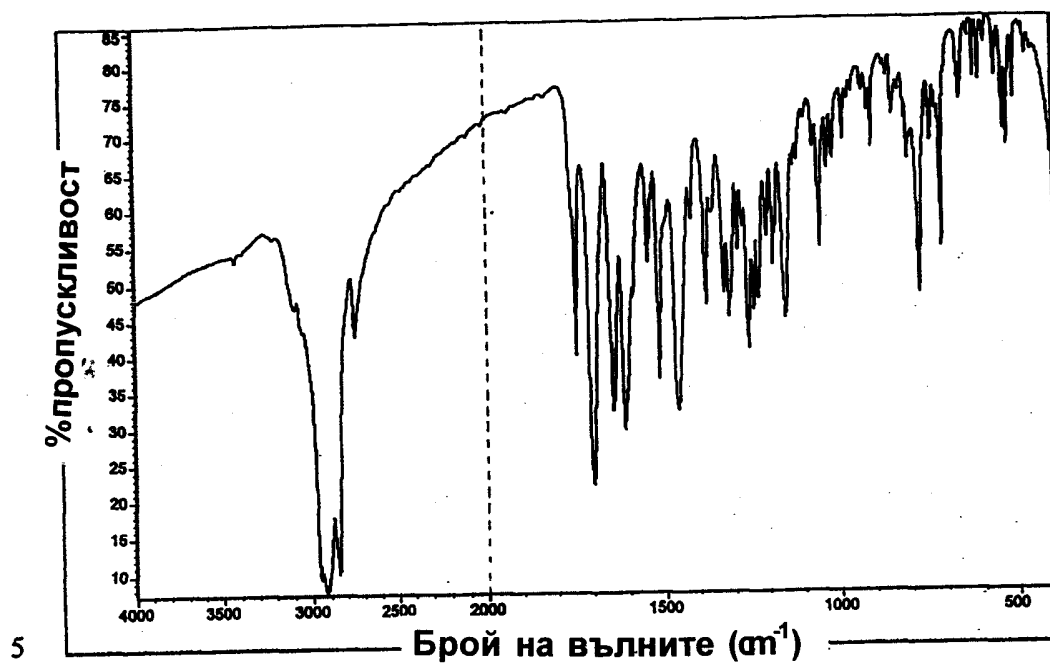
8. Фармацевтичен състав, характеризиращ се с това, че съдържащ 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-пиридил)амино)етокси]бензил]тиазолидин-2,4-дион хидробромид или негов солват и негов фармацевтично приемлив носител.
9. Съединение 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-пиридил)амино)етокси]бензил]тиазолидин-2,4-дион хидробромид или негов солват за използване като активна терапевтична субстанция.
10. Използване на 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-пиридил)амино)етокси]бензил]тиазолидин-2,4-дион хидробромид или негов солват за производството на лекарство средство за лечението и/или профилактиката на захарен диабет, състояния, свързани със захарния диабет и определени негови усложнения.

**ТИАЗОЛИДИНДИОНОВА СОЛ ЗА ЛЕЧЕНИЕ
НА ЗАХАРЕН ДИАБЕТ**

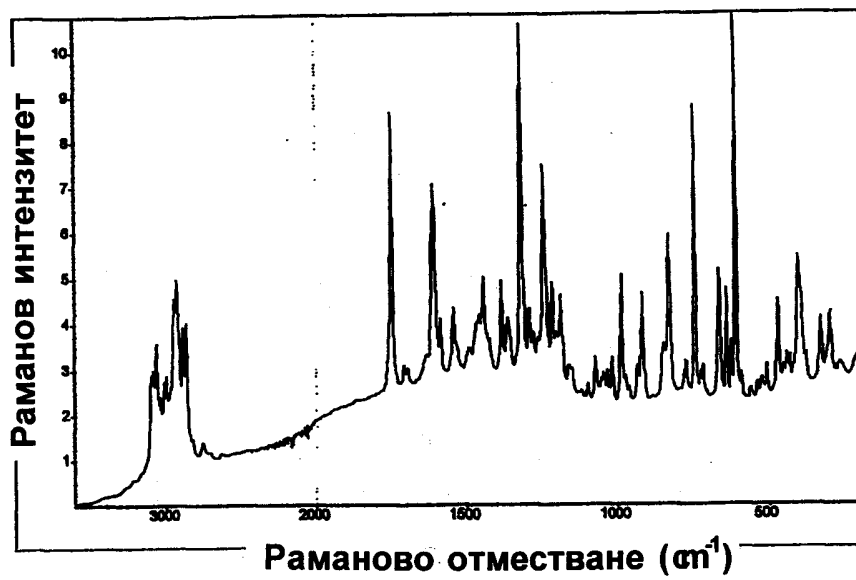
РЕФЕРАТ

Изобретението се отнася до нов фармацевтичен състав 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-пиридил)амино)етокси]бензил]тиазолидин-2,4-дион хидробромид или негов солват, до метод за получаване на съединението, до фармацевтичен състав, съдържащ това съединение и до използването на съединението в медицината.

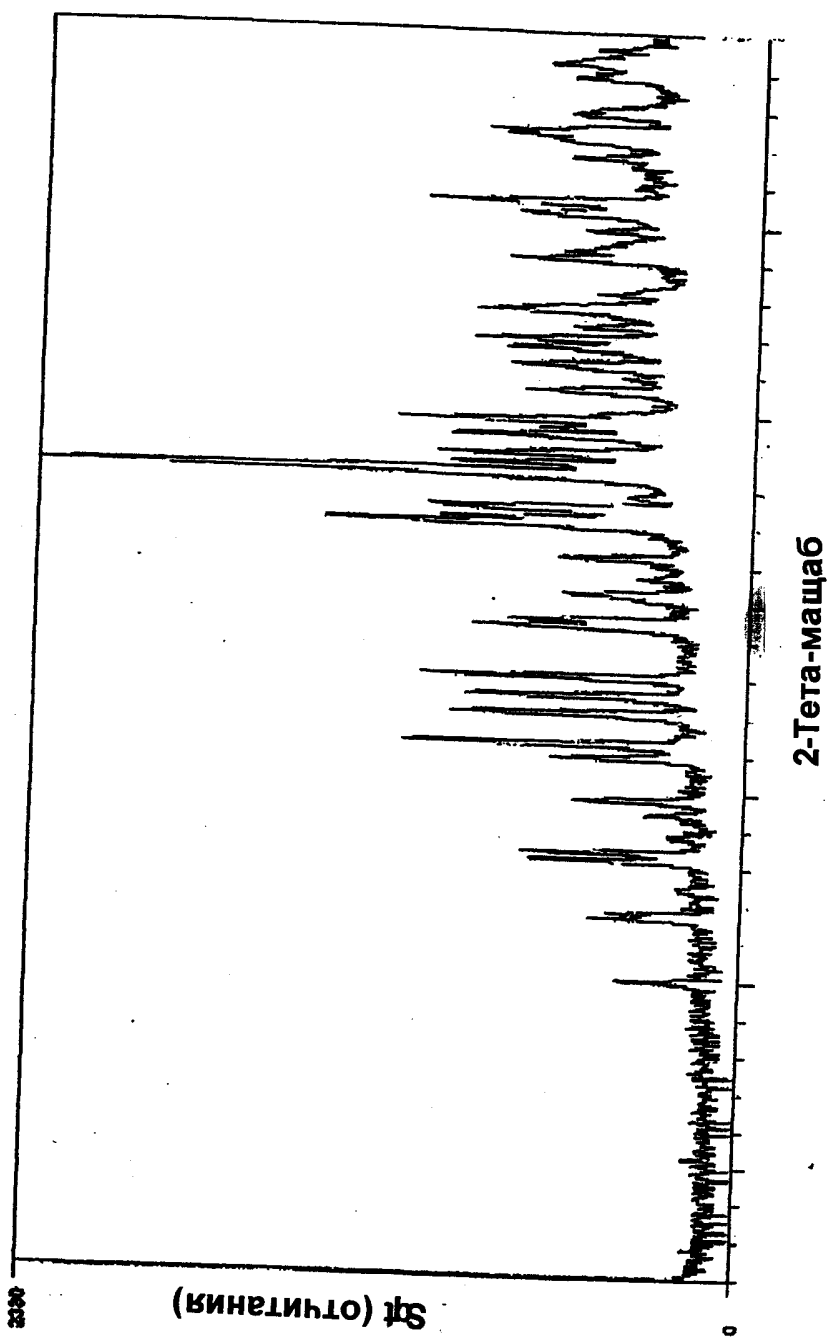
ФИГУРА I: Инфрачервен спектър на хидробромид

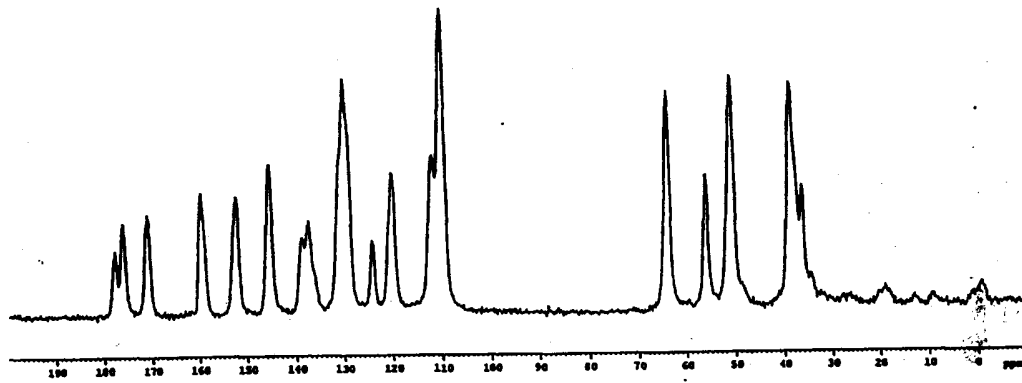


ФИГУРА II: Раманов спектър на хидробромид



ФИГУРА III: Рентгенова диаграма на прахов образец на ходробромид



ФИГУРА IV: NMR спектър в твърдо състояние на хидробромид

2400/02-FS

ТИАЗОЛИДИНДИОНОВА СОЛ ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА ЗАХАРЕН ДИАБЕТ

ТЕХНИЧЕСКА СЪЩНОСТ НА ИЗОБРЕТЕНИЕТО

Изобретението се отнася до ново фармацевтично средство, до метод за получаването на фармацевтичното средство и до използването на фармацевтичното средство в медицината.

ПРЕДШЕСТВАЩО СЪСТОЯНИЕ НА ТЕХНИКАТА

Европейска патентна заявка, номер на публикацията EP 0,306,228 се отнася до определени тиазолидиндионов производни, разкрити като притежаващи хипогликемична и хиполипидемична активност. Съединението от пример 30 на EP 0,306,228 е 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-пиридил)амино)етокси]бензил]тиазолидин-2,4-дион (по-нататък в описанието се отнася като "Съединение (I)").

Международна патентна заявка, номер на публикацията WO 94/05659 разкрива определени соли на съединенията от EP 0,306,228, включващи соли, образувани от минерални киселини, като бромоводородна, хлороводородна и сярна киселини и органични киселини, като соли на метансулфонова, винена и по-специално малеинова киселина.

ТЕХНИЧЕСКА СЪЩНОСТ НА ИЗОБРЕТЕНИЕТО

Сега беше открито, че Съединение (I) образува нова сол на бромоводородната киселина (тук също се отнася като "Хидробромид"), която е особено стабилна и подходяща за обемно получаване и обработване. Хидробромидът също има висока точка на топене, показва

особено добра водоразтворимост и притежава добри обемни свойства на потока. Следователно, хидробромидът е изненадващо податлив на фармацевтично преработване в голям мащаб и специално на едромашабно смилане.

Новата форма може да бъде получена чрез ефективен, икономичен и възпроизводим метод, особено подходящ за едро мащабно получаване.

Новият Хидробромид също има полезни фармацевтични свойства и по-специално се посочва, че е полезен за лечението и/или профилактиката на захарен диабет, състояния, свързани със захарния диабет и определени негови усложнения.

Съобразно с това, настоящото изобретение осигурява 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-пиридил)амино)етокси]бензил]тиазолидин-2,4-дион хидробромид или негов солват.

Подходящо е хидробромидът да е монохидробромид.

В един предпочитан аспект, Хидробромидът осигурява инфрачервен спектър в съответствие с Фигура I.

В предпочитан аспект, Хидробромидът осигурява Раманов спектър в съответствие с Фигура II.

В предпочитан аспект, Хидробромидът осигурява рентгенова дифракционна диаграма на прахов образец (дебайграма) (XRPD) в съответствие с Таблица I или Фигура III.

В предпочитан аспект Хидробромидът осигурява ^{13}C NMR спектър в твърдо състояние в съответствие с Фигура IV.

Благоприятно е също е, че Хидробромидът има точка на топене в обхвата от 175 до 185°C , специално 180 до 185°C , например 181°C .

Също, Хидробромидът има $T_{\text{начална}}$ в обхвата от 180 до 186°C , например 182.5°C .

Така в предпочитан аспект, Хидробромидът се характеризира по това, че той осигурява един или повече от:

- (i) инфрачервен спектър в съответствие с Фигура I;
- (ii) Раманов спектър в съответствие с Фигура II;
- (iii) Рентгенова диаграма на прахов образец (дебайграма) в съответствие с Таблица I или Фигура III;
- (iv) ^{13}C NMR спектър в твърдо състояние в съответствие с Фигура IV; и
- (v) точка на топене в обхвата от 175°C до 185°C , специално 180 до 185°C , например 181°C .

Настоящото изобретение обхваща Хидробромидът или негов солват, изолирани в чиста форма или когато се смесят с други материали. Така, в един аспект се осигурява Хидробромида или негов солват в изолирана форма.

В друг аспект се осигурява Хидробромида или негов солват в пречистена форма.

Допълнително в друг аспект се осигурява Хидробромида или негов солват в кристална форма.

Също така, изобретението осигурява Хидробромида или негов солват в твърда фармацевтично приемлива форма, като например твърда дозирана форма, особено когато е приспособена за орално прилагане.

Освен това, изобретението също осигурява Хидробромида или негов солват във фармацевтично приемлива форма, специално в обемна форма, такава форма, която да бъде подходяща за смилане.

Следователно, изобретението осигурява Хидробромида или негов солват във фармацевтично приемлива форма, специално в обемна форма, такава форма, която да има добри свойства на потока, специално добри обемни свойства на потока.

Подходящ солват е хидрат.

Изобретението също осигурява метод за получаване на Хидробромида или негов солват, характеризиращ се с това, че 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-пиридил)амино)етокси]бензил]тиазолидин-2,4-дион

(Съединение I) или негова сол, за предпочитане диспергирани или разтворени в подходящ разтворител, взаимодейства с източник на бромоводород и ако се изисква, солват на Хидробромида се получава; и Хидробромидът или неговия солват се възстановява.

Подходящ реакционен разтворител е алканол, например пропан-2-ол или въглеродород, като толуен, кетон, като ацетон, естер, като етилацетат, етер, като тетраhydroфуран, нитрил, като ацетонитрил, или халогениран въглеродород, като дихлорметан, вода, органична киселина, като оцетна киселина или техни смеси.

Подходящо, източникът на бромоводород се осигурява посредством воден разтвор на бромоводород, например, 48% w/w разтвор във вода. Алтернативно, източникът на бромоводород е разтвор на бромоводород в подходящ разтворител, евентуално реакционният разтвор, например, пропан-2-ол. В допълнение, бромоводородът може да бъде добавен директно към разтвор или суспензия на Съединение (I) в избрания реакционен разтворител.

Алтернативен източник на бромоводород се осигурява чрез основна сол на бромоводородна киселина, например амониев бромид или сол на бромоводородната киселина на амина, например, етиламин или диетиламин.

Реакцията обикновено се провежда при околна температура или при повишена температура, например при температурата на флегмата на разтворителя, въпреки че може да бъде използвана всяка подходяща температура, която осигурява необходимия продукт.

Солвати, като хидрати на Хидробромида, се получават съгласно конвенционални методи.

Оползотворяване на изискваното съединение общо включва кристализация из подходящ реакционен разтворител, обикновено чрез охлаждане до температура в обхвата от 0⁰C до 60⁰C, например, 20 до

25⁰C или от 40 до 50⁰C. Например, Хидробромидът може да бъде изкристализиран из алкохол, като пропан-2-ол или кетон, като ацетон.

В една предпочитана форма оползотворяването се състои в първоначално охлаждане до начална температура, като такава в обхвата от 40 до 50⁰C, при което настъпва първоначална кристализация и след това охлаждане до вторична температура, подходяща е в обхвата от 0 до 25⁰C.

Кристализацията може също да бъде иницирана чрез зараждане на кристали с кристали от Хидробромид или негов солват, но това не е крайно необходимо.

Солвати се получават чрез използване на подходящи конвенционални методи.

Съединение (I) се получава съгласно известни методи, такива, които са разкрити в EP 0,306,228 и WO 94/05659. Разкритията в EP 0,306,228 и WO 94/05659 са дадени от литературата.

Когато тук се използва, изразът "Т_{начална}" се определя от Диференциалната Сканираща Калориметрия и има общоизвестно значение в науката, както за примера, изразен в "Pharmaceutical Thermal Analysis, Techniques and Applications", Ford and Timmins, 1989 като "The temperature corresponding to the intersection of the pre-transition baseline with extrapolated edge of the transition".

Когато тук се използва изразът "добри свойства на поток" във връзка с определени съединения подходящо се охарактеризира от споменатото съединение, имащо Hausner коефициент по-малък от или равен на 1.5, специално по-малък от или равен на 1.25.

"Hausner коефициент" е възприет термин в науката.

Когато тук се използва изразът "профилактика на състояния, свързани със захарен диабет" включва лечението на състояния, такива като устойчивост на инсулин, понижен глюкозен толеранс, хиперинсулинизъм и гестационен диабет.

Захарен диабет, за предпочитане, означава захарен диабет Тип II.

Състояния, свързани с диабет включват хипергликемия и устойчивост на инсулин и пълнота. Други състояния, свързани с диабет включват повишено кръвно налягане, сърдечно съдови заболявания, специално атеросклероза, определени храносмилателни разстройства, по-специално регулирането на апетита и приемането на храна при пациенти, страдащи от разстройства, свързани с недостатъчно хранене, като анорексия на нервна почва и разстройства, свързани с преяждане, като напълняване и анорексия булемия. Допълнителни състояния, свързани с диабет, включват синдром на поликистозни яйчници и инсулинова устойчивост, индуцирана от стероид.

Усложненията на състоянията, свързани със захарния диабет, обхванати тук, включват бъбречно заболяване, специално бъбречно заболяване, свързано с развитието на диабет Тип II, включващо диабетна нефропатия, гломерулонефрит, гломеруларна склероза, нефритен синдром, хипертензивна нефросклероза и краен стадий на бъбречно заболяване.

Както се споменава по-горе съединението от изобретението има полезни терапевтични свойства. Настоящото изобретение осигурява Хидробромида или негов солват за използване като активна терапевтична субстанция.

По-специално, настоящото изобретение осигурява Хидробромида или негов солват за използване при лечението и/или профилактиката на захарен диабет, състоянията, свързани със захарния диабет и негови определени усложнения.

Хидробромидът или неговия солват може да бъдат приложен сам по себе си или за предпочитане като фармацевтичен състав също съдържащ фармацевтично приемлив носител. Подходящи методи да приготвянето на Хидробромида или неговия солват, общо всеतो са тези, разкрити за Съединение (I) в гореспоменатите публикации.

Съобразно с това настоящото изобретение също осигурява фармацевтичен състав, съдържащ Хидробромида или неговия солват и негов фармацевтично приемлив носител.

Хидробромидът или негов солват нормално се прилагат в единица дозирана форма.

Активното съединение може да бъде приложено, чрез който и да е подходящ начин, но обикновено чрез оралните или парентерални начини. За такова използване, съединението обикновено ще бъде използвано във формата на фармацевтичен състав заедно с фармацевтичен носител, разредител и/или ексципиент, въпреки че точната форма на съединението ще зависи от начина на прилагане.

Съединения се приготвят чрез смесване и са подходящо приспособени за орално, парентерално или местно прилагане и като такива могат да бъдат във формата на таблетки, капсули, орално течни състави, прахове, гранули, перли, пастили, възстановяеми прахове, разтвори за инжектиране и вливане, или суспензии, супозитории и трансдермални начини. Предпочитат се съединения, които могат да се прилагат орално, по-специално оформени орални състави, тъй като те са по-удобни за общо използване.

Таблетки и капсули за орално прилагане обикновено са в единица доза и съдържат обичайни ексципиенти, такива като свързващи вещества, пълнители, разредители, таблетиращи вещества, омазващи вещества, дезинтегранти, оцветители, ароматизатори и омокрящи вещества. Таблетките могат да бъдат покрити в съответствие с известни методи в науката.

Подходящи пълнители за използване включват целулоза, манитол, лактоза и други подобни вещества. Подходящи дезинтегранти включват нишесте, поливинилпиролон и производни на нишестето, като натриево нишестен гликолат. Подходящи омазители включват,

например, магнезиев стеарат. Подходящи фармацевтични омокрящи вещества включват натриев лаурил сулфат.

Твърди орални състави могат да бъдат получени чрез конвенционални методи на смесване, пълнене, таблетирание или подобните. Могат да бъдат използвани повторни операции на смесване, за да се разпредели активното вещество през тези състави, използвайки големи количества пълнители. Такива операции, разбира се, са конвенционални в науката.

Орални течни състави могат да бъдат във формата, например, на водни или маслени суспензии, разтвори, емулсии, сиропи или елексири, или могат да бъдат представени като сух продукт за възстановяване с вода или други подходящи носители преди употреба. Такива течни състави могат да съдържат конвенционални добавки, такива като суспендиращи вещества, например сорбитол, сироп, метилцелулоза, желатин, хидроксиетил целулоза, карбоксиметил целулоза, гел на алуминиев стеарат или хидрогенирани ядливи мазнини, емулгатори, например лецитин, сорбитан моноолеат, или акация; безводни носители (които могат да включват ядливи масла), например бадемово масло, фракционирано кокосово масло, маслени естери, такива като естери на глицерин, пропилен гликол или етилов алкохол, консерванти, например метил или пропил р-хидроксибензоат или сорбинова киселина и ако се желае обичайни ароматизиращи или оцветяващи вещества.

За парентерално прилагане се приготвят течни единици дозирани форми, съдържащи съединение от настоящото изобретение и стерилен носител. Съединението, зависейки от носителя и концентрацията, може или да бъде суспендирано или разтворено. Парентералните разтвори обикновено се приготвят чрез разтваряне на активното съединение в носител и пълнител, стерилизиране преди напълване в подходящ флакон или ампула и херметизиране. Благоприятно е, че прибавки, като местни анестезиращи, консервиращи и буферизиращи вещества също се

разтварят в носителя. За да се повиши стабилността съставът може да бъде замразен след напълване във флакона и водата да се отстрани под вакуум.

Парентералните суспензии се приготвят по същия начин, освен че активното съединение се суспендира в носителя вместо да бъде разтворено и стерилизирано чрез подлагане на етиленов оксид преди суспендирането в стерилния носител. Благоприятно е, че повърхностно активното вещество или омокрящото вещество се включва в състава, за да се улесни еднаквото разпределяне на активното съединение.

Както е общоприето, съставите обикновено трябва да бъдат придружени с написани или отпечатани напътствия за употребата при съответното медицинско лечение.

Така както се използва тук, изразът “фармацевтично приемлив” обхваща съединения, състави и ingredienti за двете използвания при човека и ветеринарията: например, изразът “фармацевтично приемлива сол” обхваща ветеринарно приемлива сол.

Настоящото изобретение допълнително осигурява метод за лечението и/или профилактика на захарен диабет, състояния, свързани със захарния диабет и негови определени усложнения при човека или друго млекопитаещо, което включва прилагане на ефективно, нетоксично количество от Хидробромид или негов солват към човек или друго млекопитаещо при необходимост от това.

Обикновено, активният ingredient може да бъде приложен като фармацевтичен състав, така както е дефиниран тук преди това, и това формира особен аспект на настоящото изобретение.

В друг аспект на настоящото изобретение се осигурява използването на Хидробромид или негов солват за производството на лекарствен препарат за лечението и/или профилактиката на захарен диабет, състояния, свързани със захарен диабет и определени негови усложнения.

При лечението и/или профилактиката на захарен диабет, състояния, свързани със захарен диабет и определени негови усложнения, Хидробромидът или негов солват може да бъде поеман в количества, така че да осигури Съединение (I) в подходящи дози, такива каквито са разкрити в EP 0,306,228, WO 94/05659 и WO 98/55122.

Не са отбелязани никакви странични токсични ефекти при гореспоменатите лечения за съединението, съгласно изобретението.

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

ПРИМЕРИ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА ИЗОБРЕТЕНИЕТО

Пример 1: 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-пиридил)амино)етокси]бензил]тиазолидин-2,4-дион хидробромид

Смес на 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-пиридил)амино)етокси]бензил]тиазолидин-2,4-дион (1.0 g) и пропан-2-ол (50 ml) се разбърква и нагрява под обратен хладник в продължение на период от 10 минути, при което се наблюдава точка на бистър разтвор. Бромоводородна киселина (48% w/w разтвор във вода, 0.31 ml) след това се прибавя на капки и реакционната смес се разбърква в продължение на 10 минути под обратен хладник и после се охлажда до 21⁰C. Продуктът се събира чрез филтриране и се промива с пропан-2-ол (10 ml) като се получава 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-пиридил)амино)етокси]бензил]тиазолидин-2,4-дион хидробромид (0.41 g) като бяло кристално твърдо вещество.

Пример 2: 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-пиридил)амино)етокси]бензил]тиазолидин-2,4-дион хидробромид

Смес на 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-пиридил)амино)етокси]бензил]тиазолидин-2,4-дион (3.0 g) и ацетон (100 ml) се разбърква и нагрява под обратен хладник в продължение на период от 15 минути, при което се наблюдава точка на бистър разтвор. Бромоводородна киселина (48% w/w разтвор във вода, 0.95 ml) след това се прибавя и реакционната смес се разбърква в продължение на 15 минути под обратен хладник и после се охлажда до 21⁰C. След престояване в продължение на 120 часа майчината луга се декантира и кристалният продукт се промива с ацетон (10 ml) и се изсушава под вакуум в продължение на 3 часа, като се получава 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-пиридил)амино)етокси]бензил]тиазолидин-2,4-дион хидробромид (3.7 g)

¹H-NMR (d₆-DMSO): съвместимо с 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-пиридил)амино)етокси]бензил]тиазолидин-2,4-дион хидробромид, съдържащ ацетон, 0.5% wt/wt.

Пример 3: 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-пиридил)амино)етокси]бензил]тиазолидин-2,4-дион хидробромид

Смес на 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-пиридил)амино)етокси]бензил]тиазолидин-2,4-дион (15.0 g) и ацетон (230 ml) се разбърква и нагрява под обратен хладник в продължение на 15 минути, при което се наблюдава точка на бистър разтвор. Бромоводородна киселина (48% w/w разтвор във вода, 4.75 ml) след това се прибавя и сместа се охлажда до 45⁰C и се разбърква в продължение на 1 час, след което се охлажда до 21⁰C. Белият твърд продукт се събира чрез филтриране и се промива с ацетон (100 ml) като се получава 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-

пиридил)амино)етокси]бензил]тиазолидин-2,4-дион хидробромид (17.7 g) като бяло кристално твърдо вещество.

ХАРАКТЕРИЗИРАЩИ ДАННИ ЗА ХИДРОБРОМИДА

(1) РЕГИСТРИРАНИ ЗА ПРОДУКТА ОТ ПРИМЕР 3

Разтворимост на хидробромида

Разтворимостта на материала се определя чрез прибавяне на вода на аликвотни части от 1 до 1000 ml приблизително до 100 mg на лекарствена субстанция докато прахът се разтвори. Видимата разтворимост се потвърждава чрез HPLC опит на наситен разтвор.

Разтворимост : 6 mg/ml

Разтворимост в твърдо състояние на хидробромида

Разтворимостта в твърдо състояние на лекарствената субстанция се определя чрез съхраняване приблизително на 1.0 g от материала в стъклена бутилка при l) 40⁰C/75% относителна влажност (RH), открито излагане в продължение на 1 часец и b) при 50⁰C, затворена в продължение на 1 месец. Материалът се изпитва чрез HPLC за крайно съдържание и продукти на разпадане при двата случая.

a) 40⁰C/ 75% RH: не се наблюдава изразено разпадане (HPLC опит 98% първоначално).

b) 50⁰C: : не се наблюдава изразено разпадане (HPLC опит 98% първоначално).

Свойства на потока на хидробромида

Съотношението между обемното тегло и получено обемно тегло (коэффициент на Hausner) на Хидробромида се определя, използвайки стандартни методи ("Pharmaceutics-The Science of Dosage Form Desing", editor M.Alton, 1988, published by:Churchill Livingstone).

Коефициент на Hausner: 1.3

T_{начална} на хидробромида

T_{начална} на лекарствената субстанция се определя от Диференциалната Сканираща Калориметрия, използвайки устройството на Perkin-Elmer DSC7.

T_{начална} : 182.5⁰C

Точка на топене на хидробромида

Точката на топене на лекарствената субстанция се определя визуално чрез микроскоп.за определяне на температурата на топене.

Температура на топене : 181⁰C

(2) РЕГИСТРИРАНИ ЗА ПРОДУКТА ОТ ПРИМЕР 2

Спектърът на инфрачервено поглъщане на минерално маслена дисперсия на продукта се получава, използвайки спектрометър Nicolet 710 FT-IR при 2 cm⁻¹ дисперсия (Фигура I). Данните се дигитализират при 1 cm⁻¹ интервали. Ивици се наблюдават при:

2923, 2854, 2749, 1745, 1698, 1643, 1610, 1544, 1515, 1459, 1419, 1378, 1327, 1313, 1287, 1256, 1240, 1228, 1203, 1185, 1151, 1071, 1054, 1032, 1014, 985, 906, 803, 771, 738, 712, 524 cm⁻¹.

IR спектър на твърдия продукт се регистрира, използвайки универсално съоръжение ATR. Ивици се наблюдават при: 2929, 2859, 2749, 1745, 1694, 1641, 1608, 1543, 1514, 1445, 1419, 1382, 1358, 1326, 1311, 1287, 1255, 1240, 1202, 1184, 1148, 1070, 1053, 1031, 1014, 985, 906, 862, 844, 802, 768, 737, 710, 657 cm⁻¹. Рамановият спектър на продукта (Фигура I) се регистрира с пробата в NMR тръба, използвайки Nicolet 960 E.S.P.FT-раманов спектрометър, при дисперсия 4 cm⁻¹ с възбуждане от Nd:V04 лазер (1064 nm) с изходна мощност 400 mW. Ивици се наблюдават при:

3067, 2997, 2926, 2884, 2860, 1747, 1611, 1588, 1545, 1445, 1382, 1360, 1315, 1287, 1240, 1213, 1185, 1070, 1016, 986, 917, 826, 769, 740, 712, 659, 636, 620, 605, 506, 470, 405, 332, 303, 134, 99 cm^{-1} .

XRPD диаграмата на продукта (Фигура III) се регистрира, използвайки следните постигнати условия: Анодна тръба: Си, напрежение на генератор: 40 kV, ток на генератор 40 mA, начален ъгър $2.0^{\circ}2\theta$, краен ъгъл: $35.0^{\circ}2\theta$ размер на стъпка $0.02^{\circ}2\theta$, време за стъпка 2.5 секунди. Характерните XRPD ъгли и относителни интензитети са записани в Таблица 1.

Таблица 1

Ъгъл	Интензитет
2-тета*	%
10.0	2.9
11.7	2.7
12.4	0.8
13.2	8.9
13.4	9.6
13.8	1.1
14.4	1.8
14.8	5.6
15.9	7.4
16.3	23.5
17.1	17.2

17.6	15.5
18.1	21.1
19.4	15.1
20.3	6.8
20.7	2.4
21.3	7.3
22.1	36.3
22.5	20.8
22.8	3
23.4	100
23.7	18
24.0	19.7
24.5	18.1
24.9	25.2
25.7	10.6
26.3	12
26.8	11.8
27.0	15.8
27.3	6.6
27.8	15.4
28.2	5
29.2	12.4
29.4	6.8
29.9	5.9
30.4	11.5
30.7	21.9
31.1	2.9
31.8	7.2
32.2	8.3

32.3	8.8
32.5	11.9
33.0	7.3
33.9	7
34.3	9
34.7	5.5

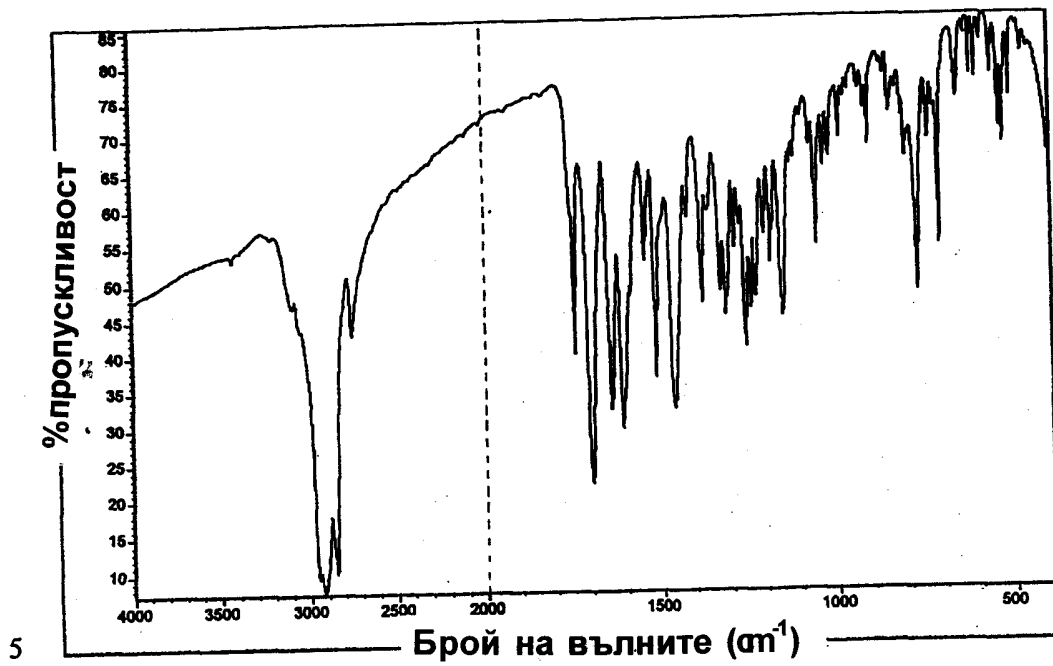
ПАТЕНТНИ ПРЕТЕНЦИИ

1. Съединение 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-пиридил)амино)етокси]бензил]тиазолидин-2,4-дион хидробромид или негов солват.
2. Съединение, съгласно претенция 1, характеризиращо се с това, че осигурява две или повече от:
 - (i) инфрачервен спектър в съответствие с Фигура I;
 - (ii) Раманов спектър в съответствие с Фигура II;
 - (iii) Рентгенова диаграма на прахов образец (дебайграма) в съответствие с Таблица I или Фигура III;
 - (iv) ^{13}C NMR спектър в твърдо състояние в съответствие с Фигура IV; и
 - (v) точка на топене в обхвата от 175°C до 185°C , специално 180 до 185°C , например 181°C .
3. Съединение, съгласно претенция 1 или претенция 2, характеризиращо се с това, че е в пречистена форма.
4. Съединение, съгласно всяка една от претенции 1 до 3, характеризиращо се с това, че е в твърда дозирана форма
5. Съединение, съгласно всяка една от претенции 1 до 3, характеризиращо се с това, че е във фармацевтично приемлива форма, поддаваща се смилане.
6. Съединение, съгласно всяка една от претенции 1 до 3, характеризиращо се с това, че е във фармацевтична приемлива форма, имаща добри свойства на потока.
7. Метод за получаване на 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-пиридил)амино)етокси]бензил]тиазолидин-2,4-дион хидробромид или негов солват, характеризиращ се с това, че 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-пиридил)амино)етокси]бензил]тиазолидин-2,4-дион или негова сол взаимодейства с източник на бромоводород и след това, ако се

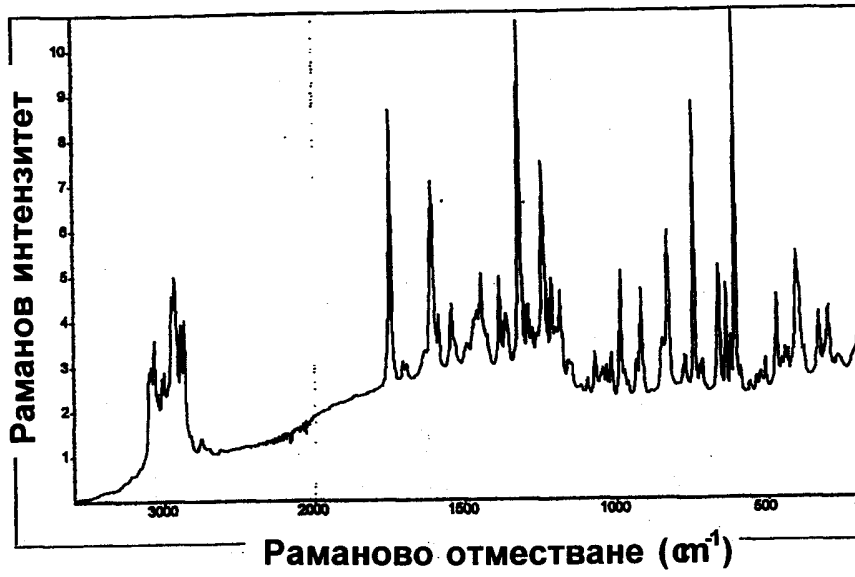
изисква, солват на Хидробромида се получава и Хидробромидът или негов солват се възстановява.

8. Фармацевтичен състав, характеризиращ се с това, че съдържащ 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-пиридил)амино)етокси]бензил]тиазолидин-2,4-дион хидробромид или негов солват и негов фармацевтично приемлив носител.
9. Съединение 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-пиридил)амино)етокси]бензил]тиазолидин-2,4-дион хидробромид или негов солват за използване като активна терапевтична субстанция.
10. Използване на 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-пиридил)амино)етокси]бензил]тиазолидин-2,4-дион хидробромид или негов солват за производството на лекарство средство за лечението и/или профилактиката на захарен диабет, състояния, свързани със захарния диабет и определени негови усложнения.

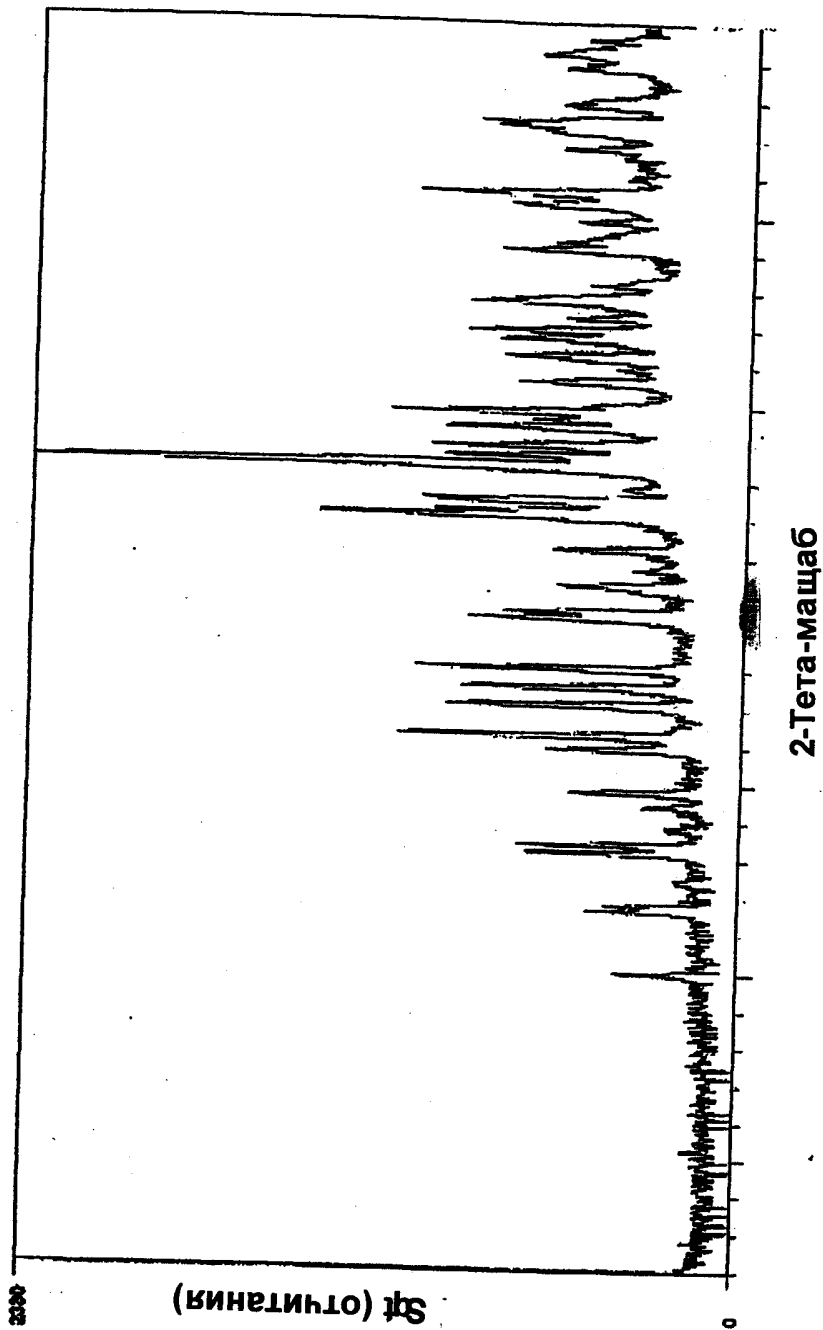
ФИГУРА I: Инфрачервен спектър на хидробромид



ФИГУРА II: Раманов спектър на хидробромид



ФИГУРА III: Рентгенова диаграма на прахов образец на ходробромид



ФИГУРА IV: NMR спектър в твърдо състояние на хидробромид