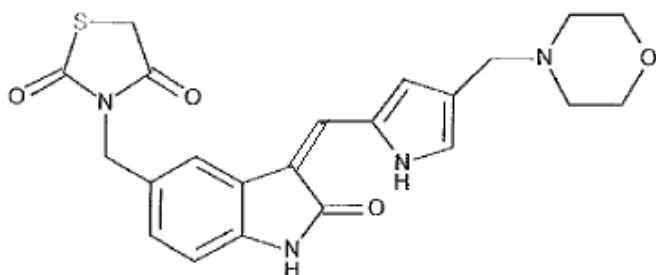


Prezenta invenție se referă la un compus nou – metansulfonatul izomerului Z al 3-[[3-((3Z)-3-[[4-(4-morfolinilmetil)-1H-pirol-2-il]metilen]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)metil]-1,3-tiazolidină-2,4-dionă cu formula:

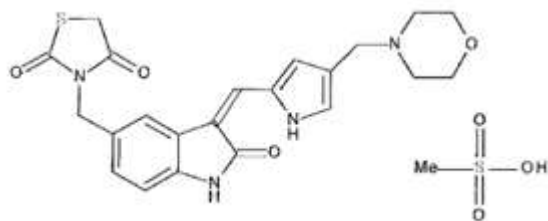


care posedă proprietăți farmacologice în tratamentul maladiilor de cancer. Invenția se referă, de asemenea, la un procedeu de obținere a acestui metansulfonat și la compozițiile farmaceutice respective.

3-[[3-[[4-(4-Morfolinilmetil)-1H-pirol-2-il]metilen]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)metil]-1,3-tiazolidină-2,4-dionă posedă proprietăți farmacologice foarte valoroase în domeniul oncologiei. S-a demonstrat, de fapt, că 3-[[3-[[4-(4-morfolinilmetil)-1H-pirol-2-il]metilen]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)metil]-1,3-tiazolidină-2,4-dionă are capacitatea de a inhiba migrația celulelor canceroase, fapt ce o face îndeosebi utilă în tratamentul cancerelor, și, îndeosebi, al tumorilor metastatice solide. Printre tipurile de cancer prevăzute pentru tratament pot fi menționate, fără a se limita la cancerul de colon, de sân, de ficat, de rinichi, de creier și esofag, melanoame, mieloame, cancerul ovarian, cancerul pulmonar cu celule non-mici, cancerul pulmonar cu celule mici, cancerul de prostată și pancreas, și sarcoame.

Prepararea și utilizarea terapeutică a 3-[[3-[[4-(4-morfolinilmetil)-1H-pirol-2-il]metilen]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)metil]-1,3-tiazolidină-2,4-dionei și a sărurilor sale de adiție cu un acid acceptabil farmaceutic, și îndeosebi a hidroclorurii sale, au fost descrise, de exemplu, în brevetul european [1].

Având în vedere valoarea farmaceutică a acestui compus este important de a putea obține compusul activ cu randamente excelente, o puritate înaltă și reproductibilitate excelentă. S-a stabilit rapid că hidroclorura, care a fost folosită, prezenta probleme de purificare și recristalizare, precum și un randament foarte dificil de optimizat. În plus, au fost observate probleme legate de reproductibilitatea și consistența compusului activ obținut. După numeroase studii de cercetare, a fost posibilă identificarea unei sări noi, care combină diverse avantaje, în special legate de purificare, reproductibilitatea procesului de obținere a ei și de randament, dar și, în mod neașteptat, având avantajul de a îmbunătăți foarte semnificativ solubilitatea compusului activ. Prin urmare, această sare nouă are toate calitățile indispensabile pentru utilizarea ei în calitate de medicament, atât din punct de vedere fizicochimic și farmacocinetic. Astfel, prezenta invenție se referă la o sare nouă al izomerului Z al 3-[[3-[[4-(4-morfolinilmetil)-1H-pirol-2-il]metilen]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)metil]-1,3-tiazolidină-2,4-dionă, în special metansulfonatul de 3-[[3-((3Z)-3-[[4-(4-morfolinilmetil)-1H-pirol-2-il]metilen]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)metil]-1,3-tiazolidină-2,4-dionă cu formula:



Această sare nouă are următoarele avantaje:

- un procedeu de obținere simplu și reproductibil cu un randament excelent;
- solubilitate sporită atât în apă, cât și în solvenții organici, fapt ce permite de a prevedea etapele de purificare cum ar fi limpezirea, pentru a spori puritatea sa.

Invenția se referă, de asemenea, la un procedeu de obținere a metansulfonatului de 3-[[3-((3Z)-3-[[4-(4-morfolinilmetil)-1H-pirol-2-il]metilen]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)metil]-1,3-tiazolidină-2,4-dionă, caracterizat prin aceea că în calitate de material inițial se utilizează 3-[[3-[[4-(4-morfolinilmetil)-1H-pirol-2-il]metilen]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)metil]-1,3-tiazolidină-2,4-dionă, obținută, de exemplu, conform unui procedeu descris în brevetul EP2281822. Diona se dizolvă într-un sistem binar de solvent/apă, apoi se adaugă 1...2 echivalenți molari de acid metansulfonic și amestecul se agită până la precipitarea metansulfonatului.

Solventul va fi, în mod avantajos, un solvent polar, cum ar fi, de exemplu, acetonitril, acetonă, 1,4-dioxan, tetrahidrofuran, N,N-dimetilformamidă, N,N-dimetilacetamidă, dimetilsulfoxid, alcoolii cum ar fi metanol, etanol și izopropanol, apă și, de asemenea, amestecuri apoase/organice de acești solvenți. De preferință, raportul solvent/apă va fi 0/100... 100/0.

O variantă a procedurii conform invenției constă în utilizarea în calitate de material inițial a hidroclorurii de 3-[[3-[[4-(4-morfolinilmetil)-1H-pirol-2-il]metilen]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)metil]-1,3-tiazolidină-2,4-dionă; modul de obținere a acestui compus a fost descris, de exemplu, în brevetul EP 2281822. Hidroclorura se dizolvă

într-un sistem binar de solvent/apă, și pH-ul amestecului este ajustat până la 8 prin adăugarea unei baze. Se înlătură sarea formată prin filtrare. Filtratul se încălzește și apoi se adaugă acid metansulfonic. După aceasta temperatura este readusă lent la temperatura ambiantă, iar metansulfonatul obținut se filtrează. În special, solventul utilizat este un solvent polar, cum ar fi acetonitril, acetonă, 1,4-dioxan, tetrahidrofuran, N,N-dimetilformamidă, N,N-dimetilacetamidă, dimetilsulfoxid sau alcoolii cum ar fi metanol, etanol și izopropanol. De preferință, raportul solvent/apă va fi 70/30 și, în special, 90/10. Acidul metansulfonic este utilizat în exces, în special de la 1 până la 2 echivalenți.

Compusul conform invenției are o stabilitate excelentă în timp, chiar și în condiții de denaturare: la 25°C/60% umiditate relativă, la 25°C/90% umiditate relativă, la 30°C/65% umiditate relativă, la 40°C/75% umiditate relativă, sau la 50°C, compusul cu formula de mai sus rămâne neschimbat după 6 luni.

Invenția se referă, de asemenea, la compoziții farmaceutice, care conțin în calitate de ingredient activ compusul conform invenției, adică izomerul Z, împreună cu unul sau mai mulți excipienți inerti, netoxici, adecvați. Printre compozițiile farmaceutice conform invenției pot fi menționate, în special, cele care sunt adecvate pentru administrare orală, parenterală (intravenoasă sau subcutanată) sau nazală, comprimatele sau drajeurile, granulele, comprimatele sublinguale, capsulele, dropsurile, supozitoarele, cremele, unguentele, gelurile dermice, preparatele injectabile, suspensiile buvabile și gumele de mestecat.

Formele farmaceutice, care conțin compusul cu formula de mai sus, anume izomerul Z, vor fi utilizate în tratamentul cancerelor și, în special, al tumorilor metastatice solide. Printre cancerele prevăzute pentru tratament pot fi menționate, fără a se limita la cancerul de colon, de sân, de ficat, de rinichi, de creier și esofag, melanoame, mieloame, cancerul ovarian, cancerul pulmonar cu celule non-mici, cancerul pulmonar cu celule mici, cancerul de prostată și pancreas, și sarcoamele.

Dozarea utilă poate varia în funcție de natura și severitatea afecțiunii, calea de administrare, precum și vârsta și greutatea pacientului. Dozarea variază între 1 mg și 1 g per zi, în echivalent de bază, în una sau mai multe administrări.

Exemplele de mai jos ilustrează invenția, însă nu o limitează în niciun fel.

Exemplul 1: Metansulfonat de 3-[(3Z)-3-[[4-(4-morfolinilmetil)-1H-pirol-2-il]metilen]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]metil]-1,3-tiazolidin-2,4-dionă

Se introduce 1,26 g de 3-[(3-[[4-(4-morfolinilmetil)-1H-pirol-2-il]metilen]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]metil]-1,3-tiazolidin-2,4-dionă într-un balon de 100 mL. După adăugarea a 20 mL de soluție de acetonitril/apă (90/10), amestecul se încălzește la 70°C. Se prepară o soluție ce conține 2 mL de acid metansulfonic și 50 mL de amestec de acetonitril/apă (90/10). La amestecul de reacție se adaugă 5 mL de soluția rezultată, care devine limpede. Soluția se răcește până la 20°C (0,5°C/min, agitare la 200 rpm). După agitarea timp de o noapte la temperatura ambiantă, produsul din titlu se izolează prin filtrare, și se usucă la 40°C sub vid (10 mbari).

Punctul de topire: 270...274 °C (topire/descompunere)

Produsul din titlu se caracterizează prin difractograma sa pe pulbere, efectuată pe 50 mg de compus din Exemplul 1, plasat între 2 benzi Kapton® sau pe un suport și încărcat într-un difractometru Panalytical Xpert-Pro MPD (anticatod de cupru) în mod de transmisie cu un interval unghiular de 3-55° exprimat în 2θ, un pas de 0,017° și 35,5 s pentru fiecare pas, fapt ce permite identificarea următorilor parametri cristalini:

- parametrii celulei elementare: a = 15,0958(5) Å, b = 18,4586(6) Å, c = 8,8269(2) Å, β = 94,074(1)°, γ = 90°

- grupul spațial: C 1 c 1 (9)

- volumul celulei elementare: V_{celulei elementare} = 2453,37600 Å³

Produsul din titlu a fost, de asemenea, caracterizat prin difracția cu raze X a unui monocristal al compusului din Exemplul 1, efectuată cu un aparat Rigaku XtaLAB, folosind radiația Mo-Ka monocromatică cu grafit. Următorii parametri cristalini au fost observați:

- parametrii celulei elementare: a = 14,995(4) Å, b = 18,302(4) Å, c = 8,850(2) Å, β = 93,528(7)°, γ = 90°

- grupul spațial: C 1 c 1 (9)

- volumul celulei elementare: V_{celulei elementare} = 2424,0 (9) Å³

Diferențele mici observate în parametrii obținuți pe pulbere se datorează temperaturii utilizate pentru obținerea parametrilor cu monocristalul (-100°C), fapt ce cauzează o contradicție de-a lungul axelor a și b.

Produsul din titlu a fost, de asemenea, caracterizat prin difractograma sa cu raze X pe pulbere, prezentată în Figura 1 și măsurată cu ajutorul unui difractometru Panalytical XPert Pro MPD (anticatod de cupru) și exprimat în distanța interplanară d, unghiul Bragg 2 teta (exprimat în ±0,2) și intensitatea relativă (exprimată în procente în raport cu cea mai intensă linie):

2-Teta (°) exp.	d (Å) exp.	Intensitatea (%)
12,8678	6,87420	60,31
15,1323	5,85020	38,36
15,5005	5,71203	100,00
17,7050	5,00549	48,23
18,2579	4,85513	23,89
18,7110	4,73856	25,22
20,1109	4,41177	30,15

21,4617	4,13704	16,97
21,6776	4,09632	15,77
21,8970	4,05576	15,98
22,2971	3,98390	41,52
22,5852	3,93372	38,20
24,5702	3,62023	17,23
25,8231	3,44735	24,17
26,3301	3,38211	83,15

Unghiurile Bragg 2-teta (exprimate în $\pm 0,2$) caracteristice difractogramei de raze X pe pulbere: 12,86; 15,13; 15,50; 17,70; 18,25; 18,71; 20,11; 21,46; 21,67; 21,89; 22,29; 22,58; 24,57; 25,82; 26,33.

Compusul din Exemplul 1 a fost, de asemenea, caracterizat prin diagrama sa DSC, pentru o probă de 5...10 mg încărcată într-un aparat TA Instruments DSC Q1000 și răcită până la 0°C. Proba este apoi încălzită până la 300°C cu o viteză de 10°C/min. Diagrama obținută este prezentată în Figura 2.

Exemplul 2: Puritatea și stabilitatea în condiții de denaturare a metansulfonatului de 3-[[[(3Z)-3-[[4-(4-morfolinilmetil)-1H-pirol-2-il]metilen]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]metil]-1,3-tiazolidin-2,4-dionă

	CLIP (% Exemplul 1)	RX	DSC
t = 0	99,8 %	Fig. 2	Fig. 1
După 6 luni			
25°C/60% umiditate relativă	99,8 %	Difractograma neschimbată	Termograma neschimbată
25°C/90% umiditate relativă	99,8 %	Difractograma neschimbată	Termograma neschimbată
30°C/65% umiditate relativă	99,8 %	Difractograma neschimbată	Termograma neschimbată
40°C/75% umiditate relativă	99,8 %	Difractograma neschimbată	Termograma neschimbată
50°C	99,8 %	Difractograma neschimbată	Termograma neschimbată

Exemplul 3: Solubilitatea metansulfonatului de 3-[[[(3Z)-3-[[4-(4-morfolinilmetil)-1H-pirol-2-il]metilen]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]metil]-1,3-tiazolidin-2,4-dionă

Se agită o soluție, care conține 140 mg de compus, obținut în Exemplu 1 în 7 mL de apă, timp de 24 de ore la temperatura ambiantă. După filtrare, cu ajutorul unui Acrodisc 0,45 μ m GHP, soluția se analizează prin CLIP. Solubilitatea compusului din Exemplul 1 este de 14,7 mg/mL (sau 12,1 mg/mL exprimat în echivalent de bază).

În aceleași condiții, solubilitatea hidroclorurii de 3-[[[(3Z)-3-[[4-(4-morfolinilmetil)-1H-pirol-2-il]metilen]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]metil]-1,3-tiazolidin-2,4-dionă, este de 4,3 mg/mL (sau 4 mg/mL exprimat în echivalent de bază).

Exemplul 4: Cinetica dizolvării, la pH 2 (pH gastric), a metansulfonatului de 3-[[[(3Z)-3-[[4-(4-morfolinilmetil)-1H-pirol-2-il]metilen]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]metil]-1,3-tiazolidin-2,4-dionă

Cinetica dizolvării pe suprafață constantă (sau cinetica dizolvării intrinseci) a produsului din Exemplul 1 a fost determinată la temperatura ambiantă la pH 2 (10 mL de HCl 0,01N) folosind un aparat de dizolvare μ Diss și pastile de 0,075 cm², preparate prin comprimare la 90 bari, timp de 2 minute cu o viteză de agitare de 100 rpm.

Produsul din Exemplul 1 se dizolvă cu cinetica de 23 μ g.s⁻¹.cm⁻² +/- 11 %. Cu titlu comparativ, cinetica dizolvării hidroclorurii corespunzătoare este de 1,6 μ g.s⁻¹.cm⁻². Prin urmare, metansulfonatul se dizolvă de circa 14 ori mai repede decât hidroclorura corespunzătoare.

Exemplul 5: Compoziții farmaceutice

1000 de comprimate, fiecare conținând o doză de 5 mg de metansulfonat de 3- 5 g
[[[(3Z)-3-[[4-(4-morfolinilmetil)-1H-pirol-2-il]metilen]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]metil]-1,3-tiazolidin-2,4-dionă (Exemplul 1)

Amidon de grâu	20 g
Amidon de porumb	20 g
Lactoză	30 g
Stearat de magneziu	2 g
Silice	1 g
Hidroxiopropilceluloză	2 g