(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2004-505972
(P2004-505972A)
(43)公表日　平成16年2月26日(2004.2.26)

(51)Int.Cl.[7]	F I	テーマコード（参考）
C07D 417/12	C07D 417/12	4C063
A61K 31/4439	A61K 31/4439	4C086
A61P 3/10	A61P 3/10	

審査請求 未請求　予備審査請求 有　（全 33 頁）

(21)出願番号	特願2002-518209(P2002-518209)
(86)(22)出願日	平成13年8月3日(2001.8.3)
(85)翻訳文提出日	平成15年2月4日(2003.2.4)
(86)国際出願番号	PCT/GB2001/003515
(87)国際公開番号	WO2002/012234
(87)国際公開日	平成14年2月14日(2002.2.14)
(31)優先権主張番号	0019228.6
(32)優先日	平成12年8月4日(2000.8.4)
(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，ブレントフォード，グレート　ウェスト　ロード　９８０
(74)代理人　100062144
弁理士　青山　葆
(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の酒石酸塩

(57)【要約】
新規医薬化合物である５－［４－（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・Ｄ（－）酒石酸塩またはその溶媒和物、かかる化合物の製造方法、かかる化合物を含む医薬組成物、およびかかる化合物の医薬における使用。

【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・Ｄ（－）酒石酸塩またはその溶媒和物。
【請求項２】
（ｉ）　図１と実質的に一致する赤外スペクトル；
（ｉｉ）　図２と実質的に一致するラマンスペクトル；
（ｉｉｉ）　表１または図３と実質的に一致するＸ線粉末回折図形（ＸＲＰＤ）；または
（ｉｖ）　図４と実質的に一致する固体^{13}Ｃ　ＮＭＲスペクトル
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）　図１と実質的に一致する赤外スペクトル；および
（ｉｉ）　図２と実質的に一致するラマンスペクトル；および
（ｉｉｉ）　表１または図３と実質的に一致するＸ線粉末回折図形（ＸＲＰＤ）；および
（ｉｖ）　図４と実質的に一致する固体^{13}Ｃ　ＮＭＲスペクトル
のうち２つ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】
精製形態である請求項１～３いずれか１項記載の化合物。
【請求項５】
固体投与形態である請求項１～３いずれか１項記載の化合物。
【請求項６】
微粉砕され得る医薬上許容される形態である請求項１～３いずれか１項記載の化合物。
【請求項７】
良好な流動性を有する医薬上許容される形態である請求項１～３いずれか１項記載の化合物。
【請求項８】
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Ｄ（－）タルトレートイオンの供給源と反応させ、その後、要すれば、得られたＤ（－）酒石酸塩の溶媒和物を製造し；該Ｄ（－）酒石酸塩またはその溶媒和物を回収することを特徴とするＤ（－）酒石酸塩またはその溶媒和物の製造方法。
【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・Ｄ（－）酒石酸塩またはその溶媒和物および医薬上許容される担体を含む医薬組成物。
【請求項１０】
活性な治療物質として使用するための化合物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・Ｄ（－）酒石酸塩またはその溶媒和物。
【請求項１１】
真性糖尿病、真性糖尿病と付随している症状およびそのある種の合併症の治療および／または予防用薬物の製造のための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・Ｄ（－）酒石酸塩またはその溶媒和物の使用。
【発明の詳細な説明】
【０００１】
本発明は、新規薬剤、該薬剤の製造方法、および医薬における該薬剤の使用に関する。
【０００２】
欧州特許出願、公開番号０，３０６，２２８は、血糖降下活性および脂質低下活性を有すると開示されているある種のチアゾリジンジオン誘導体に関するものである。ＥＰ　０，

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（以下、「化合物（Ｉ）」とも記す）である。

【０００３】

国際特許出願、公開番号ＷＯ ９４／０５６５９には、ＥＰ ０，３０６，２２８の化合物のある種の塩が開示されており、そのうちの１つが酒石酸塩である。ＷＯ ９４／０５６５９の好ましい塩は、マレイン酸塩である。

【０００４】

この度、化合物（Ｉ）が、特に安定であり、したがって、大量製造および大量処理に好適である新規酒石酸塩（以下、「Ｄ（－）酒石酸塩」とも記す）を形成することが見出された。該Ｄ（－）酒石酸塩はまた、高融点を有しており、良好な大量流動性を有する。したがって、該Ｄ（－）酒石酸塩は、意外にも、大規模製薬処理、特に、大規模な微粉砕を受け易い。

【０００５】

当該新規形態は、大規模製造に特に適している、効率的、経済的、かつ、再現性のあるプロセスにより製造することができる。

当該新規Ｄ（－）酒石酸塩は、また、有用な製薬特性を有しており、特に、真性糖尿病、真性糖尿病と付随している症状およびそのある種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。

【０００６】

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・Ｄ（－）酒石酸塩またはその溶媒和物を提供する。

適当には、当該Ｄ（－）酒石酸塩は一酒石酸塩である。

一酒石酸塩は、また、アルカリ金属またはアンモニウム陽イオンのような別の一価の造塩イオンを含んでいてもよい。

【０００７】

一の好ましい態様において、当該Ｄ（－）酒石酸塩は、図１と実質的に一致する赤外スペクトルを提供する。

一の好ましい態様において、当該Ｄ（－）酒石酸塩は、図２と実質的に一致するラマンスペクトルを提供する。

一の好ましい態様において、当該Ｄ（－）酒石酸塩は、表１または図３と実質的に一致するＸ線粉末回折図形（ＸＲＰＤ）を提供する。

一の好ましい態様において、当該Ｄ（－）酒石酸塩は、図４と実質的に一致する固体^{13}Ｃ ＮＭＲスペクトルを提供する。

一の好ましい態様において、当該Ｄ（－）酒石酸塩は、１８０～１８５℃、例えば、１８０～１８３℃の範囲の融点、例えば、１８１．６℃の融点を有する。

【０００８】

好ましい態様において、本発明は、

（ｉ）　図１と実質的に一致する赤外スペクトル；および

（ｉｉ）　図２と実質的に一致するラマンスペクトル；および

（ｉｉｉ）　表１または図３と実質的に一致するＸ線粉末回折図形（ＸＲＰＤ）；および

（ｉｖ）　図４と実質的に一致する固体^{13}Ｃ 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・Ｄ（－）酒石酸塩を提供する。

【０００９】

本発明は、純粋な形態で単離されたかまたは他の物質と混合されている場合のＤ（－）酒石酸塩またはその溶媒和物を包含する。かくして、一の態様において、単離形態のＤ（－）酒石酸塩またはその溶媒和物が提供される。

【００１０】
さらなる態様において、精製形態のＤ（－）酒石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、結晶形のＤ（－）酒石酸塩またはその溶媒和物が提供される。
【００１１】
また、本発明は、特に、経口投与に適する場合の、固体投与剤形のような固体の医薬上許容される形態のＤ（－）酒石酸塩またはその溶媒和物を提供する。
さらにまた、本発明は、また、特に、微粉砕され得る、医薬上許容される形態、特に、バルク形態のＤ（－）酒石酸塩またはその溶媒和物を提供する。
【００１２】
さらにまた、本発明は、良好な流動性、特に、良好な大量流動性を有する、医薬上許容される形態、特に、バルク形態のＤ（－）酒石酸塩またはその溶媒和物を提供する。
適当な溶媒和物は水和物である。
【００１３】
本発明は、また、好ましくは、適当な溶媒に分散または溶解させた、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Ｄ（－）タルトレートイオンの供給源と反応させ、その後、要すれば、得られたＤ（－）酒石酸塩の溶媒和物を製造し；該Ｄ（－）酒石酸塩またはその溶媒和物を回収することを特徴とする当該Ｄ（－）酒石酸塩またはその溶媒和物の製造方法を提供する。
【００１４】
適当な反応溶媒は、アルカノール、例えば、プロパン－２－オールもしくはエタノール、またはトルエンのような炭化水素、アセトンのようなケトン、酢酸エチルのようなエステル、テトラヒドロフランのようなエーテル、アセトニトリルのようなニトリル、またはジクロロメタンのようなハロゲン化炭化水素、または水、または、酢酸のような有機酸；またはその混合液である。
【００１５】
好都合には、Ｄ（－）タルトレートイオンの供給源はＤ（－）酒石酸である。該Ｄ（－）酒石酸は、好ましくは、固体として添加されるか、または溶液、例えば、水またはメタノール、エタノールもしくはプロパン－２－オールのような低級アルコール、または溶媒混合液中にて添加される。Ｄ（－）タルトレートイオンの別の供給源は、Ｄ（－）酒石酸の適当に可溶性の塩基性塩、例えば、Ｄ（－）酒石酸アンモニウム、または、アミン、例えば、エチルアミンまたはジエチルアミンのＤ（－）酒石酸塩により提供される。
【００１６】
化合物（Ｉ）の濃度は、好ましくは、２～２５％重量／容量の範囲、より好ましくは、５～２０％の範囲である。Ｄ（－）酒石酸溶液の濃度は、好ましくは、５～１３０％重量／容量の範囲である。
【００１７】
反応は、通常、周囲温度または高温で、例えば、溶媒の還流温度で行われるが、所望の生成物が得られる好都合な温度を使用することができる。
Ｄ（－）酒石酸塩の、水和物のような溶媒和物は、慣用の手法に従って製造される。
所望の化合物の回収は、一般に、通常、冷却により補助される、適当な溶媒または溶媒混合液、好都合には、反応溶媒からの結晶化を含む。例えば、Ｄ（－）酒石酸塩は、プロパン－２－オールまたはエタノールのようなアルコールから結晶化され得る。所望により、複数の段階で、溶媒をある程度または全て蒸発させることによるか、または、高温で結晶化し、次いで、制御冷却することにより、塩の収率が改良される。沈澱温度を注意深く制御して、生成物形態の再現性を改良することができる。
【００１８】
結晶化は、また、Ｄ（－）酒石酸塩またはその溶媒和物の結晶をシード添加することにより開始することができるが、これは不可欠ではない。
【００１９】

一酒石酸塩がアルカリ金属またはアンモニウム陽イオンのような別の一価の造塩イオンを含む場合、該イオンは、好都合には、一酒石酸塩と、選択された一価の造塩イオン、例えば、金属またはアンモニウムイオンの溶液とを反応させることにより形成される。別法として、化合物（Ｉ）を一価の造塩イオンを含む一酒石酸塩で処理することができる。

【００２０】

化合物（Ｉ）は、ＥＰ ０，３０６，２２８ およびＷＯ ９４／０５６５９ に開示されている方法のような既知の方法に従って製造される。ＥＰ ０，３０６，２２８ およびＷＯ ９４／０５６５９ の開示内容は、出典明示により本明細書の一部とする。

【００２１】

Ｄ（－）酒石酸は市販の化合物である。

本明細書で使用する場合、「Ｔｏｎｓｅｔ」なる用語は、一般に、示差走査熱量測定により決定され、例えば、Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｔｈｅｒｍａｌ Ａｎａｌｙｓｉｓ，Ｔｅｃｈｎｉｑｕｅｓ ａｎｄ Ａｐｐｌｉｃａｔｉｏｎｓ”，Ｆｏｒｄ ａｎｄ Ｔｉｍｍｉｎｓ，１９８９ において「転移前基線と転移の外挿された前縁との交点に対応する温度」と表されているように当該技術分野において一般に理解される意味を有する。

【００２２】

ある種の化合物に関して本明細書で使用する場合、「良好な流動性」なる用語は、適当には、１．５またはそれ未満、特に、１．２５またはそれ未満のハウスナー（Ｈａｕｓｎｅｒ）比を有する化合物により特徴付けられる。

「ハウスナー比」は技術的に容認された用語である。

【００２３】

本明細書で使用する場合、「真性糖尿病と付随している症状の予防」なる用語は、インスリン抵抗性、耐糖障害、高インスリン血症および妊娠糖尿病のような症状の治療を包含する。

真性糖尿病は、好ましくは、ＩＩ型真性糖尿病を意味する。

【００２４】

糖尿病と付随している症状としては、高血糖症およびインスリン抵抗性および肥満が挙げられる。糖尿病と付随しているさらなる症状としては、高血圧症、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、神経性食欲不振症のような過少摂食と付随している障害および肥満および神経性病的飢餓のような過剰摂食と付随している障害に罹患している対象における食欲および食物摂取量の調節を包含する。糖尿病と付随しているさらなる症状としては、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抵抗性が挙げられる。

【００２５】

本明細書に包含される真性糖尿病と付随している症状の合併症としては、腎疾患、特に、糖尿病性ネフロパシー、糸球体腎炎、糸球体硬化症、ネフローゼ症候群、高血圧性腎硬化症および末期腎疾患を包含する、ＩＩ型糖尿病の発生と付随している腎疾患が挙げられる。

【００２６】

上記したとおり、本発明の化合物は、有用な治療特性を有する。本発明は、したがって、活性な治療物質として使用するための当該Ｄ（－）酒石酸塩またはその溶媒和物を提供する。

【００２７】

さらに詳しくは、本発明は、真性糖尿病、真性糖尿病と付随している症状およびそのある種の合併症の治療および／または予防において使用するためのＤ（－）酒石酸塩またはその溶媒和物を提供する。

【００２８】

当該Ｄ（－）酒石酸塩またはその溶媒和物は、それ自体で投与してもよく、または、好ましくは、医薬上許容される担体も含む医薬組成物として投与してもよい。Ｄ（－）酒石酸塩またはその溶媒和物の適当な製剤化方法は、一般に、上記刊行物において化合物（Ｉ）

について記載されている方法である。

【００２９】

したがって、本発明は、また、Ｄ（－）酒石酸塩またはその溶媒和物および医薬上許容される担体を含む医薬組成物を提供する。

【００３０】

Ｄ（－）酒石酸塩またはその溶媒和物は、通常、単位投与剤形で投与される。

【００３１】

当該活性化合物は、いずれもの経路によって投与されてもよいが、通常、経口経路または非経口経路により投与される。かかる使用のために、当該化合物は、通常、医薬担体、希釈剤および／または賦形剤と一緒に医薬組成物の形態で使用されるが、組成物の正確な形態は、当然、投与形態に依存する。

【００３２】

組成物は、混合により調製され、好適には、経口投与、非経口投与または局所投与に適しており、例えば、錠剤、カプセル剤、経口液体製剤、散剤、顆粒剤、ロゼンジ剤、パスティル剤、復元用散剤、注射用および注入用液剤または懸濁剤、坐剤および経皮デバイスの剤形である。経口投与用組成物は、一般的な使用に好都合であるので好ましく、特に、造形された経口組成物が好ましい。

【００３３】

経口投与用錠剤およびカプセル剤は、通常、単位投与量で提供され、結合剤、充填剤、希釈剤、錠剤化剤、滑沢剤、崩壊剤、着色剤、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、当該技術分野でよく知られている方法に従って被覆され得る。

【００３４】

使用するのに適当な充填剤としては、セルロース、マンニトール、ラクトースおよび他の類似の薬剤が挙げられる。適当な崩壊剤としては、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が挙げられる。適当な滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸マグネシウムが挙げられる。適当な医薬上許容される湿潤剤としては、ラウリル硫酸ナトリウムが挙げられる。

【００３５】

固体経口組成物は、ブレンド、充填、または錠剤化などの慣用的な方法により調製される。反復ブレンド操作を使用して、大量の充填剤を用いるこれらの組成物の全体にわたって活性薬剤を分布させることができる。かかる操作は、もちろん、当該技術分野において慣用的である。

【００３６】

経口液体製剤は、例えば、水性または油性懸濁剤、液剤、乳剤、シロップ剤、またはエリキシル剤の剤形であってもよく、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薬物として提供されてもよい。かかる液体製剤は、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もしくは硬化食用脂肪、乳化剤、例えば、レシチン、モノオレイン酸ソルビタン、またはアカシア；非水性ビヒクル（食用油を包含する）、例えば、扁桃油、分別ヤシ油、油性エステル、例えば、グリセリンのエステル、プロピレングリコール、またはエチルアルコール；保存剤、例えば、ｐ－ヒドロキシ安息香酸メチルもしくはｐ－ヒドロキシ安息香酸プロピルまたはソルビン酸、および、所望により、慣用のフレーバーまたは着色剤などの慣用の添加剤を含有してもよい。

【００３７】

非経口投与については、本発明の化合物および無菌ビヒクルを含有する流体単位投与剤形を調製する。当該化合物は、ビヒクルおよび濃度に依存して、懸濁または溶解のいずれかを行うことができる。非経口液剤は、通常、活性化合物をビヒクルに溶解し、濾過滅菌した後、適当なバイアルまたはアンプルに充填し、密封することにより調製される。有利には、局所麻酔薬、保存剤および緩衝化剤のような補助剤もまたビヒクルに溶解する。安定

性を増強するために、当該組成物をバイアルに充填した後に冷凍し、水分を真空除去することができる。

【００３８】

非経口懸濁剤は、活性化合物を溶解するのではなくビヒクルに懸濁させ、無菌ビヒクルに懸濁させる前に酸化エチレンに暴露させることにより滅菌すること以外は、実質的に同様に調製される。有利には、当該組成物に界面活性剤または湿潤剤を含ませて活性化合物の均一な分布を促進する。

【００３９】

一般に行われるように、当該組成物は、通常、関連医療処置における使用説明書を添付している。

本明細書で使用する場合、「医薬上許容される」なる用語は、ヒトおよび獣医学的使用のための化合物、組成物および成分を包含する。例えば、「医薬上許容される塩」は、獣医学上許容される塩を包含する。

【００４０】

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、真性糖尿病と付随している症状およびそのある種の合併症の治療および／または予防方法であって、それを必要とするヒトまたは非ヒト哺乳動物に有効な非毒性量のＤ（－）酒石酸塩またはその溶媒和物を投与することを含む方法を提供する。

【００４１】

好都合には、活性成分は、上記定義の医薬組成物として投与でき、これは、本発明の特定の態様を形成する。

さらなる態様において、本発明は、真性糖尿病、真性糖尿病と付随している症状およびそのある種の合併症の治療および／または予防用薬物の製造のためのＤ（－）酒石酸塩またはその溶媒和物の使用を提供する。

【００４２】

真性糖尿病、真性糖尿病と付随している症状およびそのある種の合併症の治療および／または予防において、Ｄ（－）酒石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、適当な用量の化合物（Ｉ）を提供するような量で投与される。

本発明の化合物について上記した処置において有害な毒物学的効果は示されない。

以下の実施例は、本発明を例示するものであり、如何なる場合も限定するものではない。

【００４３】

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］チアゾリジン－２，４－ジオン・Ｄ－（－）－酒石酸塩

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）、Ｄ－（－）－酒石酸（０．８４ｇ）、アセトン（９０ｍｌ）および脱イオン水（５ｍｌ）の混合物を撹拌し、７０℃に加熱して透明な溶液を得た。次いで、該反応混合物を２１℃に冷却し、溶媒を減圧除去した。トルエン（５０ｍｌ）を添加し、該混合物を撹拌し、減圧下にて溶媒を蒸発させた。残留物に酢酸エチル（５０ｍｌ）および変性エタノール（２０ｍｌ）を添加し、該混合物を撹拌し、加熱還流し、次いで、２１℃に冷却した。濾過により生成物を集め、真空乾燥させて、白色の結晶質固体として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・Ｄ（－）－酒石酸塩（１．２ｇ）を得た。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（ｄ^{6}－ＤＭＳＯ）：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・Ｄ（－）－酒石酸塩と一致。

【００４４】

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］チアゾリジン－２，４－ジオン・Ｄ－（－）－酒石酸塩
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（４．５ｇ）および変性エタノール（１２０ｍｌ）の混合物を加熱還流して透明な溶液を得た。該溶液を７０℃に冷却し、Ｄ－（－）－酒石酸（１．９ｇ）を添加し、撹拌混合物を加熱還流した。該溶液を４５℃に冷却し、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・Ｄ（－）酒石酸塩をシード添加し、５分間音波処理して白色懸濁液を得た。該混合物を２１℃に冷却し、濾過により生成物を集め、変性エタノール（２０ｍｌ）で洗浄し、３時間真空乾燥させて、白色の結晶質固体として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・Ｄ－（－）－酒石酸塩（５．８ｇ）を得た。

【００４５】

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・Ｄ－（－）－酒石酸塩
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（５．０ｇ）およびプロパン－２－オール（１００ｍｌ）の混合物を撹拌し、透明な溶液が観察されるまで加熱還流した。該反応混合物にＤ－（－）－酒石酸（２．１ｇ）の６０～７０℃のプロパン－２－オール（３０ｍｌ）中溶液を添加し、次いで、還流下にて５分間撹拌した。次いで、該混合物を９０分間にわたって２１℃に冷却した。濾過により生成物を回収し、プロパン－２－オール（５０ｍｌ）で洗浄し、真空乾燥させて、白色結晶質固体として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・Ｄ（－）－酒石酸塩（６．７ｇ）を得た。

【００４６】

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・Ｄ－（－）－酒石酸塩
Ｄ－（－）－酒石酸（８．４ｇ）のプロパン－２－オール（７０ｍｌ）中溶液を還流下にて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（２０．０ｇ）のプロパン－２－オール（４００ｍｌ）中撹拌懸濁液に添加した。透明溶液が観察されるまで、該反応混合物を還流下にて撹拌し、次いで、２１℃に冷却した。濾過により白色固体を集め、プロパン－２－オール（１００ｍｌ）で洗浄し、次いで、２１℃で２時間真空乾燥させて白色の結晶質固体として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・Ｄ－（－）－酒石酸塩（２６．９）を得た。

【００４７】

実施例１の生成物について記録された特性決定データ
２ｃｍ$^{-1}$分解能のＮｉｃｏｌｅｔ　７１０　ＦＴ－ＩＲ分光光度計を使用して生成物の鉱油分散体の赤外吸収スペクトルを得た（図１）。データは、１ｃｍ$^{-1}$間隔でデジタル化した。
３３８５、２７９２、１７５１、１７００、１６４６、１６２１、１５４５、１５１２、１４６６、１４１６、１３７７、１３５７、１３０４、１２６７、１２３３、１２１７、１１６８、１１５３、１０７６、１０６０、１０３３、９９９、９２７、９０１、８３５、７７３、７５２、７１６、６８８、６１８、６０３、５８９、５５６、５２７、５０７ｃｍ$^{-1}$でバンドが見られた。

【００４８】

万能ＡＴＲ付属品を装備したＰｅｒｋｉｎ－Ｅｌｍｅｒ　Ｓｐｅｃｔｒｕｍ　Ｏｎｅ　ＦＴ－ＩＲ分光光度計を使用して固体生成物の赤外スペクトルを記録した。
３３８４、２９３７、２７８７、１７５１、１６９４、１６４５、１６２０、１６０９、１５４３、１５１１、１４６６、１４１５、１３８４、１３５７、１３０３、１２６７、１２３２、１２１７、１１６７、１１５３、１１４１、１０７５、１０５９、１０３２、

９９８、９２７、８９９、８３２、７７２、７５１、７１５、６８６、６５８ｃｍ$^{-1}$でバンドが見られた。

【００４９】

出力４００ｍＷのＮｄ：Ｖ０４レーザー（１０６４ｎｍ）からの励起を用いて４ｃｍ$^{-1}$分解能のＮｉｃｏｌｅｔ ９６０ Ｅ．Ｓ．Ｐ． ＦＴ－ラマン分光光度計を使用してＮＭＲ管中の試料について生成物のラマンスペクトルを記録した（図２）。

３１０１、３０６５、３０４３、２９２０、１７４８、１７００、１６１０、１５８４、１５４５、１４７１、１４３９、１３９０、１３５８、１３２０、１２９３、１２３６、１２０７、１１７７、１１４６、１０６０、１０３５、９８２、９３０、９０１、８２８、７７４、７４１、６５９、６３８、６２１、６０４、５０７、４６８、４３１、３９７、３４９、２８１、９９．８ｃｍ$^{-1}$でバンドが見られた。

【００５０】

以下の獲得条件を使用して生成物のＸ線粉末回折図形を記録した（図３）：チューブアノード：Ｃｕ、発電器電圧：４０ｋＶ、発電器電流：４０ｍＡ、始動角度：２．０°２θ、最終角度：３５．０°２θ、ステップサイズ：０．０２°２θ、ステップごとの時間：２．５秒。特徴的なＸＲＰＤ角度および相対強度を表１に示す。

【００５１】

【表１】

表１

角度	相対強度
２θ°	%
6.4	１０.２
7.9	１１.６
9.7	3.6
１０.６	4.3
１２.２	１１.９
１２.８	１０.４
１３.１	7.9
１４.１	7.3
１４.７	4.9
１５.８	２２.９
１６.５	１００
１７.５	２９.７
１７.９	１１
１８.２	１３.４
１８.６	３６
１９.４	２９.３
２１.３	２１.４
２１.６	２４.３
２２.６	７５.９
２３.７	１５.８
２４.３	４９
２５.２	３４
２５.７	４３
２６.４	１４.３
２７.２	２８.６
２７.４	２２.３
２８.３	１５.１
２９.２	２９.６
２９.６	8.7
３０.４	9.4
３０.７	１４.３
３１.１	１４.９
３１.６	１３.６
３２.１	１２.４
３３.３	１５.２
３３.８	１６.６

【００５２】

９０．５５ＭＨｚで操作するＢｒｕｋｅｒ ＡＭＸ３６０装置にて生成物の固体ＮＭＲスペクトルを記録した（図４）：Ｋｅｌ－Ｆキャップを装備した４ｍｍジルコニアＭＡＳローター中に固体を詰め、約１０ｋＨｚでローターを回転させた。Ｈａｒｔｍａｎｎ－Ｈａｈｎ適合プロトンからの交差分極（ＣＰ接触時間３分、反復時間１５秒）により^{13}ＣＭＡＳスペクトルを捕捉し、獲得の間、二パルス位相変調（ＴＰＰＭ）複合系列を使用してプロトンをデカップリングさせた。化学シフトは、ＴＭＳと比較して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、

１８１．２、１７９．０、１７７．４、１７４．７、１７３．０、１５８．２、１５６．９、１５０．３、１４５．６、１４４．７、１４１．９、１３９．３、１３６．１、１３

１．７、１２６．６、１１８．１、１１３．７、１１１．０、１１０．０、７５．２、７４．６、７３．７、７３．０、６４．６、５６．６、５５．７、５０．８、４７．４、４０．６、３８．８、３６．７、３４．８ｐｐｍで見られた。

【００５３】

実施例４の生成物について記録したＤ（－）酒石酸塩の特性

Ｄ（－）酒石酸塩の固体安定性

当該物質約１．０ｇをガラスビン中にて、ｉ）４０℃／相対湿度（ＲＨ）７５％で開放暴露して１ヶ月間、および、ｂ）５０℃で密閉して１ヶ月間、貯蔵することにより、当該薬物の固体安定性を決定した。両方のケースにおいて、最終含量および分解生成物について該物質をＨＰＬＣによりアッセイした。

ａ）４０℃／ＲＨ７５％：有意な分解は観察されなかった（ＨＰＬＣアッセイ９６％初期）。

ｂ）５０℃：有意な分解は観察されなかった（ＨＰＬＣアッセイ９８％初期）。

【００５４】

Ｄ（－）酒石酸塩の流動性：

標準的な方法（“Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃｓ－Ｔｈｅ Ｓｃｉｅｎｃｅ ｏｆ Ｄｏｓａｇｅ Ｆｏｒｍ Ｄｅｓｉｇｎ”, ｅｄｉｔｏｒ Ｍ. Ａｕｌｔｏｎ, １９８８, ｐｕｂｌｉｓｈｅｄ ｂｙ：Ｃｈｕｒｃｈｉｌｌ Ｌｉｖｉｎｇｓｔｏｎｅ）を使用してＤ（－）酒石酸塩の嵩密度とタップ嵩密度との比（ハウスナー比）を決定した。

ハウスナー比：１．２。

【００５５】

Ｄ（－）酒石酸塩の融点

Ｂｕｃｈｉ ５４５融点測定器を使用して、米国薬局方ＵＳＰ ２３, １９９５, ＜７４１＞ “Ｍｅｌｔｉｎｇ ｒａｎｇｅ ｏｒ ｔｅｍｐｅｒａｔｕｒｅ, Ｐｒｏｃｅｄｕｒｅ ｆｏｒ Ｃｌａｓｓ Ｉａ”に記載された方法に従ってＤ（－）酒石酸塩の融点を決定した。

融点：１８１．６℃。

【００５６】

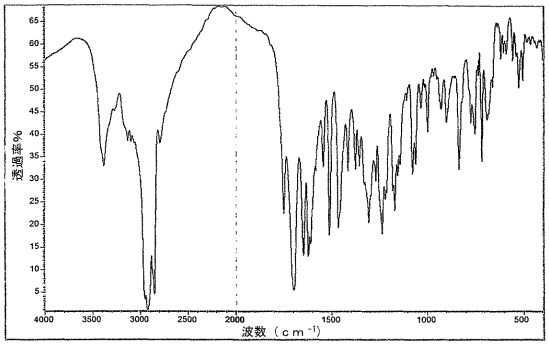
Ｄ（－）酒石酸塩のT_{onset}

Ｐｅｒｋｉｎ－Ｅｌｍｅｒ ＤＳＣ７装置を使用して、示差走査熱量測定により薬物のT_{onset}を決定した。

T_{onset}（１０℃／分、密閉パン）：１８７℃。

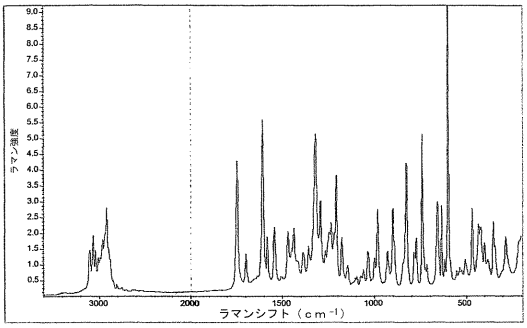
【図１】

Figure 1　D（−）酒石酸塩の赤外スペクトル



【図２】

Figure 2　D（−）酒石酸塩のラマンスペクトル



【図３】

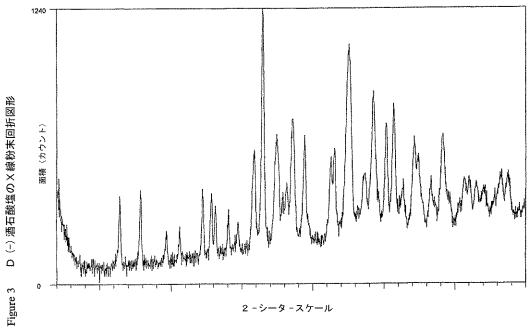
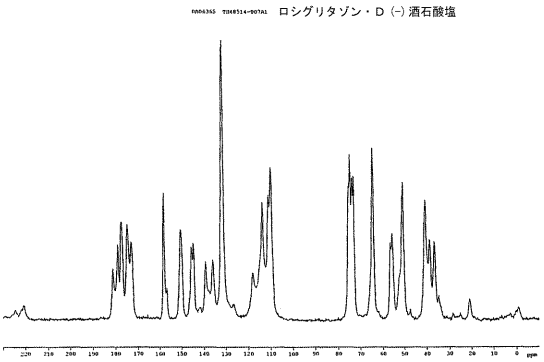


Figure 3

【図４】

Figure 4　D（−）酒石酸塩の固体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 February 2002 (14.02.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/12234 A1

(51) International Patent Classification⁷: C07D 417/12, A61K 31/44, A61P 3/08

(21) International Application Number: PCT/GB01/03515

(22) International Filing Date: 3 August 2001 (03.08.2001)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0019228.6 4 August 2000 (04.08.2000) GB

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: **SMITHKLINE BEECHAM P.L.C.** [GB/GB]; New Horizons Court, Brentford, Middlesex TW8 9EP (GB).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **CHOUDARY, Bernadette, Marie** [GB/GB]; GlaxoSmithKline Pharmaceuticals, Old Powder Mills, Near Leigh, Tonbridge, Kent TN11 9AN (GB). **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). **MACKENZIE, Donald, Colin** [GB/GB]; GlaxoSmithKline Pharmaceuticals, New Frontiers Science Park South, Third Avenue, Harlow, Essex CM19 5AW (GB). **O'KEEFFE, Deirdre** [IE/GB]; GlaxosmithKline Pharmaceuticals, Old Powder Mills, Near Leigh, Tonbridge, Kent TN11 9AN (GB).

(74) Agent: **RUTTER, Keith**; Corporate Intellectual Property, SmithKline Beecham, Two New Horizons Court, Brentford, Middlesex TW8 9EP (GB).

(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, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(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).

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 02/12234 A1

(54) **Title:** TARTRATE SALTS OF THIAZOLIDINEDIONE DERIVATIVE

(57) **Abstract:** A novel pharmaceutical compound 5-[4-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidine-2,4-dione D(-) Tartrate 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.

TARTRATE SALTS OF THIAZOLIDINEDIONE DERIVATIVE

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 one of which is the tartrate salt. The preferred salt of WO94/05659 is the maleic acid salt.

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

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

The novel D(-) Tartrate 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, D(-) tartrate salt or a solvate thereof.

Suitably, the D(-) Tartrate is a mono-tartrate salt

Mono tartrate salts also optionally comprise another monovalent salting ion such as an alkali metal or ammonium cation.

In one favoured aspect, the D(-) Tartrate provides an infrared spectrum substantially in accordance with Figure 1.

In one favoured aspect, the D(-) Tartrate provides a Raman spectrum substantially in accordance with Figure 2

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

In one favoured aspect, the D(-) Tartrate provides a Solid State ^{13}C NMR spectrum substantially in accordance with Figure 4.

In one favoured aspect, the D(-) Tartrate provides a melting point in the range of from 180 to 185°C, such as 180 to 183 °C, for example 181.6 °C

In a preferred aspect, the invention provides 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidine-2,4-dione, D(-) Tartrate 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 D(-) Tartrate or solvate thereof isolated in pure form or when admixed with other materials. Thus in one aspect there is provided the D(-) Tartrate or solvate thereof in isolated form.

In a further aspect there is provided the D(-) Tartrate or solvate thereof in a purified form.

In yet a further aspect there is provided the D(-) Tartrate or solvate thereof in crystalline form.

Also, the invention provides the D(-) Tartrate 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 D(-) Tartrate or solvate thereof in a pharmaceutically acceptable form, especially in bulk form, such form being particularly capable of being milled.

Furthermore, the invention provides the D(-) Tartrate 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 D(-) Tartrate 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 D(-) tartrate ion and thereafter, if required, a solvate of the resulting D(-) Tartrate is prepared; and the D(-) Tartrate or a solvate thereof is recovered.

A suitable reaction solvent is an alkanol, for example propan-2-ol or ethanol, or a hydrocarbon, such as toluene, a ketone, such as acetone, an ester, such as ethyl acetate, an ether such as tetrahydrofuran, a nitrile such as acetonitrile, 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 D(-) tartrate ion is D(-) tartaric acid. The D(-) tartaric acid is preferably added as a solid or in solution, for example in water or a lower alcohol such as methanol, ethanol, or propan-2-ol, or a mixture of solvents. An alternative source of D(-) tartrate ion is provided by a suitably soluble base salt of D(-) tartaric acid for example ammonium D(-) tartrate, or the D(-) tartaric 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 D(-) tartaric acid solutions are preferably in the range of 5 to 130% 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 D(-) Tartrate are prepared according to conventional procedures.

Recovery of the required compound generally comprises crystallisation from an appropriate solvent or mixture of solvents, conveniently the reaction solvent, usually assisted by cooling. For example, the D(-) tartrate may be crystallised from an alcohol such as propan-2-ol or ethanol. An improved yield of the salt may 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 may be used to improve the reproducability of the product form.

Crystallisation can also be initiated by seeding with crystals of the D(-) Tartrate or a solvate thereof but this is not essential.

When the mono tartrate salt comprise another monovalent salting ion such as an alkali metal or ammonium cation the said ion is conveniently formed by reacting the mono tartrate salt with a solution of the chosen monovalent salting

ion for example a metal or ammonium ion. Alternatively Compound(I) may be treated with a mono tartrate salt of the said monovalent salting 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.

D(-) tartaric 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.

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 D(-) Tartrate or a solvate thereof for use as an active therapeutic substance.

More particularly, the present invention provides the D(-) Tartrate 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 D(-) Tartrate 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 D(-) Tartrate 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 D(-) Tartrate or a solvate thereof and a pharmaceutically acceptable carrier therefor.

The D(-) Tartrate 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 infusable 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, tabletting 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, tabletting 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 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 D(-) Tartrate or a solvate thereof to a human or non-human mammal in need thereof.

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 D(-) Tartrate 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 D(-) Tartrate 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 D-(-)-tartrate

A mixture of 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy] benzyl]thiazolidine-2,4-dione (2.0 g), D-(-)-tartaric acid (0.84 g), acetone (90 ml) and deionised water (5 ml) was stirred and heated to 70°C to give a clear solution. The reaction mixture was then cooled to 21°C, and the solvent was removed under reduced pressure. Toluene (50 ml) was added and the mixture stirred and the solvent evaporated under reduced pressure. Ethyl acetate (50 ml)

and denatured ethanol (20 ml) were added to the residue and the mixture stirred and heated to reflux and then cooled to 21°C. The product was collected by filtration and dried under vacuum to give 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidine-2,4-dione D(-)- tartrate as a white crystalline solid (1.2 g).

^{1}H NMR (d^6 – DMSO) : consistent with 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidine-2,4-dione D(-)-tartrate.

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

A mixture of 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidine-2,4-dione (4.5 g) and denatured ethanol (120 ml) was heated to reflux to give a clear solution. The solution was cooled to 70°C and D-(-)-tartaric acid (1.9 g) was added and the stirred mixture heated to reflux. The solution was cooled to 45°C, seeded with crystals of 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidine-2,4-dione D(-) tartrate and sonicated for 5 minutes to give a white suspension. The mixture was cooled to 21°C and the product collected by filtration, washed with denatured ethanol (20 ml) and dried under vacuum for 3 hours to give 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidine-2,4-dione D-(-)-tartrate as a white crystalline solid (5.8 g).

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

A mixture of 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl] thiazolidine-2,4-dione (5.0 g) and propan-2-ol (100 ml) was stirred and heated to reflux until a clear solution was observed. A solution of D-(-)-tartaric acid (2.1 g) in propan-2-ol (30 ml), at 60-70°C, was added to the reaction mixture which was then stirred at reflux for 5 minutes. The mixture was then cooled to 21°C over a period of 90 minutes. The product was collected by filtration, washed with propan-2-ol (50 ml) and dried under vacuum to provide 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidine-2,4-dione D(-)-tartrate (6.7 g) as a white crystalline solid.

Example 4 5-[4-[2-(N-Methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl] thiazolidine-2,4-dione, D-(-)-tartrate

A solution of D-(-)-tartaric acid (8.4 g) in propan-2-ol (70 ml) was added to a stirred suspension of 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]

thiazolidine-2,4-dione (20.0 g) in propan-2-ol (400 ml) at reflux. The reaction mixture was stirred at reflux until a clear solution was observed, then cooled to 21°C. The white solid was collected by filtration, washed with propan-2-ol (100 ml) then dried under vacuum for 2 hours at 21°C to provide 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy][benzyl]thiazolidine-2,4-dione D-(-)-tartrate (26.9 g) as a white crystalline solid.

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:
3385, 2792, 1751, 1700, 1646, 1621, 1545, 1512, 1466, 1416, 1377, 1357, 1304, 1267, 1233, 1217, 1168, 1153, 1076, 1060, 1033; 999, 927, 901, 835, 773, 752, 716, 688, 618, 603, 589, 556, 527, 507 cm^{-1}.

The infrared spectrum of the solid product was recorded using Perkin-Elmer Spectrum One FT-IR spectrometer fitted with a universal ATR accessory. Bands were observed at:
3384, 2937, 2787, 1751, 1694, 1645, 1620, 1609, 1543, 1511, 1466, 1415, 1384, 1357, 1303, 1267, 1232, 1217, 1167, 1153, 1141, 1075, 1059, 1032, 998, 927, 899, 832, 772, 751, 715, 686, 658 cm^{-1}.

The Raman spectrum of the product (Figure 2) was recorded with the sample in an NMR tube using a Nicolet 960 E.S.P. FT-Raman spectrometer, at 4 cm^{-1} resolution with excitation from a Nd:V04 laser (1064 nm) with a power output of 400mW. Bands were observed at: 3101, 3065, 3043, 2920, 1748, 1700, 1610, 1584, 1545, 1471, 1439, 1390, 1358, 1320, 1293, 1236, 1207, 1177, 1146, 1060, 1035, 982, 930, 901, 828, 774, 741, 659, 638, 621, 604, 507, 468, 431, 397, 349, 281, 99.8 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 kV, Generator current: 40 mA, Start angle: 2.0 °2θ, End angle: 35.0 °2θ, Step size: 0.02 °2θ , Time per step: 2.5 seconds. Characteristic XRPD angles and relative intensities are recorded in Table 1.

Table 1

Angle	Rel. Intensity
2θ °	%
6.4	10.2

7.9	11.6
9.7	3.6
10.6	4.3
12.2	11.9
12.8	10.4
13.1	7.9
14.1	7.3
14.7	4.9
15.8	22.9
16.5	100
17.5	29.7
17.9	11
18.2	13.4
18.6	36
19.4	29.3
21.3	21.4
21.6	24.3
22.6	75.9
23.7	15.8
24.3	49
25.2	34
25.7	43
26.4	14.3
27.2	28.6
27.4	22.3
28.3	15.1
29.2	29.6
29.6	8.7
30.4	9.4
30.7	14.3
31.1	14.9
31.6	13.6
32.1	12.4
33.3	15.2
33.8	16.6

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 3ms, 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:
181.2, 179.0, 177.4, 174.7, 173.0, 158.2, 156.9, 150.3, 145.6, 144.7, 141.9, 139.3, 136.1, 131.7, 126.6, 118.1, 113.7, 111.0, 110.0, 75.2, 74.6, 73.7, 73.0, 64.6, 56.6, 55.7, 50.8, 47.4, 40.6, 38.8, 36.7, 34.8 ppm.

Properties of the D(-) Tartrate, recorded for the product of Example 4

Solid State Stability of the D(-) Tartrate
The solid state stability of the drug substance was determined by storing approximately 1.0 g of the material in a glass bottle at i) 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 96% initial).

b) 50°C: No significant degradation observed (HPLC assay 98% initial).

Flow Properties of the D(-) Tartrate:
The ratio between the bulk density and the tapped bulk density (Hausner Ratio) of the D(-) Tartrate was determined using standard methods ("Pharmaceutics - The Science of Dosage Form Design", editor M. Aulton, 1988, published by:Churchill Livingstone).
Hausner Ratio: 1.2

Melting Point of the D(-) Tartrate
The melting point of the D(-) Tartrate 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: 181.6°C

T_{onset} of the D(-) Tartrate
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): 187 °C

CLAIMS:

1. A compound 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidine-2,4-dione, D(-) tartrate 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;
(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; or
(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; 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.

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.

7. A compound according to any one of claims 1 to 3, in a pharmaceutically acceptable form having good flow properties.

8. A process for preparing the D(-) Tartrate or a solvate thereof, characterised in that characterised in that 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidine-2,4-dione (Compound (I)), or a salt

thereof, is reacted with a source of D(-) tartrate ion and thereafter, if required, a solvate of the resulting D(-) Tartrate is prepared; and the D(-) Tartrate 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 D(-) tartrate 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 D(-) tartrate 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 D(-) tartrate 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.

Figure 1 Infrared spectrum of the D(-) Tartrate.

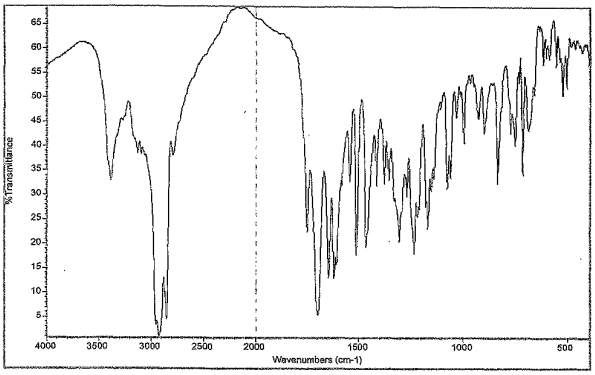


Figure 2 Raman spectrum of the D(-) Tartrate.

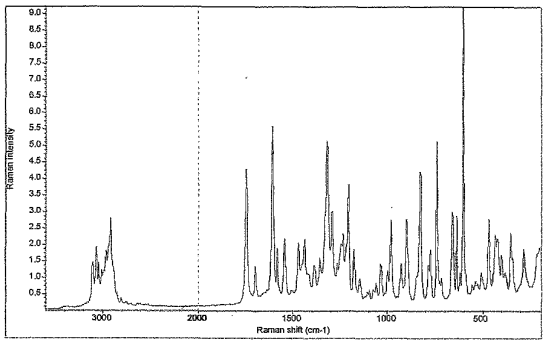


Figure 3 X-Ray Powder Diffractogram of the D(-) Tartrate

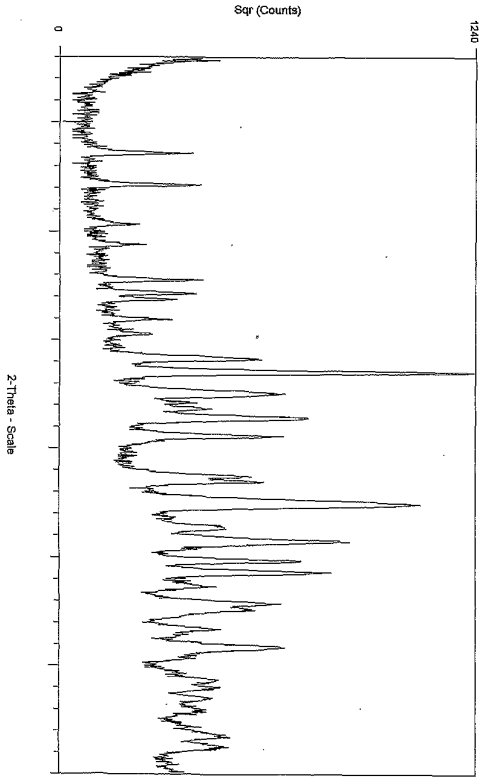
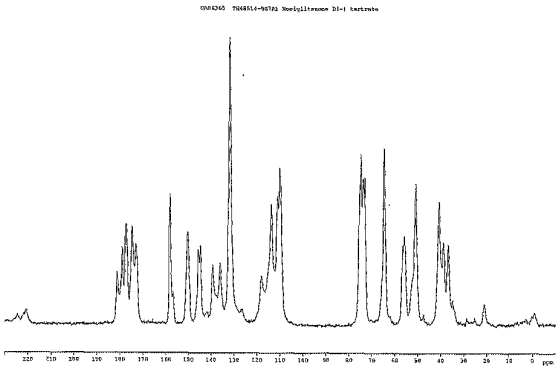


Figure 4 Solid State 13C NMR spectrum of the D(-) Tartrate



【国際調査報告】

WO 02/12234 INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/GB01/03515

PCT/GB 01/03515

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D417/12 A61K31/44 A61P3/08

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, CHEM ABS Data, WPI Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 94 05659 A (SMITHKLINE BEECHAM PLC ;POOL COLIN RIPLEY (GB); ROMAN ROBIN SHERWO) 17 March 1994 (1994-03-17) cited in the application page 2, line 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 claim(s) 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.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
26 September 2001	05/10/2001

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Steendijk, M

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

...formation on patent family members

Int ional Application No
PCT/GB 01/03515

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
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
		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

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

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,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 バーナデット・マリー・チョーダリー
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 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
(72)発明者 ドナルド・コリン・マッケンジー
イギリス、シーエム１９・５エイダブリュー、エセックス、ハーロウ、サード・アベニュー、ニュー・フロンティアーズ・サイエンス・パーク・サウス、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 ディアードレ・オキーフ
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 BB07 CC62 DD12 EE01
4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BC82 GA08 GA10 GA14 GA15 MA01
MA04 ZC35