

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2004-508367

(P2004-508367A)

(43) 公表日 平成16年3月18日(2004.3.18)

(51) Int.Cl.⁷C07D 417/12
A61K 31/4439
A61P 3/10

F I

C O 7 D 417/12
A 6 1 K 31/4439
A 6 1 P 3/10

テーマコード (参考)

4 C O 6 3
4 C O 8 6

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 37 頁)

(21) 出願番号 特願2002-525138 (P2002-525138)
 (86) (22) 出願日 平成13年9月5日 (2001.9.5)
 (85) 翻訳文提出日 平成15年3月7日 (2003.3.7)
 (86) 国際出願番号 PCT/GB2001/003979
 (87) 国際公開番号 W02002/020517
 (87) 国際公開日 平成14年3月14日 (2002.3.14)
 (31) 優先権主張番号 0021978.2
 (32) 優先日 平成12年9月7日 (2000.9.7)
 (33) 優先権主張国 イギリス (GB)

(71) 出願人 595047190
 スミスクライン ビーチャム パブリック
 リミテッド カンパニー
 SmithKline Beecham
 p. l. c.
 イギリス国 ティダブリュ8 9ジーエス
 , ミドルセックス, プレントフォード, グ
 レート ウェスト ロード 980
 (74) 代理人 100062144
 弁理士 青山 稔
 (74) 代理人 100086405
 弁理士 河宮 治
 (74) 代理人 100081422
 弁理士 田中 光雄

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 チアゾリジンジオン誘導体および抗糖尿病薬としてのその使用

(57) 【要約】

新規な医薬化合物 5 - [4 - [2 - メチル - N - (2 - ピリジル) アミノ) エトキシ] チ
 アゾリジン - 2 , 4 - ジオンフマル酸塩またはその溶媒和物、かかる化合物の調製法、か
 かる化合物を含んでなる医薬組成物および医学におけるかかる化合物の使用。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

化合物 5 - [4 - [2 - (N - メチル - N - (2 - ピリジル) アミノ) エトキシ] ベンジル] チアゾリジン - 2 , 4 - ジオン , フマル酸塩またはその溶媒和物。

【請求項 2】

(i) 実質的に図 1 と一致する赤外線スペクトル ; および

(i i) 実質的に図 2 と一致するラマンスペクトル ; および

(i i i) 実質的に表 1 または図 3 と一致する X 線粉末回析パターン (X R P D) ; および

(i v) 実質的に図 4 と一致する固体 ^{13}C N M R スペクトル

10

を提供することを特徴とする請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3】

(i) 実質的に図 1 と一致する赤外線スペクトル ; および

(i i) 実質的に図 2 と一致するラマンスペクトル ; および

(i i i) 実質的に表 1 または図 3 と一致する X 線粉末回析パターン (X R P D) ; および

(i v) 実質的に図 4 と一致する固体 ^{13}C N M R スペクトル ; および

(v) 1 5 4 ~ 1 5 9 ° C の融点

のうち 2 またはそれ以上を提供することを特徴とする請求項 1 記載の化合物。

【請求項 4】

20

精製形態の請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 5】

固体投与形態の請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 6】

粉碎可能な医薬上許容される形態または粉碎された形態の請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 7】

医薬上許容される形態であって良好な流動特性を有する請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 8】

30

好ましくは適当な溶媒中に分散または溶解した、5 - [4 - [2 - (N - メチル - N - (2 - ピリジル) アミノ) エトキシ] ベンジル] チアゾリジン - 2 , 4 - ジオン (化合物 (I)) またはその塩をフマル酸塩イオンの供給源と反応させ、その後、必要ならば、得られた硝酸塩の溶媒和物を調製し ; 次いで、該硝酸塩またはその溶媒和物を回収することを特徴とする、フマル酸塩またはその溶媒和物の調製法。

【請求項 9】

5 - [4 - [2 - (N - メチル - N - (2 - ピリジル) アミノ) エトキシ] ベンジル] チアゾリジン - 2 , 4 - ジオンフマル酸塩またはその溶媒和物、およびその医薬上許容される担体を含んでなる医薬組成物。

【請求項 10】

40

活性な治療物質として有用な化合物 5 - [4 - [2 - (N - メチル - N - (2 - ピリジル) アミノ) エトキシ] ベンジル] チアゾリジン - 2 , 4 - ジオンフマル酸塩またはその溶媒和物。

【請求項 11】

真性糖尿病、真性糖尿病に付随する病態およびある種のその合併症の治療および／または予防用の医薬の製造のための 5 - [4 - [2 - (N - メチル - N - (2 - ピリジル) アミノ) エトキシ] ベンジル] チアゾリジン - 2 , 4 - ジオンフマル酸塩またはその溶媒和物の使用。

【発明の詳細な説明】

【0001】

50

本発明は、新規な医薬、該医薬の調製法および医学における該医薬の使用に関する。

【0002】

欧州特許出願公開第0,306,228号は、血糖降下および血中脂質降下活性を有するとして開示されたある種のチアゾリジンジオン誘導体に関する。EP0,306,228の実施例30の化合物は、5-[4-[2-(N-メチル-N-(2-ピリジル)アミノ)エトキシ]ベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオン(以後、化合物(I)ともいう)である。

国際特許出願公開第WO94/05659号は、EP0,306,228の化合物のある種の塩を開示する。WO94/05659の好ましい塩はマレイン酸塩である。

【0003】

今回、化合物(I)が、特に安定であり、したがって、大量生産および処理に適する新規なフマル酸塩(以後、フマル酸塩ともいう)を形成することが見出された。該フマル酸塩は、また、高融点を有し、良好な大きな流動特性を有する。したがって、該フマル酸塩は、大規模な医薬加工処理が驚くほど容易であり、特に、大規模な粉砕が容易である。該新規な塩は、効果的、経済的、かつ再現可能な、特に大規模生産に適した方法によって調製することができる。

該新規なフマル酸塩はまた、有用な医薬特性を有し、特に、真性糖尿病、真性糖尿病に付随する病態およびある種のその合併症の治療および/または予防に有用であることが示される。

【0004】

したがって、本発明は、5-[4-[2-(N-メチル-N-(2-ピリジル)アミノ)エトキシ]ベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオンフマル酸塩またはその溶媒和物を提供する。

【0005】

適当には、フマル酸塩は、モル比が1:1の化合物(I)およびフマル酸から形成されたモノフマル酸塩である。

モノフマル酸塩はまた、「混合塩」を提供するために、アルカリ金属またはアンモニウムカチオンのような別の1価の塩形成イオンを含んでもよい。

【0006】

1の好ましい態様において、フマル酸塩は、実質的に図1と一致する赤外線スペクトルを提供する。

1の好ましい態様において、フマル酸塩は、実質的に図2と一致するラマンスペクトルを提供する。

1の好ましい態様において、フマル酸塩は、実質的に表1または図3と一致するX線粉末回析パターン(XRPD)を提供する。

1の好ましい態様において、フマル酸塩は、実質的に図4と一致する固体¹³C NMRスペクトルを提供する。

【0007】

さらなる好ましい態様において、フマル酸塩は、154~159℃の範囲、例えば155~158℃の範囲、例えば157.4℃の融点を提供する。好ましい態様において、本発明は、(i)実質的に図1と一致する赤外線スペクトル；および

(ii)実質的に図2と一致するラマンスペクトル；および

(iii)実質的に表1または図3と一致するX線粉末回析パターン(XRPD)；および

(iv)実質的に図4と一致する固体¹³C NMRスペクトルを提供することを特徴とする5-[4-[2-(N-メチル-N-(2-ピリジル)アミノ)エトキシ]ベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオンフマル酸塩を提供する。

【0008】

本発明は、純粋な形態で単離された、または他の物質と混合されたフマル酸塩またはその溶媒和物を包含する。

10

20

30

40

50

したがって、1の態様において、単離形態のフマル酸塩またはその溶媒和物が提供される。

さらなる態様において、精製形態のフマル酸塩またはその溶媒和物が提供される。

またさらなる態様において、結晶形態のフマル酸塩またはその溶媒和物が提供される。

【0009】

また、本発明は、特に経口投与に適応させた場合、固形状の医薬上許容される形態、例えば、固体投与形態のフマル酸塩またはその溶媒和物を提供する。

さらに、本発明は、医薬上許容される形態、特にバルク形態のフマル酸塩またはその溶媒和物も提供し、かかる形態は特に粉碎可能なものである。したがって、本発明はまた、粉碎された形態のフマル酸塩またはその溶媒和物を提供する。

10

さらに、本発明は、医薬上許容される形態、特にバルク形態のフマル酸塩またはその溶媒和物も提供し、かかる形態は良好な流動特性、特に良好な大きな流動特性を有するものである。

適当な溶媒和物は水和物である。

【0010】

本発明は、また、好ましくは適当な溶媒中に分散または溶解した、5-[4-[2-(N-メチル-N-(2-ピリジル)アミノ)エトキシ]ベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオン(化合物(I))またはその塩をフマル酸塩イオンの供給源と反応させ、その後、必要ならば、得られたフマル酸塩の溶媒和物を調製し；次いで、該フマル酸塩またはその溶媒和物を回収することを特徴とするフマル酸塩またはその溶媒和物の調製法を提供する。

20

適当には、化合物(I)は、特にプロトン化形態において反応に用いられる。適当には、化合物(I)の塩を反応に用いる。

化合物(I)は、好ましくは、プロトン化形態で存在する。

【0011】

適当な反応溶媒は、ニトリル、例えば、アセトニトリル、テトラヒドロフランなどのエーテル、メタノールなどのアルカノール、またはトルエンなどの炭化水素、アセトンなどのケトン、酢酸エチルなどのエステル、またはジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素、または水、または酢酸などの有機酸；またはその混合物である。

【0012】

30

都合のよいことには、フマル酸塩イオンの供給源はフマル酸である。該フマル酸は、好ましくは、固体としてではなく溶液中において加えられる。該フマル酸の適当な溶媒は、水、アセトニトリルなどのニトリル、テトラヒドロフラン、またはメタノールもしくはエタノールなどの低級アルコール、または混合溶媒を包含する。別法では、化合物(I)の塩のためのフマル酸塩イオンの供給源は、フマル酸の塩基性塩、例えば、フマル酸アンモニウム、またはアミンのフマル酸塩、例えば、エチルアミンまたはジエチルアミンによって提供される。

【0013】

化合物(I)の濃度は、好ましくは、2~25%重量/体積、より好ましくは5~20%の範囲である。フマル酸溶液の濃度は、好ましくは、3~20%重量/体積の範囲である。

40

反応は、通常、周囲の温度または高温、例えば、溶媒の還流温度で行われるが、所望の生成物を提供するいずれの好都合な温度を用いてもよい。

フマル酸塩の溶媒和物、例えば、水和物は常法にしたがって調製される。

【0014】

所望の化合物の回収は一般に、適当な溶媒、好都合には反応溶媒から、通常、冷却によって補助して結晶化することを含む。例えば、フマル酸塩は水またはアセトニトリルなどのニトリルまたはテトラヒドロフランまたはその混合液から結晶化されうる。該塩の改善された収率は、いくらかまたは全ての溶媒の蒸発によって、または高温、次いで、所望によりゆっくりとした、制御された冷却での結晶化によって得ることができる。沈殿温度の注意

50

深い制御および種晶を入れることにより、生成物形成の再現性が改善されうる。
結晶化はまた、必須ではないが、フマル酸塩またはその溶媒和物の結晶を種晶として入れることによって開始できる。

【0015】

モノーフマル酸塩がアルカリ金属またはアンモニウムカチオンのような別の一価の塩形成イオンを含む混合塩である場合、該塩は好都合には、モノーフマル酸塩を選択された一価の塩形成イオン、例えば、金属またはアンモニウムイオンと反応させることによって形成される。

化合物(I)は、E P O, 3 0 6, 2 2 8 および W O 9 4 / 0 5 6 5 9 に開示されるような既知の手法によって調製される。E P O, 3 0 6, 2 2 8 および W O 9 4 / 0 5 6 5 9 の該開示は出典明示により本明細書の一部とされる。 10

【0016】

フマル酸は市販の化合物である。

本明細書において使用される場合、「T_{onset}」なる用語は一般に示差走査熱量測定法によって決定され、例えば、Pharmaceutical Thermal Analysis, Techniques and Applications, Ford および Timmins, 1989 において表現されるように、「遷移前のベースラインと遷移の推定される立ちあがり縁との交差点に対応する温度」など、当該分野で一般に理解される意味を有する。

【0017】

本明細書において使用される場合、ある種の化合物に関し、「良好な流動特性」なる用語は適当には、1.5 以下、特に 1.25 以下のハウスナー(Hausner)比を有する化合物によって特徴付けられる。

「ハウスナー比」とは、当該分野で許容される用語である。本明細書で使用される場合、「真性糖尿病に付随する病態の予防」なる用語は、インスリン耐性、耐糖能低下、高インスリン血症および妊娠糖尿病のような病態の治療を包含する。

【0018】

真性糖尿病は、好ましくは、II 型真性糖尿病を意味する。

糖尿病に付随する病態は、高血糖症およびインスリン耐性および肥満を包含する。さらに糖尿病に付随する病態は、高血圧、心臓血管疾患、特にアテローム性動脈硬化症、ある種の摂食障害、特に、神経性無食欲症などの拒食に関連する障害ならびに肥満および食欲不振大食症(anorexia bulimia)などの過食に関連する障害を患った患者における食欲および摂食の調節を包含する。糖尿病に付随する付加的な病態は、多嚢胞性卵巣症候群およびステロイド誘発性インスリン耐性を包含する。 30

本明細書において包含される真性糖尿病に付随する病態の合併症は、腎臓病、特に、糖尿病性ニューロパシー、糸球体腎炎、糸球体硬化症、ネフローゼ症候群、高血圧腎硬化症および末期腎臓病を包含する II 型糖尿病の発症に付随する腎臓病を包含する。

【0019】

上記のように、本発明の化合物は、有用な治療特性を有する。したがって、本発明は活性治療物質として有用なフマル酸塩またはその溶媒和物を提供する。 40

より詳細には、本発明は、真性糖尿病、真性糖尿病に付随する病態およびある種のその合併症の治療および／または予防において有用なフマル酸塩またはその溶媒和物を提供する。

フマル酸塩またはその溶媒和物は、それ自体を投与してもよく、または好ましくは、医薬上許容される担体を含んでなる医薬組成物として投与してもよい。フマル酸塩またはその溶媒和物を処方するための適当な方法は、一般に、上記の公開公報において化合物(I)について開示されたとおりである。

【0020】

したがって、本発明はまた、フマル酸塩またはその溶媒和物およびその医薬上許容される担体を含んでなる医薬組成物を提供する。 50

フマル酸塩またはその溶媒和物は通常、単位投与形態において投与される。

活性化合物は、いずれの適当な経路によっても投与されうるが、通常、経口または非経口経路によって投与される。かかる用途の場合、化合物は通常、医薬担体、希釈剤および／または賦形剤と共に医薬組成物の形態において用いられるであろうが、該組成物の正確な形態は当然その投与様式に依存するであろう。

【0021】

組成物は混合によって調製され、適当には、経口、非経口または局所投与に適応され、それ自体、錠剤、カプセル、経口液体調製物、粉末、顆粒、ロゼンジ、香錠、復元可能な粉末、注射可能および注入可能な溶液または懸濁液、座剤および経皮デバイスの形態であってもよい。一般的な用途により便利なので、経口投与可能な組成物、特に、成形された経口組成物が好ましい。

10

経口投与用錠剤およびカプセルは通常、単位投与量において提供され、結合剤、充填剤、希釈剤、錠剤成形化剤、滑沢剤、崩壊剤、着色料、フレーバーおよび湿潤剤のような慣用的な賦形剤を含有する。錠剤は、当該分野でよく知られた方法にしたがって被覆されていてもよい。

【0022】

使用に適当な充填剤は、セルロース、マンニトール、ラクトースおよび他の同様の物質を包含する。適当な崩壊剤は、デンプン、ポリビニルピロリドンおよびデンプングリコール酸ナトリウムのようなデンプン誘導体を包含する。適当な滑沢剤は、例えば、ステアリン酸マグネシウムを包含する。適当な医薬上許容される湿潤剤は、ラウリル硫酸ナトリウム

20

を包含する。固形経口組成物は、混合、充填、錠剤成形などの慣用的な方法によって調製されうる。大量の充填剤を用いて活性薬剤をその組成物中に分布させるために、反復混合操作を用いてもよい。かかる操作は、もちろん、当該分野で慣用である。

【0023】

経口液体調製物は、例えば、水性または油性懸濁液、溶液、エマルジョン、シロップ、またはエリキシルの形態であってもよく、または使用前に水または他の適当なビヒクルで復元するための乾燥製品として提供され得る。かかる液体調製物は、懸濁化剤、例えば、ソルビトール、シロップ、メチルセルロース、ゼラチン、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ステアリン酸アルミニウムゲルまたは硬化食用脂、乳化剤、例えば、レシチン、モノオレイン酸ソルビタンまたはアラビアゴム；非水性ビヒクル（食用油を包含し得る）、例えば、アーモンド油、分別ココナツ油、グリセリンのエステルのような油性エステル、プロピレングリコール、またはエチルアルコール；保存料、例えば、p-ヒドロキシ安息香酸メチルまたはプロピルあるいはソルビン酸、および所望により、慣用的なフレーバー剤または着色料のような慣用的な添加剤を含有していてもよい。

30

【0024】

非経口投与の場合、本発明の化合物および滅菌ビヒクルを含有する流体単位投与形態が調製される。化合物は、ビヒクルおよび濃度により、懸濁または溶解できる。非経口溶液は、通常、活性化合物をビヒクル中に溶解し、フィルター滅菌した後、適当なバイアルまたはアンプル中に充填し、封をすることによって調製される。有利なことに、局所麻酔薬などの補助剤、保存料および緩衝化剤もまた、ビヒクル中に溶解される。安定性を高めるために、組成物はバイアルに充填後、冷凍し、真空下で水分を除去することができる。

40

【0025】

非経口懸濁液は、活性化合物をビヒクル中に溶解する代わりに懸濁すること、およびエチレンオキシドに曝露することにより滅菌した後、滅菌ビヒクル中に懸濁することを除き、実質的に同じ方法において調製される。有利なことに、活性化合物の均一な分布を容易にするために、界面活性剤または湿潤剤が組成物に含まれる。

【0026】

一般的な慣例として、組成物には通常、関係する医学的処置において使用するための手書きまたは印刷された説明書が添付されるであろう。

50

本明細書で使用される場合、「医薬上許容される」なる用語は、ヒトおよび獣医学的用途の両方のための化合物、組成物および材料を包含する。例えば、「医薬上許容される塩」なる用語は、獣医学上許容される塩を包含する。

本発明はさらに、ヒトまたは非ヒト哺乳動物における真性糖尿病、真性糖尿病に付随する病態およびある種のその合併症の治療および／または予防法であって、その必要のあるヒトまたは非ヒト哺乳動物に有効で非毒性量のフマル酸塩またはその溶媒和物を投与することを特徴とする方法を提供する。

【0027】

組成物は、標準的な参照テキスト、例えば、英国および米国薬局方、Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co.), Martindale The Complete Drug Reference (London, The Pharmaceutical Press) および Harry's Cosmetology (Leonard Hill Books) 10
に開示されるような常法によって処方される。好都合には、活性材料は、上記で定義された医薬組成物として投与されてもよく、これは本発明の特定の態様を形成する。

【0028】

さらなる態様において、本発明は、真性糖尿病、真性糖尿病に付随する病態およびある種のその合併症の治療および／または予防のための医薬の製造のためのフマル酸塩またはその溶媒和物の使用を提供する。

真性糖尿病、真性糖尿病に関連する病態およびある種のその合併症の治療および／または 20
予防において、フマル酸塩またはその溶媒和物は、EP 0, 306, 228、WO 94/05659 または WO 98/55122 に開示されるような適当な投与量で化合物 (I) を提供するような量で服用され得る。

上記の本発明の化合物に関する治療において、有害な毒物学的影響は示されない。

【0029】

下記の実施例は本発明を説明するが、いかなる場合においても本発明を制限するものではない。

実施例

実施例 1

5-[4-[2-(N-メチル-N-(2-ピリジル)アミノ)エトキシ]ベンジル]チ 30
アゾリジン-2, 4-ジオンフマル酸塩

フマル酸 (0.65 g)、アセトニトリル (20 ml) および水 (0.5 ml) の混合物を透明溶液が観察されるまで加熱し、5-[4-[2-(N-メチル-N-(2-ピリジル)アミノ)エトキシ]ベンジル]チアゾリジン-2, 4-ジオン (2.0 g) のアセトニトリル (40 ml) 中攪拌溶液に還流下で加えた。次いで、反応混合物を攪拌しながら 21 °C に冷却した。ろ過して少量の不溶物質を除去した後、ろ液を 21 °C で 72 時間維持した。生成物をろ過によって収集し、アセトニトリル (20 ml) で洗浄し、真空下で乾燥させて 5-[4-[2-(N-メチル-N-(2-ピリジル)アミノ)エトキシ]ベン 40
ジル]チアゾリジン-2, 4-ジオンフマル酸塩を結晶固体として得た (0.83 g)。

¹H-NMR (d₆-DMSO) : 5-[4-[2-(N-メチル-N-(2-ピリジル) 40
)アミノ)エトキシ]ベンジル]チアゾリジン-2, 4-ジオンフマル酸塩 (1:1 塩) と一致する。

【0030】

実施例 2

5-[4-[2-(N-メチル-N-(2-ピリジル)アミノ)エトキシ]ベンジル]チ 30
アゾリジン-2, 4-ジオンフマル酸塩

フマル酸 (7.8 g)、アセトニトリル (50 ml) および水 (40 ml) の混合物を透明溶液が観察されるまで加熱し、5-[4-[2-(N-メチル-N-(2-ピリジル)アミノ)エトキシ]ベンジル]チアゾリジン-2, 4-ジオン (12.0 g) のアセトニトリル (200 ml) 中攪拌溶液に還流下で加えた。反応混合物を還流下で 20 分間攪拌 50

し、次いで、1時間かけて21℃に冷却し、21℃で16時間攪拌した。ろ過によって固体を収集し、アセトニトリル(50ml)で洗浄し、次いで、真空下21℃で5時間乾燥させて、5-[4-[2-(N-メチル-N-(2-ピリジル)アミノ)エトキシ]ベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオンフマル酸塩を白色結晶固体として得た(12.4g)。

【0031】

実施例3

5-[4-[2-(N-メチル-N-(2-ピリジル)アミノ)エトキシ]ベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオンフマル酸塩

フマル酸(26.0g)、アセトニトリル(220ml)および水(200ml)の混合物を透明溶液が観察されるまで加熱し、5-[4-[2-(N-メチル-N-(2-ピリジル)アミノ)エトキシ]ベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオン(40.0g)のアセトニトリル(800ml)中攪拌溶液に加えた。反応混合物を還流下で5分間加熱し、次いで、攪拌しながら21℃に冷却し、該温度で48時間維持した。固体をろ過によって収集し、アセトニトリル(100ml)で洗浄し、真空下21℃で5時間乾燥させて、5-[4-[2-(N-メチル-N-(2-ピリジル)アミノ)エトキシ]ベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオンフマル酸塩を白色結晶固体として得た(34.7g)。

【0032】

実施例4

5-[4-[2-(N-メチル-N-(2-ピリジル)アミノ)エトキシ]ベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオンフマル酸塩

フマル酸(1.3g)のテトラヒドロフラン(20ml)中熱透明溶液を5-[4-[2-(N-メチル-N-(2-ピリジル)アミノ)エトキシ]ベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオン(2.0g)のテトラヒドロフラン(20ml)中透明攪拌溶液に還流下に加えた。結晶化が完了するまで反応混合物を攪拌しながら21℃に冷却した。固体をろ過によって収集し、テトラヒドロフラン(30ml)で洗浄し、次いで、真空下21℃で6.5時間乾燥させて、5-[4-[2-(N-メチル-N-(2-ピリジル)アミノ)エトキシ]ベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオンフマル酸塩を結晶固体として得た(1.31g)。

【0033】

実施例1の生成物について記録された特徴のあるデータ：

生成物のミネラルオイル分散液の赤外吸収スペクトルは、 2 cm^{-1} の分解能にてNicolet 710 FT-IR分光計を用いて得られた(図1)。データは 1 cm^{-1} 間隔でデジタル化された。バンドは、2925、2854、1749、1699、1643、1611、1513、1460、1377、1328、1302、1250、1216、1174、1161、1067、1037、1002、973、928、885、826、767、735、714、653、617、603、557、527、507 cm^{-1} で観察された。

【0034】

固体生成物の赤外線スペクトルは、ユニバーサルATRアクセサリを備え付けたパーキン-エルマースペクトルワン(Perkin-Elmer Spectrum One) FT-IR分光計を用いて記録された。バンドは、2932、2765、1749、1693、1642、1611、1541、1513、1468、1411、1382、1357、1328、1303、1270、1250、1235、1216、1174、1161、1146、1066、1036、1002、972、928、903、884、825、786、766、736、714 cm^{-1} で観察された。

【0035】

生成物のラマンスペクトル(図2)は、パーキン-エルマー2000R FT-ラマン分光計を用いて、400mWの出力を用いるNd:YAGレーザー(1064nm)由来の励起で 4 cm^{-1} 分解能にて、ガラスバイアル中の試料を用いて記録された。バンドは、

3 0 9 9、3 0 5 5、2 9 6 5、2 9 1 7、1 7 4 7、1 7 0 7、1 6 4 5、1 6 1 3、
1 5 8 5、1 5 4 7、1 4 3 8、1 3 8 2、1 3 2 7、1 3 0 5、1 2 7 8、1 2 5 7、
1 2 1 1、1 1 6 9、1 0 3 6、9 8 5、9 3 4、9 0 2、8 2 6、7 7 9、7 4 2、6
6 4、6 3 9、6 1 7、6 0 4、5 0 4、4 7 2、4 4 1、4 2 3、4 0 1、3 4 6、2
8 7 cm^{-1} で観察された。

【0036】

生成物のX線粉末回析パターン（図3）は、下記の捕捉条件を用いて記録された。チューブアノード：Cu、発生器電圧：40 kV、発生器電流：40 mA、開始角：2.0° 2θ、最終角：35.0° 2θ、ステップサイズ：0.02° 2θ、ステップあたりの時間：2.5秒。特徴的なXRPD角および相対強度を表1に記録する。

10

【0037】

【表1】

角度	相対強度
2-シータ °	%
10.1	2.8
11.3	16.3
12.1	12.4
13.0	10
14.6	2.7
16.0	3.7
16.5	65.5
16.8	15.9
17.5	100
17.8	12.8
18.1	10.4
18.8	13
19.0	31.8
19.4	8.8
20.2	23.1
21.5	93.6
22.3	59.7
22.6	58.8
22.8	30.8
23.6	50.2
24.0	11.4

10

20

30

40

24.5	5.9
25.1	35.1
25.4	20.1
25.8	21.9
26.2	33
26.5	58.9
27.1	61.3
28.2	17.5
28.6	26.2
29.0	16
29.3	17.1
29.6	24.4
30.4	7.4
31.3	11
31.8	27
32.1	14
33.2	20.2
33.6	14
34.6	8.4

10

20

30

40

50

【0038】

生成物の固体NMRスペクトル（図4）は、90.55MHzで作動するBruker AMX360機器で記録された。固体をKel-Fキャップを備え付けた4mmジルコニアMASローターに入れ、約10kHzでローターを回転させた。¹³C MASスペクトルは、Hartmann-Hahn整合プロトン由来の交差分極（CP接触時間3ミリ秒、繰り返し時間15秒）によって捕捉され、プロトンは2パルス相変調（two-pulse phase modulated; TPPM）混成シーケンスを用いる捕捉の間にデカップリングされた。化学シフトは、TMSに相対的な176.4ppmのグリシンのカルボキシレートシグナルを外部基準とし、40.7、52.9、55.5、66.0、110.9、116.7、131.1、132.4、138.5、140.3、144.3、150.6、157.7、168.9、173.4、175.8ppmで観察された。

【0039】

実施例3の生成物に関して記録されたフマル酸塩の特性

フマル酸塩の固体安定性

約1.0gの材料をガラス瓶中、a) 40℃／75%相対湿度（RH）、開いた状態、1ヶ月間およびb) 50℃、閉じた状態、1ヶ月間保管することによって、薬剤物質の固体

安定性を決定した。両ケースにおいて最終的な含量および分解産物について、該材料をHPLCによってアッセイした。

a) 40℃/75%RH：有意な分解は観察されなかった（HPLCアッセイ最初の100%）。

b) 50℃：有意な分解は観察されなかった（HPLCアッセイ最初の99%）。

【0040】

フマル酸塩の流動特性

フマル酸塩のかさ密度およびタップかさ密度の間の比率（ハウスナー比）を、標準的な方法（"Pharmaceutics—The Science of Dosage Form Design", 編者M. Aulton, 1988, Churchill Livingstone発行）を用いて決定した。 10

ハウスナー比：1.0

【0041】

フマル酸塩の融点

フマル酸塩の融点は、Buchi 545融点器機を用いて、米国薬局方、USP 23, 1995, <741> "Melting range or temperature, Procedure for Class Ia"に記載の方法にしたがって決定された。

融点：157.4℃

【0042】

フマル酸塩のT_{onset}

薬剤物質のT_{onset}は、パーキン-エルマーDSC 7装置を用いる示差走査熱量測定によって決定された。

T_{onset}（10℃/分、閉じたパン）：156℃

【図面の簡単な説明】

【図1】フマル酸塩の赤外線スペクトルを示す。

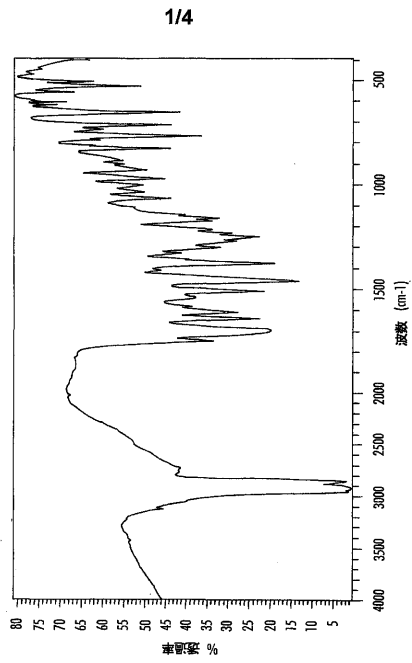
【図2】フマル酸塩のラマンスペクトルを示す。

【図3】フマル酸塩のX線粉末回析パターンを示す。

【図4】フマル酸塩の固体¹³C NMRスペクトルを示す。

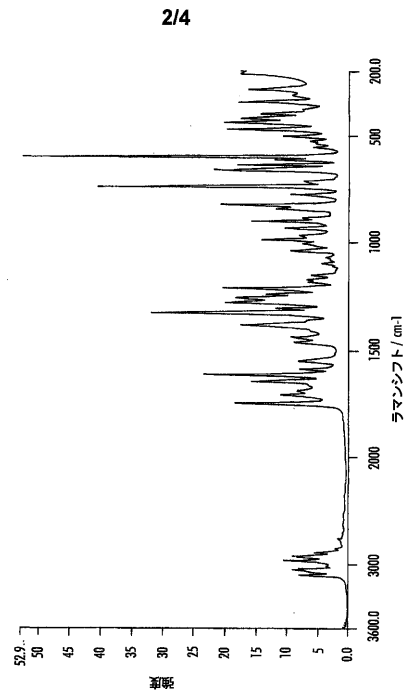
【図 1】

Fig.1 フマル酸塩の赤外線スペクトル



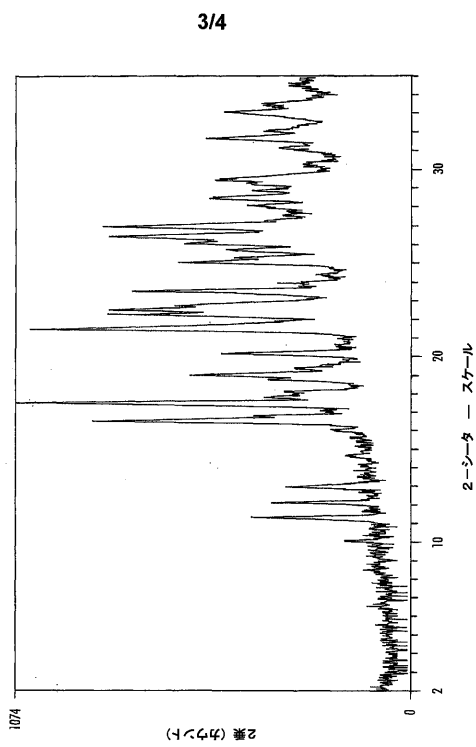
【図 2】

Fig. 2 フマル酸塩のラマンスペクトル

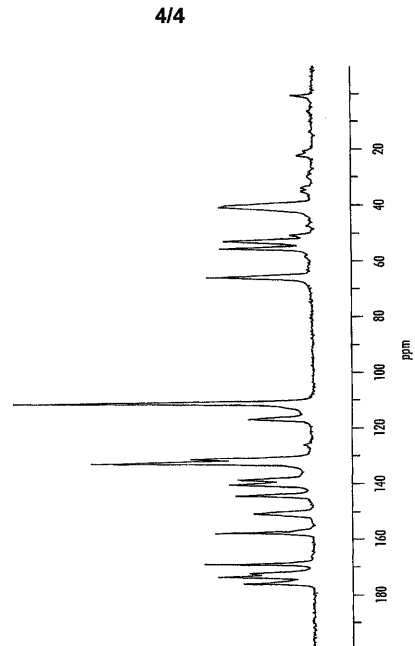


【図 3】

Fig. 3 フマル酸塩のX線粉末回折図



【図 4】

Fig. 4 フマル酸塩の固体 ¹³C NMRスペクトル

【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
14 March 2002 (14.03.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/20517 A1

- (51) International Patent Classification: C07D 417/12, A61K 31/4439, A61P 3/10
- (74) Agent: RUTTER, Keith; Corporate Intellectual Property (CN9.25.1), SmithKline Beecham, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS (GB).
- (21) International Application Number: PCT/GB01/03979
- (81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (22) International Filing Date: 5 September 2001 (05.09.2001)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 0021978.2 7 September 2000 (07.09.2000) GB
- (84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (71) Applicant (for all designated States except US): SMITHKLINE BEECHAM PLC, (GB/GB); New Horizons Court, Brentford, Middlesex TW8 9EP (GB).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): CRAIG, Andrew, Simon (GB/GB); GlaxoSmithKline Pharmaceuticals, Old Powder Mills, Near Leigh, Tonbridge, Kent TN11 9AN (GB). HO, Tim, Chien, Ting (GB/GB); GlaxoSmithKline Pharmaceuticals, Old Powder Mills, Near Leigh, Tonbridge, Kent TN11 9AN (GB).
- Published:
— with international search report
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.



WO 02/20517 A1

(54) Title: A THIAZOLIDINEDIONE DERIVATIVE AND ITS USE AS ANTIDIABETIC

(57) Abstract: A novel pharmaceutical compound 5-[4-[2-methyl-N-(2-pyridyl)amino]ethoxy]thiazolidine-2,4-dione fumarate or a solvate thereof, a process for preparing such a compound, a pharmaceutical composition comprising such a compound and the use of such a compound in medicine.

WO 02/20517

PCT/GB01/03979

A THIAZOLIDINEDIONE DERIVATIVE AND ITS USE AS ANTIDIABETIC

This invention relates to a novel pharmaceutical, to a process for the preparation of the pharmaceutical and to the use of the pharmaceutical in medicine.

European Patent Application, Publication Number 0,306,228 relates to certain thiazolidinedione derivatives disclosed as having hypoglycaemic and hypolipidaemic activity. The compound of example 30 of EP 0,306,228 is 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidine-2,4-dione (hereinafter also referred to as "Compound (I)").

International Patent Application, Publication Number WO94/05659 discloses certain salts of the compounds of EP 0,306,228. The preferred salt of WO94/05659 is the maleic acid salt.

It has now been discovered that Compound (I) forms a novel fumarate salt (hereinafter also referred to as the "Fumarate") that is particularly stable and hence is suitable for bulk preparation and handling. .. The Fumarate also has a high melting point and possesses good bulk flow properties. The Fumarate is therefore surprisingly amenable to large scale pharmaceutical processing and especially to large scale milling.

The novel salt can be prepared by an efficient, economic and reproducible process particularly suited to large-scale preparation.

The novel Fumarate also has useful pharmaceutical properties and in particular it is indicated to be useful for the treatment and/or prophylaxis of diabetes mellitus, conditions associated with diabetes mellitus and certain complications thereof.

Accordingly, the present invention provides 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidine-2,4-dione fumarate salt or a solvate thereof.

Suitably, the Fumarate is a mono-Fumarate salt as formed from a 1:1 molar ratio of Compound (I) and fumaric acid.

Mono Fumarate salts also optionally comprise another monovalent salting ion such as an alkali metal or ammonium cation, to provide a "mixed salt"

In one favoured aspect, the Fumarate provides an infrared spectrum substantially in accordance with Figure 1.

WO 02/20517

PCT/GB01/03979

In one favoured aspect, the Fumarate provides a Raman spectrum substantially in accordance with Figure 2.

In one favoured aspect, the Fumarate provides an X-Ray powder diffraction pattern (XRPD) substantially in accordance with Table 1 or Figure 3.

In one favoured aspect, the Fumarate provides a solid state ^{13}C NMR spectrum substantially in accordance with Figure 4.

In a further favoured aspect, the Fumarate provides a melting point in the range of from 154 to 159 °C, such as 155 to 158 °C, for example 157.4 °C. In a preferred aspect, the invention provides 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidine-2,4-dione fumarate salt, characterised in that it provides:

- (i) an infrared spectrum substantially in accordance with Figure 1; and
- (ii) a Raman spectrum substantially in accordance with Figure 2; and
- (iii) an X-Ray powder diffraction pattern (XRPD) substantially in accordance with Table 1 or Figure 3; and
- (iv) a solid state ^{13}C NMR spectrum substantially in accordance with Figure 4.

The present invention encompasses the Fumarate or a solvate thereof isolated in pure form or when admixed with other materials.

Thus in one aspect there is provided the Fumarate or a solvate thereof in isolated form.

In a further aspect there is provided the Fumarate or solvate thereof in a purified form.

In yet a further aspect there is provided the Fumarate or solvate thereof in crystalline form.

Also, the invention provides the Fumarate or solvate thereof in a solid pharmaceutically acceptable form, such as a solid dosage form, especially when adapted for oral administration.

Moreover, the invention also provides the Fumarate or solvate thereof in a pharmaceutically acceptable form, especially in bulk form, such form being particularly capable of being milled. The invention therefore also provides the Fumarate or solvate thereof in a milled form.

Furthermore, the invention provides the Fumarate or solvate thereof in a pharmaceutically acceptable form, especially in bulk form, such form having good flow properties, especially good bulk flow properties

A suitable solvate is a hydrate.

The invention also provides a process for preparing the Fumarate or a solvate thereof, characterised in that 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidine-2,4-dione (Compound (I)) or a salt thereof, preferably dispersed or dissolved in a suitable solvent, is reacted with a source of fumarate ion and thereafter, if required, a solvate of the resulting Fumarate is prepared; and the Fumarate or a solvate thereof is recovered.

Suitably, Compound (I) is used in the reaction, especially in a protonated form. Suitably, a salt of Compound (I) is used in the reaction.

Compound (I) is preferably present in a protonated form.

A suitable reaction solvent is a nitrile for example acetonitrile, an ether such as tetrahydrofuran, an alkanol such as methanol, or a hydrocarbon, such as toluene, a ketone, such as acetone, an ester, such as ethyl acetate, or a halogenated hydrocarbon such as dichloromethane, or water, or an organic acid such as acetic acid; or a mixture thereof.

Conveniently, the source of fumarate ion is fumaric acid. The fumaric acid is preferably added in solution but can be added as a solid. Suitable solvents for the fumaric acid include, water, a nitrile such as acetonitrile, tetrahydrofuran, or a lower alcohol such as methanol or ethanol, or a mixture of solvents. An alternative source of fumarate ion for a salt of Compound (I) is provided by a base salt of fumaric acid for example ammonium fumarate, or the fumaric acid salt of an amine, for example ethylamine or diethylamine.

The concentration of Compound (I) is preferably in the range 2 to 25% weight/volume, more preferably in the range 5 to 20%. The concentration of fumaric acid solutions are preferably in the range of 3 to 20% weight/volume.

The reaction is usually carried out at ambient temperature or at an elevated temperature, for example at the reflux temperature of the solvent, although any convenient temperature that provides the required product may be employed.

Solvates, such as hydrates, of the Fumarate are prepared according to conventional procedures.

Recovery of the required compound generally comprises crystallisation from an appropriate solvent, conveniently the reaction solvent, usually assisted by cooling. For example, the Fumarate may be crystallised from water or a nitrile such as acetonitrile or tetrahydrofuran or a mixture thereof. An improved yield of the salt can be obtained by evaporation of some or all of the solvent or by

crystallisation at elevated temperature followed by controlled cooling, optionally in stages. Careful control of precipitation temperature and seeding may be used to improve the reproducibility of the product form.

Crystallisation can also be initiated by seeding with crystals of the Fumarate or a solvate thereof but this is not essential.

When the mono-Fumarate salt is a mixed salt comprising another monovalent salting ion, such as an alkali metal or ammonium cation, the said salt is conveniently formed by reacting the mono-Fumarate with a solution of the chosen monovalent salting ion, for example a metal or ammonium ion.

Compound (I) is prepared according to known procedures, such as those disclosed in EP 0,306,228 and WO94/05659. The disclosures of EP 0,306,228 and WO94/05659 are incorporated herein by reference.

Fumaric acid is a commercially available compound.

When used herein the term " T_{Onset} " is generally determined by Differential Scanning Calorimetry and has a meaning generally understood in the art, as for example expressed in 'Pharmaceutical Thermal Analysis, Techniques and Applications', Ford and Timmins, 1989 as "The temperature corresponding to the intersection of the pre-transition baseline with the extrapolated leading edge of the transition".

When used herein in respect of certain compounds the term "good flow properties" is suitably characterised by the said compound having a Hausner ratio of less than or equal to 1.5, especially of less than or equal to 1.25.

"Hausner ratio" is an art accepted term. When used herein the term 'prophylaxis of conditions associated with diabetes mellitus' includes the treatment of conditions such as insulin resistance, impaired glucose tolerance, hyperinsulinaemia and gestational diabetes.

Diabetes mellitus preferably means Type II diabetes mellitus.

Conditions associated with diabetes include hyperglycaemia and insulin resistance and obesity. Further conditions associated with diabetes include hypertension, cardiovascular disease, especially atherosclerosis, certain eating disorders, in particular the regulation of appetite and food intake in subjects suffering from disorders associated with under-eating, such as anorexia nervosa, and disorders associated with over-eating, such as obesity and anorexia bulimia. Additional conditions associated with diabetes include polycystic ovarian syndrome and steroid induced insulin resistance.

WO 02/20517

PCT/GB01/03979

The complications of conditions associated with diabetes mellitus encompassed herein includes renal disease, especially renal disease associated with the development of Type II diabetes including diabetic nephropathy, glomerulonephritis, glomerular sclerosis, nephrotic syndrome, hypertensive nephrosclerosis and end stage renal disease.

As mentioned above the compound of the invention has useful therapeutic properties: The present invention accordingly provides the Fumarate or a solvate thereof for use as an active therapeutic substance.

More particularly, the present invention provides the Fumarate or a solvate thereof for use in the treatment and/or prophylaxis of diabetes mellitus, conditions associated with diabetes mellitus and certain complications thereof.

The Fumarate or a solvate thereof may be administered per se or, preferably, as a pharmaceutical composition also comprising a pharmaceutically acceptable carrier. Suitable methods for formulating the Fumarate or a solvate thereof are generally those disclosed for Compound (I) in the above mentioned publications.

Accordingly, the present invention also provides a pharmaceutical composition comprising the Fumarate or a solvate thereof and a pharmaceutically acceptable carrier therefor.

The Fumarate or a solvate thereof is normally administered in unit dosage form.

The active compound may be administered by any suitable route but usually by the oral or parenteral routes. For such use, the compound will normally be employed in the form of a pharmaceutical composition in association with a pharmaceutical carrier, diluent and/or excipient, although the exact form of the composition will naturally depend on the mode of administration.

Compositions are prepared by admixture and are suitably adapted for oral, parenteral or topical administration, and as such may be in the form of tablets, capsules, oral liquid preparations, powders, granules, lozenges, pastilles, reconstitutable powders, injectable and infusible solutions or suspensions, suppositories and transdermal devices. Orally administrable compositions are preferred, in particular shaped oral compositions, since they are more convenient for general use.

Tablets and capsules for oral administration are usually presented in a unit dose, and contain conventional excipients such as binding agents, fillers, diluents,

tableting agents, lubricants, disintegrants, colourants, flavourings, and wetting agents. The tablets may be coated according to well known methods in the art.

Suitable fillers for use include cellulose, mannitol, lactose and other similar agents. Suitable disintegrants include starch, polyvinylpyrrolidone and starch derivatives such as sodium starch glycollate. Suitable lubricants include, for example, magnesium stearate. Suitable pharmaceutically acceptable wetting agents include sodium lauryl sulphate.

Solid oral compositions may be prepared by conventional methods of blending, filling, tableting or the like. Repeated blending operations may be used to distribute the active agent throughout those compositions employing large quantities of fillers. Such operations are, of course, conventional in the art.

Oral liquid preparations may be in the form of, for example, aqueous or oily suspensions, solutions, emulsions, syrups, or elixirs, or may be presented as a dry product for reconstitution with water or other suitable vehicle before use. Such liquid preparations may contain conventional additives such as suspending agents, for example sorbitol, syrup, methyl cellulose, gelatin, hydroxyethylcellulose, carboxymethyl cellulose, aluminium stearate gel or hydrogenated edible fats, emulsifying agents, for example lecithin, sorbitan monooleate, or acacia; non-aqueous vehicles (which may include edible oils), for example, almond oil, fractionated coconut oil, oily esters such as esters of glycerine, propylene glycol, or ethyl alcohol; preservatives, for example methyl or propyl *p*-hydroxybenzoate or sorbic acid, and if desired conventional flavouring or colouring agents.

For parenteral administration, fluid unit dose forms are prepared containing a compound of the present invention and a sterile vehicle. The compound, depending on the vehicle and the concentration, can be either suspended or dissolved. Parenteral solutions are normally prepared by dissolving the active compound in a vehicle and filter sterilising before filling into a suitable vial or ampoule and sealing. Advantageously, adjuvants such as a local anaesthetic, preservatives and buffering agents are also dissolved in the vehicle. To enhance the stability, the composition can be frozen after filling into the vial and the water removed under vacuum.

Parenteral suspensions are prepared in substantially the same manner except that the active compound is suspended in the vehicle instead of being dissolved and sterilised by exposure to ethylene oxide before suspending in the

WO 02/20517

PCT/GB01/03979

sterile vehicle. Advantageously, a surfactant or wetting agent is included in the composition to facilitate uniform distribution of the active compound.

As is common practice, the compositions will usually be accompanied by written or printed directions for use in the medical treatment concerned.

As used herein the term 'pharmaceutically acceptable' embraces compounds, compositions and ingredients for both human and veterinary use: for example the term 'pharmaceutically acceptable salt' embraces a veterinarily acceptable salt.

The present invention further provides a method for the treatment and/or prophylaxis of diabetes mellitus, conditions associated with diabetes mellitus and certain complications thereof, in a human or non-human mammal which comprises administering an effective, non-toxic, amount of Fumarate or a solvate thereof to a human or non-human mammal in need thereof.

The compositions are formulated according to conventional methods, such as those disclosed in standard reference texts, for example the British and US Pharmacopoeias, Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co.), Martindale The Complete Drug Reference (London, The Pharmaceutical Press) and Harry's Cosmetology (Leonard Hill Books). Conveniently, the active ingredient may be administered as a pharmaceutical composition hereinbefore defined, and this forms a particular aspect of the present invention.

In a further aspect the present invention provides the use of Fumarate or a solvate thereof for the manufacture of a medicament for the treatment and/or prophylaxis of diabetes mellitus, conditions associated with diabetes mellitus and certain complications thereof.

In the treatment and/or prophylaxis of diabetes mellitus, conditions associated with diabetes mellitus and certain complications thereof the Fumarate or a solvate thereof may be taken in amounts so as to provide Compound (I) in suitable doses, such as those disclosed in EP 0,306,228, WO94/05659 or WO98/55122.

No adverse toxicological effects are indicated in the above mentioned treatments for the compounds of the invention.

The following examples illustrate the invention but do not limit it in any way.

EXAMPLES

Example 1 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidine-2,4-dione fumarate

A mixture of fumaric acid (0.65 g), acetonitrile (20 ml) and water (0.5 ml) was heated until a clear solution was observed, and was added to a stirred solution of 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidine-2,4-dione (2.0 g) in acetonitrile (40 ml) at reflux. The reaction mixture was then cooled to 21°C with stirring. After filtration to remove a small amount of insoluble material the filtrate was maintained at 21°C for 72 hours. The product was collected by filtration, washed with acetonitrile (20 ml) and dried under vacuum to afford 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidine-2,4-dione fumarate (0.83 g) as a crystalline solid.

¹H-NMR (d₆-DMSO): consistent with a 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidine-2,4-dione fumarate (1:1 salt)

Example 2 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidine-2,4-dione fumarate

A mixture of fumaric acid (7.8 g), acetonitrile (50 ml) and water (40 ml) was heated until a clear solution was observed, and was added to a stirred solution of 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidine-2,4-dione (12.0 g) in acetonitrile (200 ml) at reflux. The reaction mixture was stirred at reflux for 20 minutes, then cooled to 21°C over 1 hour and stirred for 16 hours at 21°C. The solid was collected by filtration, washed with acetonitrile (50 ml) then dried at 21°C under vacuum for 5 hours to afford 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidine-2,4-dione fumarate (12.4 g) as a white crystalline solid.

Example 3 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidine-2,4-dione fumarate

A mixture of fumaric acid (26.0 g), acetonitrile (220 ml) and water (200 ml) was heated until a clear solution was observed, and was added to a stirred solution of 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidine-2,4-dione (40.0 g) in acetonitrile (800 ml). The reaction mixture was heated at reflux for 5 minutes, then cooled to 21°C with stirring and maintained at this temperature for 48 hours. The solid was collected by filtration, washed with acetonitrile (100 ml) then dried under vacuum at 21°C for 5 hours to afford 5-[4-

WO 02/20517

PCT/GB01/03979

[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidine-2,4-dione fumarate (34.7 g) as a white crystalline solid.

Example 4 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidine-2,4-dione fumarate

A hot clear solution of fumaric acid (1.3 g) in tetrahydrofuran (20 ml) was added to a clear stirring solution of 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidine-2,4-dione (2.0 g) in tetrahydrofuran (20 ml) at reflux. The reaction mixture was cooled to 21°C with stirring until crystallisation was complete. The solid was collected by filtration, washed with tetrahydrofuran (30 ml) then dried under vacuum for 6.5 hours at 21°C to give 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidine-2,4-dione fumarate as a crystalline solid (1.31 g).

Characterising data recorded for the product of Example 1:

The infrared absorption spectrum of a mineral oil dispersion of the product was obtained using a Nicolet 710 FT-IR spectrometer at 2 cm⁻¹ resolution (Figure 1). Data were digitised at 1 cm⁻¹ intervals. Bands were observed at: 2925, 2854, 1749, 1699, 1643, 1611, 1513, 1460, 1377, 1328, 1302, 1250, 1216, 1174, 1161, 1067, 1037, 1002, 973, 928, 885, 826, 767, 735, 714, 653, 617, 603, 557, 527, 507 cm⁻¹.

The infrared spectrum of the solid product was recorded using a Perkin-Elmer Spectrum One FT-IR spectrometer fitted with a universal ATR accessory. Bands were observed at: 2932, 2765, 1749, 1693, 1642, 1611, 1541, 1513, 1468, 1411, 1382, 1357, 1328, 1303, 1270, 1250, 1235, 1216, 1174, 1161, 1146, 1066, 1036, 1002, 972, 928, 903, 884, 825, 786, 766, 736, 714 cm⁻¹.

The Raman spectrum of the product (Figure 2) was recorded with the sample in a glass vial using a Perkin-Elmer 2000R FT-Raman spectrometer, at 4 cm⁻¹ resolution with excitation from a Nd:YAG laser (1064 nm) with a power output of 400mW. Bands were observed at: 3099, 3055, 2965, 2917, 1747, 1707, 1645, 1613, 1585, 1547, 1438, 1382, 1327, 1305, 1278, 1257, 1211, 1169, 1036, 985, 934, 902, 826, 779, 742, 664, 639, 617, 604, 504, 472, 441, 423, 401, 346, 287 cm⁻¹.

The X-Ray Powder Diffractogram pattern of the product (Figure 3) was recorded using the following acquisition conditions: Tube anode: Cu, Generator tension: 40

WO 02/20517

PCT/GB01/03979

kV, Generator current: 40 mA, Start angle: 2.0 °2 θ , End angle: 35.0 °2 θ , Step size: 0.02 °2 θ , Time per step: 2.5 seconds. Characteristic XRPD angles and relative intensities are recorded in Table 1.

Table 1

Angle	Rel. Intensity
2-Theta °	%
10.1	2.8
11.3	16.3
12.1	12.4
13.0	10
14.6	2.7
16.0	3.7
16.5	65.5
16.8	15.9
17.5	100
17.8	12.8
18.1	10.4
18.8	13
19.0	31.8
19.4	8.8
20.2	23.1
21.5	93.6
22.3	59.7
22.6	58.8
22.8	30.8
23.6	50.2
24.0	11.4
24.5	5.9
25.1	35.1
25.4	20.1
25.8	21.9

WO 02/20517

PCT/GB01/03979

26.2	33
26.5	58.9
27.1	61.3
28.2	17.5
28.6	26.2
29.0	16
29.3	17.1
29.6	24.4
30.4	7.4
31.3	11
31.8	27
32.1	14
33.2	20.2
33.6	14
34.6	8.4

The solid-state NMR spectrum of the product (Figure 4) was recorded on a Bruker AMX360 instrument operating at 90.55 MHz. The solid was packed into a 4 mm zirconia MAS rotor fitted with a Kel-F cap and rotor spun at ca. 10 kHz. The ^{13}C MAS spectrum was acquired by cross-polarisation from Hartmann-Hahn matched protons (CP contact time 3 ms, repetition time 15 s) and protons were decoupled during acquisition using a two-pulse phase modulated (TPPM) composite sequence. Chemical shifts were externally referenced to the carboxylate signal of glycine at 176.4 ppm relative to TMS and were observed at: 40.7, 52.9, 55.5, 66.0, 110.9, 116.7, 131.1, 132.4, 138.5, 140.3, 144.3, 150.6, 157.7, 168.9, 173.4, 175.8 ppm.

Properties of the Fumarate, recorded for the product of Example 3

Solid State Stability of the Fumarate

The solid state stability of the drug substance was determined by storing approximately 1.0 g of the material in a glass bottle at a) 40°C / 75% Relative Humidity (RH), open exposure, for 1 month and b) at 50°C, closed, for 1 month. The material was assayed by HPLC for final content and degradation products in both cases.

a) 40°C / 75% RH: No significant degradation observed (HPLC assay 100% initial).

b) 50°C: No significant degradation observed (HPLC assay 99% initial).

Flow Properties of the Fumarate

WO 02/20517

PCT/GB01/03979

The ratio between the bulk density and the tapped bulk density (Hausner Ratio) of the Fumarate was determined using standard methods ("Pharmaceutics - The Science of Dosage Form Design", editor M. Aulton, 1988, published by:Churchill Livingstone).

Hausner Ratio: 1.0

Melting Point of the Fumarate

The melting point of the Fumarate was determined according to the method described in the U.S. Pharmacopoeia, USP 23, 1995, <741> "Melting range or temperature, Procedure for Class Ia", using a Buchi 545 melting point instrument.

Melting Point: 157.4°C

T_{onset} of the Fumarate

The T_{onset} of the drug substance was determined by Differential Scanning Calorimetry using a Perkin-Elmer DSC7 apparatus.

T_{onset} (10°C/minute, closed pan): 156 °C

CLAIMS:

1. A compound 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidine-2,4-dione, fumarate salt or a solvate thereof.
2. A compound according to claim 1, characterised in that it provides:
 - (i) an infrared spectrum substantially in accordance with Figure 1; and
 - (ii) a Raman spectrum substantially in accordance with Figure 2; and
 - (iii) an X-Ray powder diffraction pattern (XRPD) substantially in accordance with Table 1 or Figure 3; and
 - (iv) a solid state ^{13}C NMR spectrum substantially in accordance with Figure 4.
3. A compound according to claim 1, characterised in that it provides two or more of:
 - (i) an infrared spectrum substantially in accordance with Figure 1;
 - (ii) a Raman spectrum substantially in accordance with Figure 2;
 - (iii) an X-Ray powder diffraction pattern (XRPD) substantially in accordance with Table 1 or Figure 3;
 - (iv) a solid state ^{13}C NMR spectrum substantially in accordance with Figure 4; and
 - (v) a melting point in the range of from 154 to 159 °C.
4. A compound according to any one of claims 1 to 3, in purified form.
5. A compound according to any one of claims 1 to 3, in a solid dosage form.
6. A compound according to any one of claims 1 to 3, in a pharmaceutically acceptable form capable of being milled or in milled form
7. A compound according to any one of claims 1 to 3, in a pharmaceutically acceptable form and having good flow properties.
8. A process for preparing the fumarate or a solvate thereof, characterised in that characterised in that 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-

WO 02/20517

PCT/GB01/03979

pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidine-2,4-dione (Compound (I)) or a salt thereof, preferably dispersed or dissolved in a suitable solvent, is reacted with a source of fumarate ion and thereafter, if required, a solvate of the resulting Nitrate is prepared; and the Nitrate or a solvate thereof is recovered.

9. A pharmaceutical composition comprising 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidine-2,4-dione fumarate or a solvate thereof and a pharmaceutically acceptable carrier therefor.

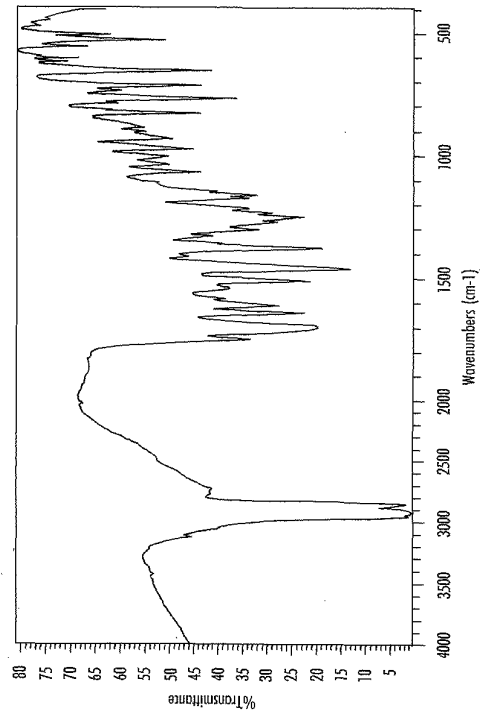
10. A compound 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidine-2,4-dione fumarate or a solvate thereof for use as an active therapeutic substance.

11. A use of 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidine-2,4-dione fumarate or a solvate thereof, for the manufacture of a medicament for the treatment and/or prophylaxis of diabetes mellitus, conditions associated with diabetes mellitus and certain complications thereof.

WO 02/20517

PCT/GB01/03979

1/4

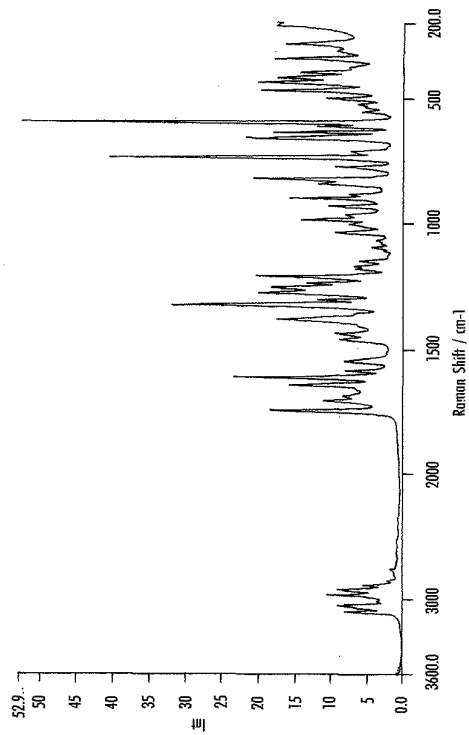
Fig.1 Infrared spectrum of the Fumarate

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/20517

PCT/GB01/03979

2/4

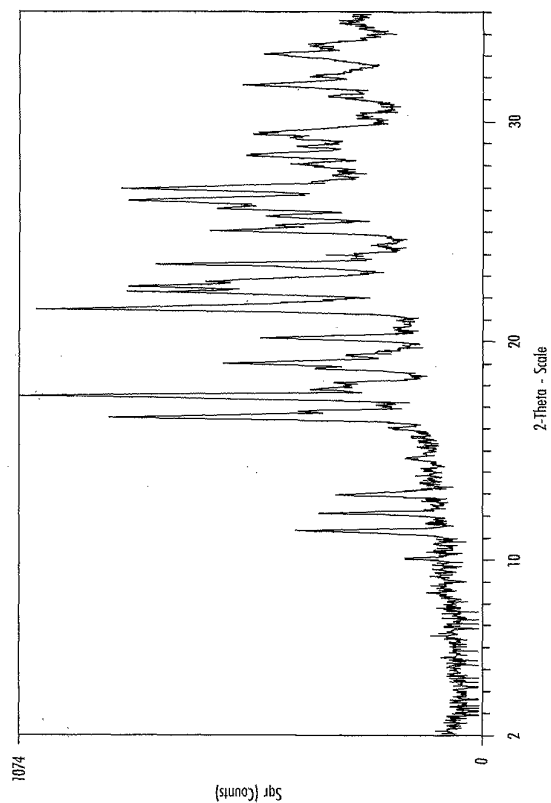
Fig. 2 Raman spectrum of the Fumarate

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/20517

PCT/GB01/03979

3/4

Fig. 3 X-Ray Powder Diffractogram of the Fumarate

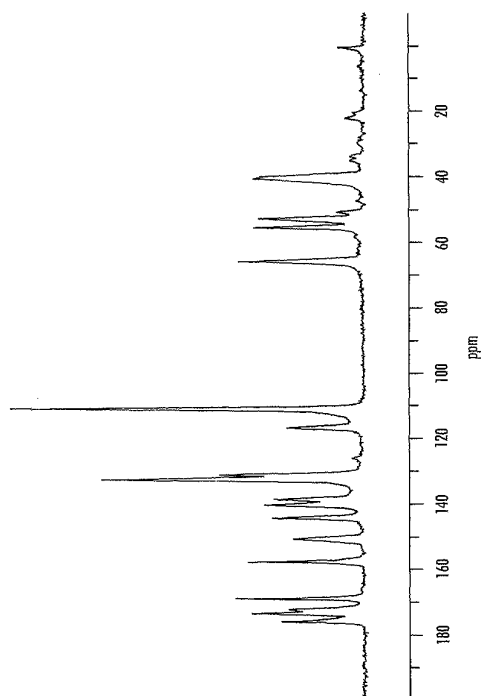
SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/20517

PCT/GB01/03979

4/4

Fig. 4 Solid state ^{13}C NMR spectrum of the Fumarate



SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		Int. Application No. PCT/GB 01/03979																		
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D417/12 A61K31/4439 A61P3/10 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC																				
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07D A61K A61P Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data																				
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category *</th> <th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Y</td> <td>WO 99 31093 A (SMITHKLINE BEECHAM PLC) 24 June 1999 (1999-06-24) the whole document</td> <td>1-11</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>WO 99 31094 A (SMITHKLINE BEECHAM PLC) 24 June 1999 (1999-06-24) the whole document</td> <td>1-11</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>WO 99 31095 A (SMITHKLINE BEECHAM PLC) 24 June 1999 (1999-06-24) the whole document</td> <td>1-11</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>WO 94 05659 A (SMITHKLINE BEECHAM PLC) 17 March 1994 (1994-03-17) cited in the application the whole document, particularly page 2, lines 12-14</td> <td>1-11</td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;">-/-</td> </tr> </tbody> </table>			Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	Y	WO 99 31093 A (SMITHKLINE BEECHAM PLC) 24 June 1999 (1999-06-24) the whole document	1-11	Y	WO 99 31094 A (SMITHKLINE BEECHAM PLC) 24 June 1999 (1999-06-24) the whole document	1-11	Y	WO 99 31095 A (SMITHKLINE BEECHAM PLC) 24 June 1999 (1999-06-24) the whole document	1-11	Y	WO 94 05659 A (SMITHKLINE BEECHAM PLC) 17 March 1994 (1994-03-17) cited in the application the whole document, particularly page 2, lines 12-14	1-11	-/-		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.																		
Y	WO 99 31093 A (SMITHKLINE BEECHAM PLC) 24 June 1999 (1999-06-24) the whole document	1-11																		
Y	WO 99 31094 A (SMITHKLINE BEECHAM PLC) 24 June 1999 (1999-06-24) the whole document	1-11																		
Y	WO 99 31095 A (SMITHKLINE BEECHAM PLC) 24 June 1999 (1999-06-24) the whole document	1-11																		
Y	WO 94 05659 A (SMITHKLINE BEECHAM PLC) 17 March 1994 (1994-03-17) cited in the application the whole document, particularly page 2, lines 12-14	1-11																		
-/-																				
☒ Further documents are listed in the continuation of box C. ☒ Patent family members are listed in annex.																				
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claims or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "Z" document member of the same patent family																				
Date of the actual completion of the international search 22 November 2001		Date of mailing of the international search report 30/11/2001																		
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentplan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-3040, Tx: 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Allard, M																		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PCT/GB 01/03979
C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 00 00195 A (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) 6 January 2000 (2000-01-06) the whole document, particularly page 17, lines 34-36, and page 18, lines 23-27 -----	1-11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International Application No.
PCT/GB 01/03979

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9931093	A	24-06-1999	AU 2272299 A 05-07-1999
			BG 104606 A 28-02-2001
			BR 9813598 A 10-10-2000
			CN 1285831 T 28-02-2001
			WO 9931093 A1 24-06-1999
			EP 1042321 A1 11-10-2000
			HR 20000404 A1 31-12-2000
			NO 20003070 A 15-06-2000
			PL 341213 A1 26-03-2001
			SK 9182000 A3 11-12-2000
			TR 9802624 A2 21-10-1999
			TR 200001793 T2 23-10-2000
WO 9931094	A	24-06-1999	AU 2272399 A 05-07-1999
			BG 104595 A 28-02-2001
			BR 9813604 A 10-10-2000
			CN 1281454 T 24-01-2001
			WO 9931094 A1 24-06-1999
			EP 1045847 A1 25-10-2000
			HR 20000405 A1 31-12-2000
			NO 20003068 A 15-06-2000
			PL 341147 A1 26-03-2001
			SK 9102000 A3 18-01-2001
			TR 9802626 A2 21-10-1999
			TR 200001798 T2 21-11-2000
WO 9931095	A	24-06-1999	AU 1967999 A 05-07-1999
			BG 104603 A 30-03-2001
			BR 9813600 A 10-10-2000
			CN 1281453 T 24-01-2001
			WO 9931095 A1 24-06-1999
			EP 1040110 A1 04-10-2000
			HR 20000408 A1 31-08-2000
			NO 20003069 A 15-06-2000
			PL 341146 A1 26-03-2001
			SK 9172000 A3 18-01-2001
			TR 9802625 A2 21-10-1999
			TR 200001799 T2 22-01-2001
WO 9405659	A	17-03-1994	AP 513 A 30-07-1996
			AT 182147 T 15-07-1999
			AU 674880 B2 16-01-1997
			AU 4973093 A 29-03-1994
			BR 1100916 A3 04-07-2000
			CA 2143849 A1 17-03-1994
			CN 1101911 A ,B 26-04-1995
			CN 1183275 A ,B 03-06-1998
			CN 1183413 A ,B 03-06-1998
			CN 1183276 A ,B 03-06-1998
			CZ 9500565 A3 15-11-1995
			DE 69325658 D1 19-08-1999
			DE 69325658 T2 30-12-1999
			DK 658161 T3 29-11-1999
			EP 0658161 A1 21-06-1995
			EP 0960883 A1 01-12-1999
			ES 2133410 T3 16-09-1999
			FI 951004 A 03-03-1995
			FI 982413 A 06-11-1998

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International Application No.
 PCT/GB 01/03979

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9405659 A		WO 9405659 A1	17-03-1994
		GR 3030794 T3	30-11-1999
		HK 1012363 A1	05-05-2000
		HU 72639 A2	28-05-1996
		IL 106904 A	30-09-1997
		JP 11147885 A	02-06-1999
		JP 2828777 B2	25-11-1998
		JP 8501095 T	06-02-1996
		LU 90712 A9	12-03-2001
		MX 9305397 A1	31-01-1995
		NO 950852 A	03-03-1995
		NO 974646 A	03-03-1995
		NZ 255505 A	22-08-1997
		PL 307812 A1	26-06-1995
		RU 2128179 C1	27-03-1999
		SG 48302 A1	17-04-1998
		SI 9300452 A	30-06-1994
		SK 27795 A3	09-08-1995
		TW 385309 B	21-03-2000
		US 5741803 A	21-04-1998
		US 5910592 A	08-06-1999
		ZA 9306509 A	16-06-1994
WO 0000195 A	06-01-2000	AU 4291499 A	17-01-2000
		BR 9911656 A	20-03-2001
		CN 1305376 T	25-07-2001
		EP 1093370 A1	25-04-2001
		WO 0000195 A1	06-01-2000
		JP 2000080047 A	21-03-2000
		NO 20006630 A	26-02-2001

フロントページの続き

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NO,NZ,PH,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VN,YU,ZA,ZW

(72)発明者 アンドリュー・サイモン・クレイグ

イギリス、ティエヌ 11・9 エイエヌ、ケント、トンブリッジ、ニア・リー、オールド・パウダー
・ミルズ、グラクソスミスクライン・ファーマシューティカルズ

(72)発明者 ティム・チーン・ティン・ホ

イギリス、ティエヌ 11・9 エイエヌ、ケント、トンブリッジ、ニア・リー、オールド・パウダー
・ミルズ、グラクソスミスクライン・ファーマシューティカルズ

Fターム(参考) 4C063 AA01 BB09 CC62 DD12 EE01

4C086 AA01 AA02 AA03 BC82 GA08 GA10 GA14 MA01 MA04 NA14
ZC35