

الوصف

اسم الاختراع : ملح حامض الفسفوريك لمثبط ثنائي ببتيديل ببتيداز IV

Phosphoric acid salt of a dipeptidyl peptidase-IV inhibitor

المجال التقني:

[0001] الإختراع الحالي يعود إلى ملح محدد من مثبط ثنائي ببتيديل ببتيداز - أي في (DP-IV) أكثر تحديداً، يعود الاختراع إلى ملح ثنائي هيدروجين الفوسفات من - ٤ - أوكسو - ٤ - ٣ - (ثلاثي فلورو (مثيل) ٥ - ثنائي هيدرو (١٠٢٠٩) ثلاثي أزولو [١٣] بيرازين) مبل ٥٠٤٠٢ - ثلاثي فلورو فنيل بيوتان - ٢ - أمين الذي يكون مثبط قوي من ثنائي ببتيديل ببتيداز - أي في هذا الملح الجديد والهيدريت البلوري منه مفيدان للعلاج والوقاية من الأمراض.

خلفية الاختراع والتقنيات السابقة:

[0002] يُمثل تثبيط ثنائي ببتيديل ببتيداز الرابع (DP-IV) ، وهو إنزيم يُعطّل كلاً من الببتيد الأنسولينوتروبي المعتمد على الجلوكوز (GIP) والببتيد الشبيه بالجلوكاجون 1 (GLP-1) ، نهجاً جديداً لعلاج والوقاية من داء السكري من النوع الثاني، المعروف أيضاً باسم داء السكري غير المعتمد على الأنسولين (NIDDM). وقد رُويت الإمكانيات العلاجية لمثبطات ثنائي ببتيديل ببتيداز الرابع لعلاج داء السكري من النوع الثاني: سي إف ديكون وجيه جيه هولست، "تثبيط ثنائي ببتيديل ببتيداز الرابع كنهج لعلاج والوقاية من داء السكري من النوع الثاني: منظور تاريخي"، مجلة الكيمياء الحيوية والفيزياء الحيوية للأبحاث، (2000) 4-1: 294؛ ك. أوغستينز وآخرون، "مثبطات ثنائي ببتيديل ببتيداز الرابع كعوامل علاجية جديدة لعلاج داء السكري من النوع الثاني"، مجلة الخبراء للرأي والعلاج. براءات الاختراع، (2003) 499-510: 13؛ ودي جي دراكر، "الإمكانيات العلاجية لمثبطات ثنائي ببتيديل ببتيداز الرابع لعلاج داء السكري من النوع الثاني"، مجلة آراء الخبراء، مجلة الأدوية البحثية، (2003) 87-100: 12.

يصف طلب البراءة WO 03/004498 (المنشور في 16 يناير 2003)، والمُخصّص لشركة ميرك وشركاه، فئةً من بيتا أمينو رباعي هيدروتريازولولو4]، [3-a بيرازينات، وهي مثبطات قوية ل-DP-IV ، وبالتالي فهي مفيدة لعلاج داء السكري من النوع الثاني. يُفصّل في طلب البراءة WO 03/004498 تحديداً عن 4-أوكسو-3-4]-[ثلاثي فلورو (مثيل)-5،6-ديهيدرو[1،2،4]-تريازولولو4]، [3-a بيرازين-7-(8H)-يل-1-]-[2،4،5-ثلاثي فلورو (مثيل) بيوتان-2-أمين. تندرج أملاح هذا المركب المقبولة صيدلانياً ضمن نطاق طلب البراءة WO 03/004498.

ومع ذلك، لا يوجد إفصاح محدد في المرجع أعلاه عن ملح ثنائي الهيدروجين أحادي القاعدة المكتشف حديثاً من 4-أوكسو-3-4]-[ثلاثي فلورو (مثيل)-5،6-ديهيدرو[1،2،4]-تريازولولو[3،4]-أبيرازين-7-(8H)-يل-1-]-[2،4،5-ثلاثي فلورو (مثيل) بيوتان-2-أمين من الصيغة البنوية I أدناه.

المشكلة التقنية:

[0003] المركبات المثبطة لإنزيم ثنائي بيتيديل بيتيداز الرابع — (DP-IV) وهي فئة معروفة من الأدوية لعلاج داء السكري من النوع الثاني — كانت تُعاني من عدة مشكلات في صورها السابقة (مثل القاعدة الحرة أو ملح الهيدروكلوريد)، أهمها: عدم الاستقرار الكيميائي والفيزيائي تحت ظروف الحرارة والرطوبة العالية وصعوبة المعالجة والتعامل الصناعي أثناء تحضير الأشكال الصيدلانية (الأقراص والكبسولات) وكذلك انخفاض الذوبانية ومعدل الانحلال في الماء مما يحد من التوافر الحيوي للدواء وعدم وجود شكل بلوري مستقر يمكن التحكم به في الإنتاج الصناعي والتخزين طويل الأمد.

الحل التقني:

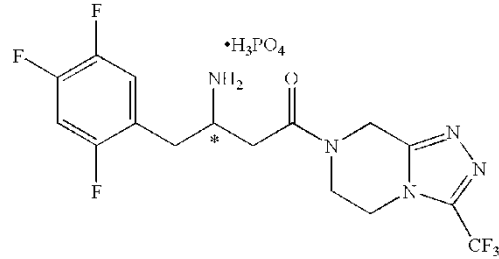
[0004] تم تطوير ملح ثنائي الهيدروجين الفوسفات من المثبط المذكور، خاصةً أحادي الهيدرات البلوري منه، والذي قدّم حلاً فعالاً للمشكلات السابقة، حيث: يحسن الاستقرار الفيزيائي والكيميائي مقارنة بالملح الهيدروكلوريدي والقاعدة الحرة ويمتاز بقابلية ذوبان عالية في الماء (~72 ملغ/مل) مما يسهل امتصاصه وتحضير الجرعات السائلة أو الحقنية وايضا يُظهر معدل انحلال مرتفع وسهولة في المعالجة مما يسهل إنتاجه على نطاق صناعي في أشكال دوائية متنوعة ويوفر بلورات مستقرة أحادية الهيدرات يمكن تحديدها وتحليلها بدقة باستخدام حيود الأشعة السينية (XRD) وطيف الرنين المغناطيسي النووي (NMR)، مما يضمن تجانس الجودة ويمكن تحضيره ببساطة عبر تفاعل الأمين مع حمض الفوسفوريك في مذيب كحولي (C₁-C₅) ألكانول (عند 25-80°C، تليها خطوة تبلور من خليط إيزوبروبانول/ماء).

الوصف الموجز للرسوم والاشكال:

- [0005] يتم وصف الاختراع آلان عند استعراض الوصف التفصيلي لتجسيده (رسوماته) المتعددة والمذكورة ادناه ، عند النظر اليه مقترناً بالرسوم المصاحبة وهي:
- الشكل رقم (1) نمط حيود الأشعة السينية المميز للبلورات أحادية الهيدرات لملح ثنائي هيدروجين الفوسفات ذو الصيغة البنيوية II.
- الشكل رقم (2) طيف الرنين المغناطيسي النووي (NMR) ذو الاستقطاب المتقاطع للكربون-13 (CPMAS) للهيدرات الأحادية البلورية لملح ثنائي هيدروجين الفوسفات ذي الصيغة البنيوية II.
- الشكل رقم (3) طيف الرنين المغناطيسي النووي (NMR) ذو الزاوية السحرية للفلور-19 للبلورات أحادية الهيدرات لملح ثنائي هيدروجين الفوسفات ذي الصيغة البنيوية II.
- الشكل رقم (4) منحنى تحليل وزني حراري نموذجي (TGA) لملح ثنائي هيدروجين الفوسفات أحادي الهيدرات البلوري ذو الصيغة البنيوية II.
- الشكل رقم (5) منحنى المسح التفاضلي النموذجي للسرعات الحرارية (DSC) للبلورات أحادية الهيدرات لملح ثنائي هيدروجين الفوسفات ذي الصيغة البنيوية II.

الوصف التفصيلي للاختراع:

[0006] يوفر هذا الاختراع ملح فوسفات ثنائي الهيدروجين أحادي القاعدة جديد من 4-أوكسو-3-4- (ثلاثي فلورو ميثيل)-5،6-ديهيدرو [1،2،4] تريازولو [4،3-أ] بيرازين-7-(8H)-يل-1- (2،4،5-ثلاثي فلورو فينيل) بيوتان-2-أمين بالصيغة البنوية التالية: I

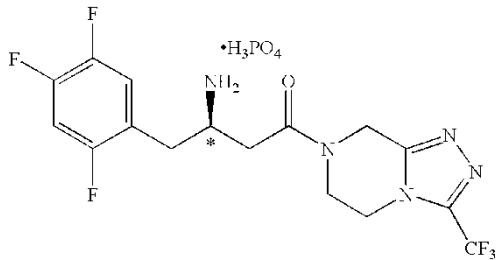


أو هيدرات بلورية منه.

على وجه الخصوص، يوفر هذا الاختراع أحادي هيدرات بلورية من ملح ثنائي هيدروجين الفوسفات بالصيغة I.

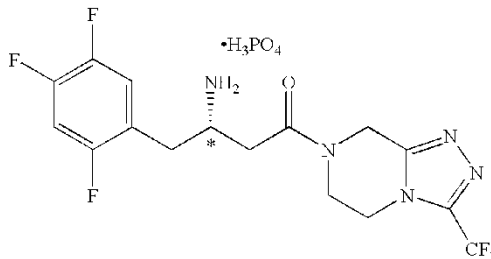
ملح ثنائي هيدروجين الفوسفات المشمول بهذا الاختراع له مركز عدم تماثل عند ذرة الكربون الفراغية، والمشار إليه بعلامة *، وبالتالي يمكن أن يوجد على شكل راسمات، وخليط راسيمي، ومتمايزات ضوئية مفردة، مع تضمين جميع الأشكال المتميزة في هذا الاختراع. يشمل هذا الاختراع المتمايزات الضوئية المنفصلة، المستقلة تقريباً عن بعضها البعض، بالإضافة إلى مخاليط من المتمايزين الضوئيين.

يوفر أحد تجسيدات الاختراع الحالي ملح ثنائي هيدروجين الفوسفات من 4-(2R)-أوكسو-3-4- (ثلاثي فلورو ميثيل)-5،6-ديهيدرو [1،2،4] تريازولو [4،3-أ] بيرازين-7-(8H)-يل-1- (2،4،5-ثلاثي فلورو فينيل) بيوتان-2-أمين بالصيغة البنوية: II



أو هيدرات بلورية منه.

يوفر التجسيد الثاني للاختراع الحالي ملح ثنائي هيدروجين الفوسفات لـ 4-oxo-4-[3- (ثلاثي فلورو ميثيل)-5،6-ديهيدرو [1،2،4] تريازولو [4،3-أ] بيرازين-7-(8H)-yl]-1-7- (2،4،5-ثلاثي فلورو فينيل) بيوتان-2-أمين بالصيغة البنوية: III



أو هيدرات بلورية منه.

على وجه التحديد، يتكون ملح ثنائي هيدروجين الفوسفات للاختراع الحالي من مكافئ مولي واحد من الكاتيون أحادي البروتون 4-أوكسو-3-4-[(ثلاثي فلورو ميثيل)-5،6-ثنائي هيدرو[1،2،4]تريازولو[4،3-أ]بيرازين-7-(8H)-يل-1-[(2،4،5-ثلاثي فلورو فينيل)بيوتان-2-أمين ومكافئ مولي واحد من أنيون ثنائي هيدروجين الفوسفات (ثنائي الفوسفات).

في تجسيد آخر لهذا الاختراع، يكون ملح ثنائي هيدروجين الفوسفات ذي الصيغ البنيوية I-III عبارة عن هيدرات بلورية. وفي إحدى فئات هذا التجسيد، يكون الهيدرات البلورية عبارة عن أحادي هيدرات بلورية.

يقدم تجسيد آخر لهذا الاختراع مادة دوائية ملحية من ثنائي هيدروجين الفوسفات، ذات صيغ هيكلية من I إلى III، تحتوي على أحادي هيدرات بلوري موجود بكمية قابلة للكشف. يُقصد بـ "مادة دوائية" المادة الصيدلانية الفعالة ("API") يمكن تحديد كمية أحادي هيدرات البلورات في المادة الدوائية باستخدام طرق فيزيائية مثل حيود مسحوق الأشعة السينية، ومطيافية الرنين المغناطيسي النووي الدوراني للزاوية السحرية (MAS) للفلورين-19 في الحالة الصلبة، ومطيافية الرنين المغناطيسي النووي الدوراني للزاوية السحرية للاستقطاب المتقاطع للكربون-13 في الحالة الصلبة، ومطيافية الأشعة تحت الحمراء بتحويل فورييه في الحالة الصلبة، ومطيافية رامان. في فئة هذا التجسيد، تحتوي المادة الدوائية على ما بين 5% و100% من وزن أحادي هيدرات البلورات. في فئة ثانية من هذا التجسيد، يوجد حوالي 10% إلى حوالي 100% وزناً من أحادي الهيدرات البلوري في مادة الدواء. في فئة ثالثة من هذا التجسيد، يوجد حوالي 25% إلى حوالي 100% وزناً من أحادي الهيدرات البلوري في مادة الدواء. في فئة رابعة من هذا التجسيد، يوجد حوالي 50% إلى حوالي 100% وزناً من أحادي الهيدرات البلوري في مادة الدواء. في فئة خامسة من هذا التجسيد، يوجد حوالي 75% إلى حوالي 100% وزناً من أحادي الهيدرات البلوري في مادة الدواء. في فئة سادسة من هذا التجسيد، تكون جميع مادة الدواء الملحية ثنائية الهيدروجين فوسفات تقريباً هي أحادي الهيدرات البلوري للاختراع الحالي، أي أن مادة الدواء الملحية ثنائية الهيدروجين فوسفات هي أحادي الهيدرات نقية طورياً تقريباً.

يُظهر ملح ثنائي هيدروجين الفوسفات البلوري لهذا الاختراع مزايا دوائية مقارنةً بالقاعدة الحرة وملح الهيدروكلوريد المُكشوف عنه سابقاً (WO 03/004498) في تحضير دواء صيدلاني يحتوي على المادة الفعالة دوائياً. وعلى وجه الخصوص، يُشكل الاستقرار الكيميائي والفيزيائي

المُعزز لملح ثنائي هيدروجين الفوسفات البلوري أحادي الهيدرات خصائص مفيدة في تحضير أشكال جرعات صيدلانية صلبة تحتوي على المادة الفعالة دوائياً.

إن ملح ثنائي هيدروجين الفوسفات المخترع حالياً، والذي يظهر خصائص مثبطة قوية لـ DP-IV، مفيد بشكل خاص للوقاية من أو علاج مرض السكري من النوع 2 والسمنة وارتفاع ضغط الدم.

يقدم جانب آخر من هذا الاختراع طريقة للوقاية من الحالات السريرية أو علاجها التي تستدعي استخدام مثبط DP-IV. تتضمن هذه الطريقة إعطاء المريض الذي يحتاج إلى هذه الوقاية أو العلاج كمية فعالة وقائياً أو علاجياً من ملح ثنائي هيدروجين الفوسفات ذي الصيغة البنائية I أو أحد هيدرات هذا الملح، وخاصةً أحادي هيدرات هذا الملح البلوري. تشمل هذه الحالات السريرية داء السكري، وخاصةً داء السكري من النوع الثاني، وفرط سكر الدم، ومقاومة الأنسولين، والسمنة.

يوفر الاختراع الحالي أيضاً استخدام ملح ثنائي هيدروجين الفوسفات ذي الصيغة البنائية I أو أحد هيدراته، وخاصةً أحادي الهيدرات البلوري، لتصنيع دواء للوقاية من أو علاج الحالات السريرية التي يكون فيها مثبط DP-IV ضرورياً.

يوفر هذا الاختراع أيضاً تركيبات صيدلانية تحتوي على ملح ثنائي هيدروجين الفوسفات ذي الصيغة البنائية I أو أحد هيدراته، وخاصةً أحادي الهيدرات البلوري، مع واحد أو أكثر من المواد الحاملة أو السواغات المقبولة صيدلانياً. في أحد التجسيّدات، تتكون التركيبة الصيدلانية من كمية فعالة علاجياً من المكون الصيدلاني الفعال ممزوجة بسواغات مقبولة صيدلانياً، حيث تتكون هذه المادة الفعالة من كمية قابلة للكشف من أحادي الهيدرات البلوري وفقاً لهذا الاختراع. في تجسيد ثانٍ، تتكون التركيبة الصيدلانية من كمية فعالة علاجياً من المكون الصيدلاني الفعال ممزوجة بسواغات مقبولة صيدلانياً، حيث تتكون هذه المادة الفعالة من حوالي 5% إلى حوالي 100% وزناً من أحادي الهيدرات البلوري وفقاً لهذا الاختراع. في فئة من هذا التجسيد الثاني، تتكون التركيبة الصيدلانية الفعالة في هذه التركيبات من حوالي 10% إلى حوالي 100% وزناً من أحادي الهيدرات البلوري. في فئة ثانية من هذا النموذج، يتكون المكون الدوائي الفعال في هذه التركيبات من حوالي 25% إلى حوالي 100% وزناً من أحادي الهيدرات البلوري. وفي فئة ثالثة من هذا النموذج، يتكون المكون الدوائي الفعال في هذه التركيبات من حوالي 50% إلى حوالي 100% وزناً من أحادي الهيدرات البلوري. وفي فئة رابعة من هذا النموذج، يتكون المكون الدوائي الفعال في هذه التركيبات من حوالي 75% إلى حوالي 100% وزناً من أحادي الهيدرات البلوري. وفي فئة خامسة من هذا النموذج، يتكون المكون الدوائي الفعال تقريباً من أحادي هيدرات ملح ثنائي هيدروجين الفوسفات البلوري لهذا الاختراع، أي أن المكون الدوائي الفعال هو أحادي هيدرات ملح ثنائي هيدروجين الفوسفات النقي شبه الطور.

تتوفر التركيبات وفقاً لهذا الاختراع بأشكال جرعات موحدة، مثل الأقراص، والحبوب، والكبسولات، والمساحيق، والحبيبات، والمحاليل أو المعلقات المعقمة، والبخاخات المُقاسَة على شكل رذاذ أو سائل، والفطرات، والأمبولات، وأجهزة الحقن الذاتي، والتحاميل. هذه التركيبات مخصصة للإعطاء عن طريق الفم، أو الحقن، أو الأنف، أو تحت اللسان، أو الشرج، أو عن

طريق الاستنشاق أو النفخ. يمكن تحضير التركيبات وفقاً لهذا الاختراع بسهولة باستخدام الطرق المعروفة في هذا المجال، على سبيل المثال، كما هو موضح في مجلة ريميغتون للعلوم الصيدلانية، الطبعة السابعة عشرة، 1995.

يُختار نظام الجرعات وفقاً لعوامل متعددة، منها نوع المريض وفصيلته وعمره ووزنه وجنسه وحالته الصحية، وشدة الحالة المراد علاجها، وطريقة الإعطاء، ووظائف الكلى والكبد. ويستطيع الطبيب أو البيطري أو المعالج الماهر عادةً تحديد ووصف الجرعة الفعالة من الدواء اللازمة للوقاية من الحالة أو مواجهتها أو إيقاف تفاقمها بسهولة.

تتراوح الجرعات الفموية لهذا الاختراع، عند استخدامها للتأثيرات الموضحة، بين حوالي 0.01 ملغ لكل كيلوغرام من وزن الجسم يومياً (ملغ/كغ/يوم) وحوالي 100 ملغ/كغ/يوم، ويفضل أن تتراوح بين 0.01 و10 ملغ/كغ/يوم، والأنسب بين 0.1 و5 ملغ/كغ/يوم. للإعطاء عن طريق الفم، تُقدم التركيبات على شكل أقراص تحتوي على 0.01، 0.05، 0.1، 0.5، 1.0، 2.5، 5.0، 10.0، 15.0، 25.0، 50.0، 100، 200، و500 ملغ من المادة الفعالة، وذلك لتعديل الجرعة حسب الأعراض التي يعاني منها المريض. يحتوي الدواء عادةً على ما بين 0.01 ملغ و500 ملغ من المادة الفعالة، ويفضل أن تتراوح الجرعة بين 1 ملغ و200 ملغ. أما الجرعات المفضلة للحقن الوريدي فتتراوح بين 0.1 و10 ملغ/كغ/دقيقة خلال التسريب الوريدي المستمر. ومن المزايا، أنه يمكن إعطاء الأشكال البلورية لهذا الاختراع بجرعة يومية واحدة، أو تقسيم الجرعة اليومية الإجمالية على جرعات مقسمة مرتين أو ثلاث أو أربع مرات يومياً. علاوة على ذلك، يُمكن إعطاء الأشكال البلورية لهذا الاختراع عن طريق الأنف باستخدام مواد أنفية مناسبة موضعياً، أو عن طريق الجلد، باستخدام أنواع اللصقات الجلدية المعروفة لدى المختصين. ولإعطاء الدواء بنظام توصيل عبر الجلد، سيكون إعطاء الجرعة مستمراً وليس متقطعاً طوال مدة العلاج.

في طرق الاختراع الحالي، يمكن لمُح ثنائي هيدروجين الفوسفات والهيدرات البلورية الموصوفة بالتفصيل هنا أن تشكل المكون الدوائي النشط، ويتم إعطاؤها عادة في خليط مع مخففات أو سواغات أو حاملات صيدلانية مناسبة (يشار إليها بشكل جماعي هنا باسم مواد "حاملة") مختارة بشكل مناسب فيما يتعلق بالشكل المقصود للإعطاء، أي الأقراص الفموية والكبسولات والإكسير والشراب وما شابه ذلك، ومتسقة مع الممارسات الصيدلانية التقليدية.

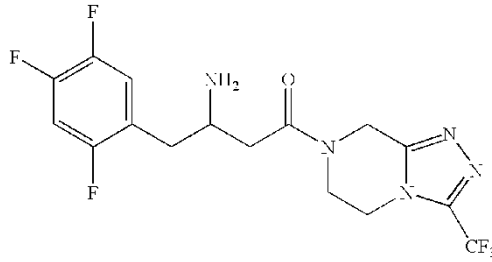
على سبيل المثال، للإعطاء الفموي على شكل أقراص أو كبسولات، يمكن دمج المادة الفعالة مع مادة حاملة فموية غير سامة ومقبولة صيدلانياً وخاملة، مثل اللاكتوز، والنشا، والسكروز، والجلوكوز، وميثيل السليلوز، وستيرات المغنيسيوم، وفوسفات ثنائي الكالسيوم، وكبريتات الكالسيوم، والمانيتول، والسوربيتول، وما شابهها. أما للإعطاء الفموي على شكل سائل، فيمكن دمج المادة الفعالة مع أي مادة حاملة فموية غير سامة ومقبولة صيدلانياً، مثل الإيثانول، والجلسرين، والماء، وما شابهها. علاوة على ذلك، عند الحاجة، يمكن أيضاً إضافة مواد رابطة مناسبة، ومواد تشحيم، وعوامل تفكك، وملونات إلى الخليط. تشمل المواد الرابطة المناسبة النشا، والجيلاتين، والسكريات الطبيعية مثل الجلوكوز أو بيتا لاکتوز، ومحليات الذرة، والصمغ الطبيعي والصناعي مثل الأكاسيا، أو الكثيراء، أو ألجينات الصوديوم، وكاربوكسي ميثيل

السليولوز، وبولي إيثيلين جليكول، والشموع، وما شابهها. تشمل مواد التشحيم المستخدمة في هذه الأشكال الصيدلانية أوليات الصوديوم، وستيرات الصوديوم، وستيرات المغنيسيوم، وبنزوات الصوديوم، وأستات الصوديوم، وكلوريد الصوديوم، وما شابهها. وتشمل المواد المفككة، على سبيل المثال لا الحصر، النشا، وميثيل السليولوز، والأجار، والبنتونيت، وصمغ الزانثان، وما شابهها.

وُجد أن ملح ثنائي هيدروجين الفوسفات ذي الصيغة البنائية I ، وأحادي هيدرات البلورات، يتمتعان بذوبان عالٍ في الماء، مما يجعله مناسبًا بشكل خاص لتحضير تركيبات، وخاصةً التركيبات الأنفية والوريدية، التي تتطلب محاليل مائية مركزة نسبيًا من المادة الفعالة. وقد وُجد أن ذائبية ملح ثنائي هيدروجين الفوسفات البلوري أحادي هيدرات الصيغة I في الماء تبلغ حوالي 72 ملغ/مل.

وفقًا لجوانب أخرى، توفر الاختراع الحالي عملية لإعداد ملح ثنائي هيدروجين الفوسفات بالصيغة I ، وتشتمل هذه العملية على تفاعل 4-أوكسو-3-4- [3-4]-(ثلاثي فلورو ميثيل)-5،6-ثنائي هيدرو [1،2،4] تريازولو [4،3-أ] بيرازين-7-(8H)-1-يل-1- [2،5،4-ثلاثي فلورو ميثيل] بيوتان-2-أمين بالصيغة البنوية IV أدناه:

(IV)



مع ما يعادل تقريبًا واحدًا من حمض الفوسفوريك في ألكانول مناسب من نوع C1 - C5 ، مثل الميثانول، والإيثانول، وكحول الأيزوبروبيل (IPA) ، وكحول الأيزوأميل (IAA) ، أو ألكانول مائي من نوع C1 - C5 . يُجرى التفاعل عند درجة حرارة تتراوح بين حوالي 25 و 80 درجة مئوية. يمكن إضافة محلول حمض الفوسفوريك إلى محلول الأمين، أو يمكن إجراء الإضافة في الاتجاه المعاكس. يُحصل على ملح ثنائي هيدروجين الفوسفات البلوري أحادي الهيدرات عن طريق التبلور من محلول ألكانول مائي من نوع C1 - C5 ملح ثنائي هيدروجين الفوسفات.

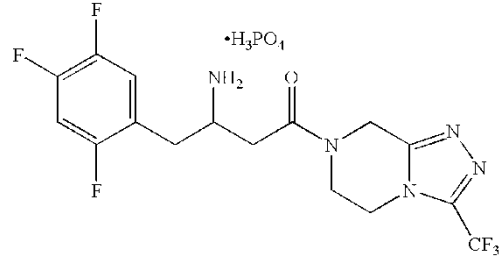
التطبيق الصناعي وطريقة الإستغلال:

[0007] تم تحضير ملح من مثبط ثنائي ببتيديل ببتيديز - أي في (DP-IV) أكثر تحديداً، يعود الاختراع إلى ملح ثنائي هيدروجين الفوسفات من - ٤ - أوكسو - ٤ - ٣ - (ثلاثي فلورو (مثيل) ٥ - ثنائي هيدرو (١٠٢٠٩) ثلاثي أزولو [١٣] بيرازين) مبل ٥٠٤٠٢ - ثلاثي فلورو فنيل بيوتان - ٢ - أمين الذي يكون مثبط قوي من ثنائي ببتيديل ببتيديز - أي في هذا الملح الجديد والهيدريت البلوري منه مفيدان للعلاج والوقاية من أمراض. وحالات مثبط ثنائي ببتيديل ببتيديز أي في المشار له تحديداً مرض السكري نوع 2 والسمنة وارتفاع ضغط الدم بشكل آخر يهتم الاختراع بمكونات صيدلانية تشتمل على ملح ثنائي هيدروجين الفوسفات والهيدريت البلوري منه مفيدة لعلاج مرض السكري نوع ٢ والسمنة وارتفاع ضغط الدم كخطوات لتحضير ملح ثنائي هيدروجين الفوسفات والهيدريت البلوري منه ومكوناتهم الصيدلانية.

الإدعاءات

1. ملح حامض الفسفوريك لمثبط ثنائي ببتيديل ببتيديز IV يتضمن على ملح ثنائي هيدروجين الفوسفات من 4-أوكسو-3-4- (ثلاثي فلورو ميثيل)-5،6-ثنائي هيدرو [1،2،4] تريازولو [4،3-أ] بيرازين-7-8H-يل-1- (2،4،5- ثلاثي فلورو فينيل) بيوتان-2-أمين بالصيغة البنوية: I:

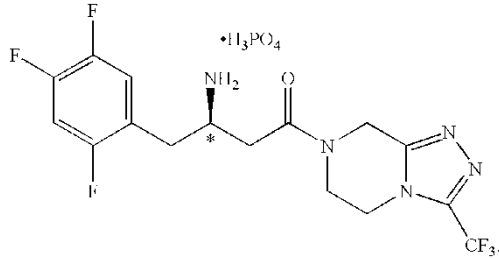
(I)



أو هيدرات منها.

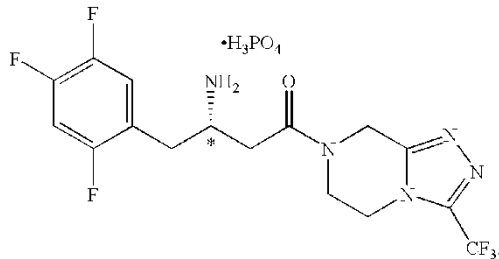
2. الملح وفقاً للإدعاء رقم (1) الصيغة البنوية الثانية التي لها التكوين (R) في المركز الكيرالي المميز بعلامة*

(II)



3. الملح وفقاً للإدعاء رقم (1) الصيغة البنوية III التي لها التكوين (S) في المركز الكيرالي المميز بعلامة*

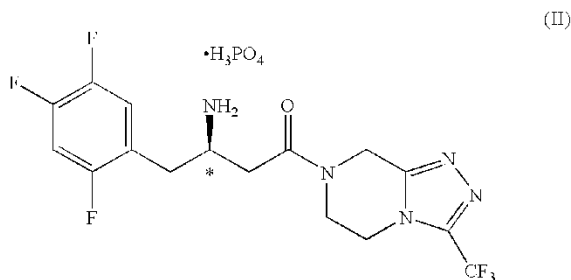
(III)



4. الملح وفقاً للإدعاء رقم (2) حيث إن الملح عبارة عن أحادي الهيدرات بلوري.

5. الملح وفقاً للإدعاء رقم (4) تم الحصول على نطاقات امتصاص مميزة من نمط حيود مسحوق الأشعة السينية عند مسافات طيفية d البالغة 7.42 و 5.48 و 3.96 أنجستروم.
6. الملح وفقاً للإدعاء رقم (5) تم الحصول على نطاقات امتصاص مميزة من نمط حيود مسحوق الأشعة السينية عند مسافات طيفية d البالغة 6.30 و 4.75 و 4.48 أنجستروم.

7. الملح وفقاً للإدعاء رقم (6) تم الحصول على نطاقات امتصاص مميزة من نمط حيود مسحوق الأشعة السينية عند مسافات طيفية d البالغة 5.85 و 5.21 و 3.52 أنجستروم.
 8. الملح وفقاً للإدعاء رقم (4) إن طيف الرنين المغناطيسي النووي CPMAS للكربون 13 في الحالة الصلبة والذي يظهر إشارات عند 169.1 و 120.8 و 46.5 جزء في المليون.
 9. الملح وفقاً للإدعاء رقم (8) تم استخدام طيف الرنين المغناطيسي النووي CPMAS للكربون 13 في الحالة الصلبة والذي يظهر إشارات عند 159.0 و 150.9 و 40.7 جزء في المليون.
 10. الملح وفقاً للإدعاء رقم (4) إن طيف الرنين المغناطيسي النووي للفلور-19 MAS في الحالة الصلبة والذي يظهر إشارات عند -64.5، -114.7، -136.3، و -146.2 جزء في المليون.
 11. الملح وفقاً للإدعاء رقم (10) إن طيف الرنين المغناطيسي النووي للفلور-19 MAS في الحالة الصلبة والذي يظهر إشارات عند -96.5، -104.4، -106.3، و -154.5 جزء في المليون.
 12. تركيبة صيدلانية تحتوي على كمية فعالة علاجياً من الملح وفقاً للمطالبة 2 بالاشتراك مع واحد أو أكثر من الناقلات المقبولة صيدلانياً.
 13. الملح وفقاً للإدعاء رقم (2) تركيبة صيدلانية تحتوي على كمية فعالة علاجياً من الملح بالاشتراك مع واحد أو أكثر من الناقلات المقبولة صيدلانياً.
 14. الملح وفقاً للإدعاء رقم (2) إن طريقة علاج مرض السكري من النوع الثاني تتضمن إعطاء المريض الذي يحتاج إلى مثل هذا العلاج كمية فعالة علاجياً من الملح.
 15. الملح وفقاً للإدعاء رقم (4) إن طريقة علاج مرض السكري من النوع الثاني تتضمن إعطاء المريض الذي يحتاج إلى مثل هذا العلاج كمية فعالة علاجياً من الملح.
 16. الملح وفقاً للإدعاء رقم (2) إن عملية التحضير تتضمن خطوة ملائمة ما يعادل واحد من-3-[4-oxo-4-(2R)-3-بيرازين-1-يل-(8H)-2،4،5-ثلاثي فلورو فينيل]بيوتان-2-أمين في مذيب عضوي أو مذيب عضوي مائي مع ما يعادل واحد تقريباً من حمض الفوسفوريك عند درجة حرارة تتراوح بين حوالي 25-100 درجة مئوية.
 17. الملح وفقاً للإدعاء رقم (16) حيث أن المذيب العضوي المذكور عبارة عن ألكانول خطي أو متفرع من C1 - C5.
 18. الملح وفقاً للإدعاء رقم (16) إن ملح حمض الفوسفوريك ل-3-[4-oxo-4-(2R)-3-بيرازين-1-يل-(8H)-2،4،5-ثلاثي فلورو فينيل]بيوتان-2-أمين المحضر.
 19. الملح وفقاً للإدعاء رقم (4) إن عملية تحضير أحادي الهيدرات البلوري تتضمن الخطوات التالية:
- (أ) تبلور ملح ثنائي هيدروجين الفوسفات ذو الصيغة البنوية: (II)



عند 25 درجة مئوية من خليط من الأيزوبروبانول والماء، بحيث يكون تركيز الماء أعلى من 6.8 بالمائة وزناً؛
(ب) استعادة الطور الصلب الناتج؛ و
(ج) إزالة المذيب منه

الموجز

يتعلق هذا الاختراع بملح ثنائي هيدروجين فوسفات جديد لمثبط ثنائي ببتيداز-DP-IV (IV)، وهو 4-أوكسو-4-[3-4-]-(ثلاثي فلورو ميثيل)-5،6-ثنائي هيدرو [1،2،4]تريازولو4-،-3-ا]بيرازين-7-(8H)يل-1-]2،4،5-ثلاثي فلورو فينيل)بيوتان-2-أمين، وهيدرات بلورية منه، وخاصةً أحادي هيدرات بلورية. يتميز ملح ثنائي هيدروجين الفوسفات وهيدرات البلورية لهذا الاختراع بمزايا في تحضير التركيبات الصيدلانية لـ 4-أوكسو-4-[3-4-]-(ثلاثي فلورو ميثيل)-5،6-ثنائي هيدرو [1،2،4]تريازولو4-،-3-ا]بيرازين-7-(8H)يل-1-]2،4،5-ثلاثي فلورو فينيل)بيوتان-2-أمين، مثل سهولة المعالجة والتداول وتحديد الجرعات. تتميز هذه المركبات، على وجه الخصوص، بثبات فيزيائي وكيميائي مُحسّن، مثل تحمل الإجهاد ودرجات الحرارة والرطوبة العالية، بالإضافة إلى خصائص فيزيائية وكيميائية مُحسّنة، مثل قابلية الذوبان ومعدل الذوبان، مما يجعلها مناسبة بشكل خاص لتصنيع أشكال جرعات صيدلانية متنوعة. ويتعلق الاختراع أيضًا بتركيبات صيدلانية تحتوي على الملح والهيدرات الجديدة، بالإضافة إلى طرق استخدامها كمثبطات لـ DP-IV، وخاصةً للوقاية من أو علاج داء السكري من النوع الثاني والسمنة وارتفاع ضغط الدم.

Abstract

The present invention is concerned with a novel dihydrogenphosphate salt of the dipeptidyl peptidase-IV (DP-IV) inhibitor 4-oxo-4-[3-(trifluoromethyl)-5,6-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7(8H)-yl]-1-(2,4,5-trifluorophenyl)butan-2-amine and crystalline hydrates thereof, in particular a crystalline monohydrate. The dihydrogenphosphate salt and crystalline hydrates of the present invention have advantages in the preparation of pharmaceutical compositions of 4-oxo-4-[3-(trifluoromethyl)-5,6-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7(8H)-yl]-1-(2,4,5-trifluorophenyl)butan-2-amine, such as ease of processing, handling, and dosing. In particular, they exhibit improved physical and chemical stability, such as stability to stress, high temperatures and humidity, as well as improved physicochemical properties, such as solubility and rate of solution, rendering them particularly suitable for the manufacture of various pharmaceutical dosage forms. The invention also concerns pharmaceutical compositions containing the novel salt and hydrates as well as methods for using them as DP-IV inhibitors, in particular for the prevention or treatment of Type 2 diabetes, obesity, and high blood pressure.

الرسوم والاشكال التوضيحية

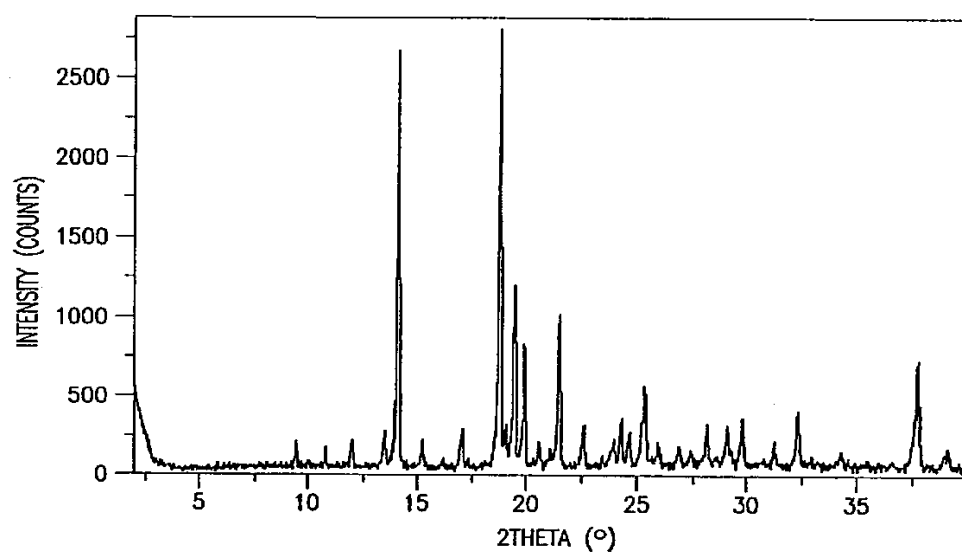


FIG.1

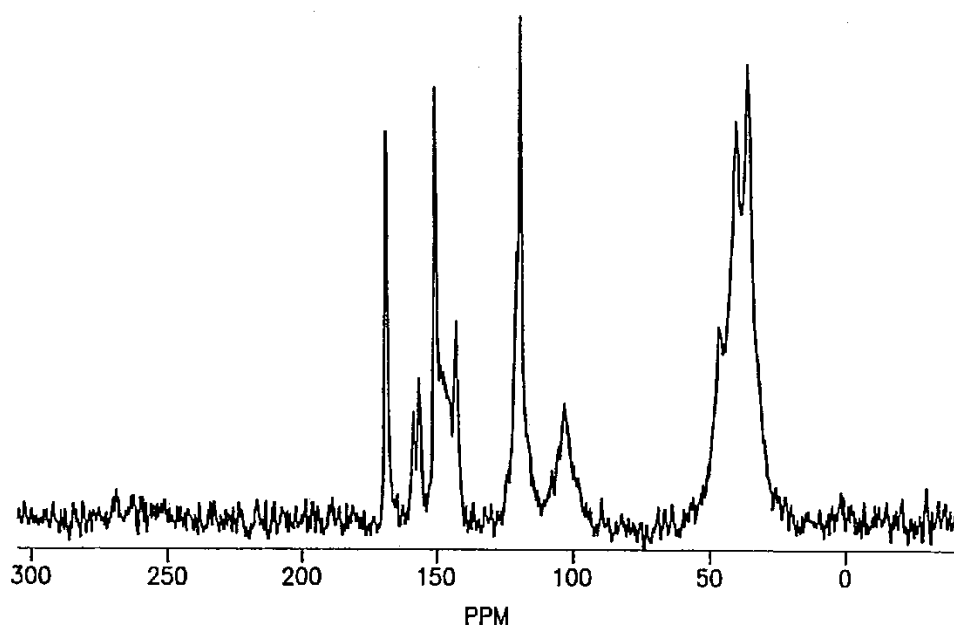


FIG.2

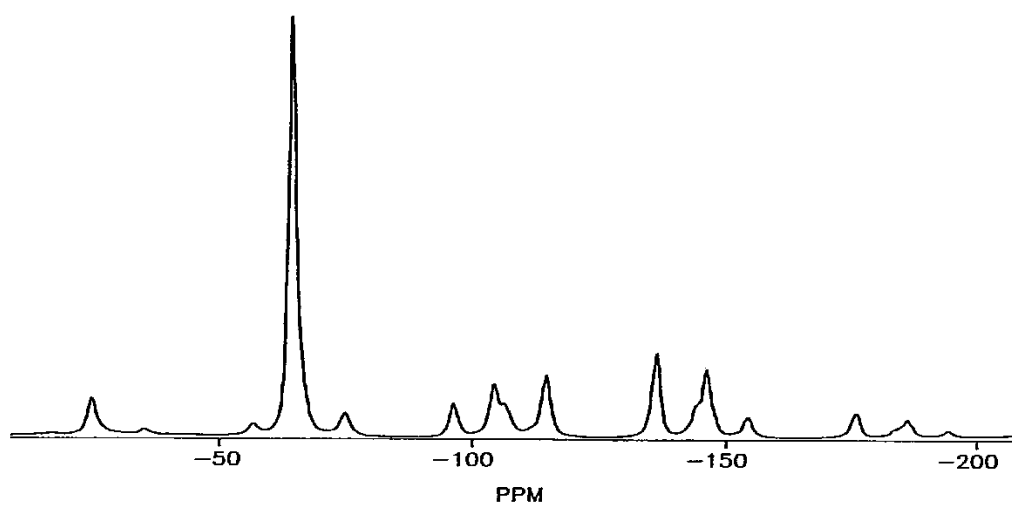


FIG.3

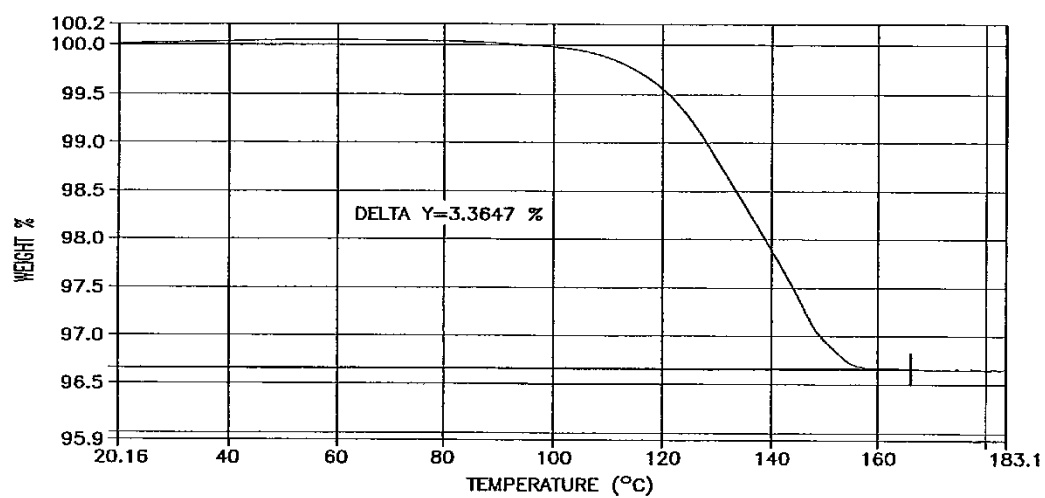


FIG.4

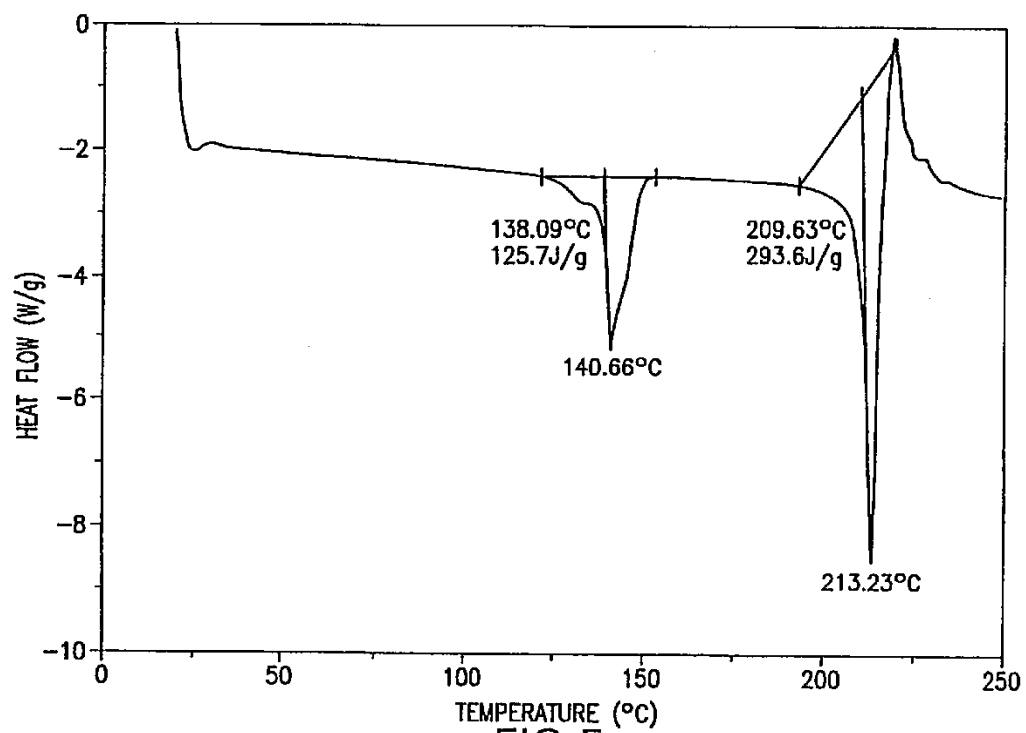


FIG.5

المصادر:

[0008]