

02 111193 00

TORIO

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 02111193 00000000

Folios: 49

Fecha (HND): 2002-12-06 16:54:39

Trámite : 011 PCT-PATENT 375 FASE NACI 411 PRESENTACIÓN

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1

SOLICITUD DE :

☒ X

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☐

Capítulo I.

☒ X

Capítulo II.

2

SOLICITANTE

(71)

Nombre: SMITHKLINE BEECHAM P.L.C.

Dirección: 980 Great West Road, Brentford Middx TW8 9GS, Reino Unido

Nacionalidad o Domicilio: Britanica

Lugar de Constitución: Reino Unido

Teléfono:

Fax:

E-Mail

IDENTIFICACION

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: Avda 82 No. 10-62 Piso 6

Teléfono: 634-1500

Fax: 376-2211

E-Mail: patents.bogota@bakernet.com

IDENTIFICACION

C.C.

☒ X

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número 79.782.747 Btá TP 74.295

4

INVENTOR (ES)

(72)

Nombre: GRAIG ANDREW SIMON, HO TIM CHIEN TING

Dirección: Old Powder Mills, Near Leigh, Tonbridge, Kent TN11 9AN Reino Unido, Old Powder Mills, Near Leigh, Tonbridge, Kent TN11 9AN Reino Unido,

Nacionalidad o Domicilio: BRITANICA

5

PCT (65)

Solicitud Internacional No. PCT/GB01/02567

Fecha Junio 08, 2001

Publicación Internacional No. WO 01/94344

Fecha Diciembre 13, 2001

6

Título (54)

SAL DE TIAZODILINDIONA PARA EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES MELLITUS

7

Clasificación Internacional (51)

A61K31/427

8

Prioridad

SI

☒ X

NO

☐

(33) País de Origen

GB

(32) Fecha

Junio 08, 2000

(31) Número de Solicitud

0014006.1

9

Comprobante de pago No. 76,268

Fecha 15-11-02

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página

10

ANEXOS

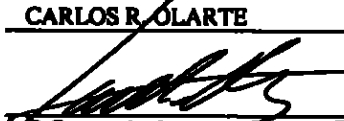
- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Poderes, si fuere el caso
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen preliminar (IPEA)
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 x 12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Búsqueda Internacional

11

FIGURA CARACTERISTICA

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTEFIRMA: 

Y.G.C. 79.782.747 de Bta T.P. 74295

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 02 - 76,260
FECHA : NOVIEMBRE 15 DE 2002

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 02111193 00000000 Folios: 49
Fecha (HH): 2002-12-06 16:54:39
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE INICI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
JORDAN GOMEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	7970370	15/11/2002	3,780,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
1		TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	378,000.00
		TOTAL :	\$ 378,000.00

SOM: TRESCIENTOS SETENTA Y OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador 382 0840
Fax 350 5220
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

Traducción oficial del inglés por Marlén Neira Castro, resolución 2117 del Ministerio de Justicia de Colombia.

APOSTILLA EN PODER DE SMITHKLINE BEECHAM P.L.C.

004

CERTIFICADO DE NOTARIO PUBLICO DE DE PINNA:

En español firmado el 18 de octubre de 2002 por James Kerr Milligan

Notario Público de Londres, Inglaterra -

Sello en alto relieve del Notario De Pinna.

Al reverso:

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País : Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
Este documento Público
2. ha sido firmado por James Kerr Milligan
3. Quien ejerce funciones de Notario Público
4. lleva el sello de dicho Notario Público

CERTIFICADO

5. En Londres
6. El 18 de octubre de 2002.
7. Por el Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la Mancomunidad.
8. Bajo el No. G042110
9. Sello de la oficina de Asuntos exteriores y de la Mancomunidad.
10. Firma ilegible de J. Ireland- Por el Secretario de Estado

Si se usa este documento en un país no miembro de la Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961, debe pasar por la sección consular de la misión que representa ese país.

PODER DE REPRESENTACIÓN DE SMITHKLINE BEECHAM P.L.C.

Bilingüe inglés, español firmado el 18 de octubre de 2002 en Brentford, Middlesex, Inglaterra por Peter John Giddings, como funcionario autorizado y apoderado.

Traducción fiel del documento en inglés, con copia en archivo. Bogotá 21-11-2002

COMO NOTARIO ONCE DE ESTE
CIRCULO HAGO CONSTAR QUE ESTA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL
ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA.

21 NOV 2002

BOGOTÁ D.C. - COLOMBIA
MINISTERIO DE JUSTICIA
NOTARIA ONCE (M)

Marlén Neira C.
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés

Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987

Yo, el infrascrito **JAMES KERR MILLIGAN**, Notario Público de la Ciudad de Londres, Inglaterra, por la Autoridad Real debidamente admitido y juramentado,

CERTIFICO:

QUE el Poder que se adjunta fue firmado en nombre y representación de la Sociedad inglesa denominada **"SMITHKLINE BEECHAM p.l.c."**, Sociedad legalmente constituida y existente de acuerdo con las leyes de Inglaterra, e inscrita en la Oficina de Registro de Sociedades bajo el número **2337959**, con domicilio social en **980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS, Inglaterra**, por el Señor Don **PETER JOHN GIDDINGS**, cuya identidad me consta, Apoderado de la referida Sociedad;

QUE el citado Señor Don **PETER JOHN GIDDINGS** está debida y suficientemente autorizado para firmar documentos de esta clase, en virtud del Poder otorgado en su favor por la referida Sociedad fechado el **12 de julio de 2002**, copia del cual he tenido a la vista;

Y QUE los objetos para los cuales se otorgó dicho Poder se encuentran dentro de los objetos o actividades de la citada Sociedad, de acuerdo con la Escritura Constitutiva y los Estatutos Sociales, los cuales he tenido a la vista.

Y PARA QUE CONSTE donde y como convenga y fuere necesario expido el presente Certificado que firmo y sello en Londres, el día de hoy dieciocho de octubre del año dos mil dos.

JAMES KERR MILLIGAN
Notario Público de Londres, Inglaterra

COMO NOTARIO ONCE DE ESTE
CIRCULO HAGO CONSTAR QUE ESTA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL
ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA.
21 NOV 2002
BOGOTA, D.C. - COLOMBIA
SECCION DE REGISTRO DE EMBAJADA
NOTARIA ONCE (11)



SCRIVENER
NOTARIES

DE PINNA
45 Piccadilly London W1J 0EL
Telephone: +44 (0)20 7293 2900 Fax: +44 (0)20 7293 2901
Telex: 9111 Pinna G B

MANHATTAN 2777

RECEIVED
SECRETARY OF STATE
FOR FOREIGN AFFAIRS
LONDON
NOV 20 1961
RECEIVED
SECRETARY OF STATE
FOR FOREIGN AFFAIRS
LONDON
NOV 20 1961
RECEIVED
SECRETARY OF STATE
FOR FOREIGN AFFAIRS
LONDON
NOV 20 1961

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND
(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

APOSTILLE

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by James Kerr Milligan
a été signé par

3. Acting in the capacity of Notary Public
agissant en qualité de

4. Bears the seal/stamp of The Said Notary Public
est revêtu du sceau/stamp de

5. at London/Londres
Certified/Attesté
6. the/le 18 October 2002

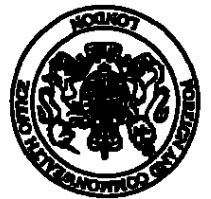
7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal aux Affaires Etrangères et du Commonwealth

8. Number/No

G042110

10. Signature: J. Ireland





For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961,
it should be presented to the consular section of the mission representing that country.

RAIBECK, LARA, RODRIGUEZ & RUEDA
MEMBERS OF THE FIRM
BAKER & MCKENZIE
ATTORNEYS AT LAW

AV 82 No. 10-82, 6TH FLOOR
BOGOTÁ, D.C. COLOMBIA
TELEPHONE (57-1) 634-1500
FACSIMILE (57-1) 376-2211
NIT 860.068.840-3
OFFICE: BOGOTÁ@BAKERINET.COM
WWW.BAKERINET.COM

006

POWER OF ATTORNEY

The undersigned. **SmithKline Beecham p.l.c.**

located in **980 Great West Road
Brentford
Middlesex TW8 9GS
United Kingdom**

declares that it hereby grants to

CARLOS REINALDO OLARTE ANDIÖR

ALVARO CORREA ORDOÑEZ

a full and sufficient power of attorney to apply to the proper national officers and authorities for the issue of:

Patents of Invention, Patents for Utility Models, Industrial Design Registrations, mergers, changes of name, assignments, filing and prosecution of oppositions, changes of address.

to which and it empowers them to take all steps necessary before said authorities for the objects stated, to file petitions, prepare descriptions, make protests, declarations, appeals and objections, pay imposts, apply for certifications, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. To the said mandataries sufficient power is granted hereby to receive notifications for and on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the patents, and to do everything that may be required, before administrative or judicial officers of any class giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions if necessary.

Done and subscribed in

Brentford, Middlesex, England

On the 16 day of October

2002

Peter John GIDDINGS as Attorney and Authorised Official

PODER

La abajo firmada.

domiciliada en

declara por el presente otorgar a

CARLOS REINALDO OLARTE YIO

ALVARO CORREA ORDOÑEZ

poder especial amplio y bastante para recabar de las oficinas y autoridades nacionales que correspondan, la obtención de:

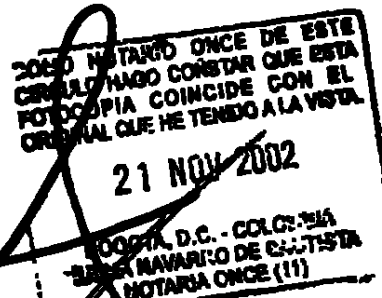
Patentes de Invencción, Patentes de Modelo de Utilidad, Registro de Diseños Industriales, fusiones, cambios de nombre, cesiones, presentación y trámite de oposiciones, cambios de dirección.

a cuyo efecto los faculta para dar ante dichas autoridades, todos los pasos necesarios al objeto indicado, elevar solicitudes, formular descripciones, protestas, declaraciones, apelaciones y reclamos, oblar impuestos, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede a los expresados mandatarios poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de las patentes se presentaren y hacer cuanto fuere necesario, ante las autoridades administrativas o judiciales de cualquier orden, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y en caso necesario revocar dichas sustituciones.

Dado y firmado en

A los 16 días del mes de Octubre

2002



(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
13 December 2001 (13.12.2001)

PCT

(10) International Publication Number
WO 01/94344 A1

(51) International Patent Classification⁷: C07D 417/12, A61K 31/425, 31/44, A61P 3/10

(81) Designated States (*national*): AR, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, 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.

(21) International Application Number: PCT/GB01/02567

(22) International Filing Date: 8 June 2001 (08.06.2001)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data: 0014006.1 8 June 2000 (08.06.2000) 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, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

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

Published:
— with international search report
— before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

(72) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants (*for US only*): CRAIG, Andrew, Simon [GB/GB]; GlaxoSmithKline, Old Powder Mills, Near Leigh, Tonbridge, Kent TN11 9AN (GB). HO, Tim, Chien, Ting [GB/GB]; GlaxoSmithKline, Old Powder Mills, Near Leigh, Tonbridge, Kent TN11 9AN (GB).

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.

(74) Agent: GIDDINGS, Peter, John; Corporate Intellectual Property, GlaxoSmithKline, Two New Horizons Court, Brentford, Middlesex TW8 9HP (GB).

WO 01/94344 A1

(54) Title: THIAZOLIDINEDIONE SALT FOR TREATMENT OF DIABETES MELLITUS

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

THIAZOLIDINEDIONE SALT FOR TREATMENT OF DIABETES MELLITUS

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.

5 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)").

10 International Patent Application, Publication Number WO94/05659 discloses certain salts of the compounds of EP 0,306,228 including salts formed from mineral acids such as hydrobromic, hydrochloric and sulphuric acids, and organic acids, such as methanesulphonic, tartaric and, in particular, maleic acid salts.

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

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

The novel Hydrobromide 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.

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

Suitably, the hydrobromide is a monohydrobromide.

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

30 In one favoured aspect, the Hydrobromide provides a Raman spectrum substantially in accordance with Figure II.

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

35 In one favoured aspect, the Hydrobromide provides a solid-state ¹³C NMR spectrum substantially in accordance with Figure IV.

It is also favoured that the Hydrobromide has a melting point within the range of from 175 to 185°C, especially 180 to 185°C, for example 181°C.

Also the Hydrobromide has a T_{onset} within the range of from 180 to 186°C, for example 182.5°C.

Thus in a preferred aspect, the the Hydrobromide is characterised in that it provides two or more of:

- 5 (i) an infrared spectrum substantially in accordance with Figure I;
- (ii) a Raman spectrum substantially in accordance with Figure II;
- (iii) an X-Ray powder diffraction pattern (XRPD) substantially in accordance with Table I or Figure III;
- (iv) a solid-state ^{13}C NMR spectrum substantially in accordance with Figure IV; and
- 10 (v) a melting point within the range of from 175 to 185°C, especially 180 to 185°C, for example 181°C.

The present invention encompasses the Hydrobromide or solvate thereof isolated in pure form or when admixed with other materials. Thus in one aspect there is provided the Hydrobromide or solvate thereof in isolated form.

- 15 In a further aspect there is provided the Hydrobromide or solvate thereof in a purified form.

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

- 20 Also, the invention provides the Hydrobromide 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 Hydrobromide or solvate thereof in a pharmaceutically acceptable form, especially in bulk form, such form being particularly capable of being milled.

- 25 Furthermore, the invention provides the Hydrobromide 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.

- 30 The invention also provides a process for preparing the Hydrobromide or 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 hydrogen bromide and thereafter, if required, a solvate of the Hydrobromide is prepared; and the Hydrobromide or solvate thereof is recovered.

- 35 A suitable reaction solvent is an alkanol, for example propan-2-ol, 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, water, or an organic acid such as acetic acid; or a mixture thereof.

Conveniently, the source of hydrogen bromide is provided by an aqueous solution of hydrogen bromide, for example a 48% w/w solution in water. Alternatively, the source
5 of hydrogen bromide is a solution of hydrogen bromide in an appropriate solvent, optionally the reaction solvent, for example propan-2-ol. In addition, the hydrogen bromide may be added directly to a solution or suspension of Compound(I) in the chosen reaction solvent.

An alternative source of hydrogen bromide is provided by a base salt of
10 hydrobromic acid for example ammonium bromide, or the hydrobromic acid salt of an amine, for example ethylamine or diethylamine.

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.

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

Recovery of the required compound generally comprises crystallisation from an appropriate solvent, conveniently the reaction solvent, usually by cooling to a temperature in the range of from 0°C to 60°C, for example 20 to 25°C or from 40 to 50°C. For
20 example the Hydrobromide may be crystallised from an alcohol such as propan-2-ol or a ketone such as acetone.

In one preferred form the recovery comprises initial cooling to a first temperature, such as in the range of from 40 to 50°C, thereby allowing initiating crystallisation and thereafter cooling to a second temperature, suitably in the range of from 0 to 25°C.

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

Solvates are prepared by use of appropriate conventional methods.

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
30 are incorporated herein by reference.

When used herein the term "Tonset" 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
35 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.

- 5 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
10 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
15 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.

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

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

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

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

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

- 35 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, 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 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 Hydrobromide or 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 Hydrobromide or 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 Hydrobromide or 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.

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

5 A mixture of 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl] thiazolidine-2,4-dione (1.0 g) and propan-2-ol (50 ml) was stirred and heated to reflux for a period of 10 minutes at which point a clear solution was observed. Hydrobromic acid (48% w/w solution in water, 0.31ml) was then added dropwise, and the reaction mixture stirred for 10 minutes at reflux then allowed to cool to 21°C. The product was collected by filtration and washed with propan-2-ol (10 ml) to give the 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidine-2,4-dione hydrobromide (0.41 g) as a white crystalline solid.

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

15 A mixture of 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl] thiazolidine-2,4-dione (3.0 g) and acetone (100 ml) was stirred and heated to reflux for a period of 15 minutes at which point a clear solution was observed. Hydrobromic acid (48% w/w solution in water, 0.95 ml) was added and the reaction mixture stirred at reflux for 15 minutes and then cooled to 21°C. After standing for 20 120 hours the mother liquor was decanted and the crystalline product washed with acetone (10 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 hydrobromide (3.7 g).

25 ¹H-NMR (d₆-DMSO): consistent with 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidine-2,4-dione hydrobromide containing acetone, 0.5% wt/wt.

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

30 A mixture of 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl] thiazolidine-2,4-dione (15.0 g) and acetone (230 ml) was stirred and heated to reflux for 15 minutes at which point a clear solution was observed. Hydrobromic acid (48% w/w aqueous solution, 4.75 ml) was then added and the mixture was cooled to 45°C and stirred for 1 35 hour, and then cooled to 21°C. The white solid was collected by filtration, and washed with acetone (100 ml) to give 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidine-2,4-dione hydrobromide (17.7 g) as a white crystalline solid.

40

CHARACTERISING DATA FOR THE HYDROBROMIDE

(1) RECORDED FOR THE PRODUCT OF EXAMPLE 3

Solubility of the Hydrobromide

The solubility of the material was determined by adding water in aliquots from 1 to 1000ml to approximately 100mg of drug substance until the powder had dissolved. The visual solubility was confirmed by an HPLC assay of a saturated solution.

Solubility: 6mg/ml.

5

Solid State Stability of the Hydrobromide

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

10

by HPLC for final content and degradation products in both cases.

a) 40°C / 75 % RH: No significant degradation observed (HPLC assay 98 % initial).

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

15

Flow Properties of the Hydrobromide:

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

20

Hausner Ratio: 1.3

T_{onset} of the Hydrobromide

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

25

T_{onset}: 182.5 °C

Melting Point of the Hydrobromide

The melting point of the drug substance was determined visually by hot stage microscopy.

30

Mpt: 181 °C

(2) RECORDED FOR THE PRODUCT OF EXAMPLE 2

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 I). Data were

35

digitised at 1 cm⁻¹ intervals. Bands were observed at:

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

40

The IR spectrum of the solid product was recorded using a universal ATR accessory.

Bands were observed at: 2929, 2859, 2749, 1745, 1694, 1641, 1608, 1543, 1514, 1445, 1419, 1382, 1358, 1326, 1311, 1287, 1255, 1240, 1202, 1184, 1148, 1070, 1053, 1031, 1014, 985, 906, 862, 844, 802, 768, 737, 710, 657 cm⁻¹. The Raman spectrum of the product (Figure II) was recorded with the sample in an NMR tube using

45

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: 3067, 2997, 2926, 2884, 2860, 1747, 1611, 1588, 1545, 1445, 1382, 1360, 1315, 1287, 1240,

1213, 1185, 1070, 1016, 986, 917, 826, 769, 740, 712, 659, 636, 620, 605, 506, 470, 405, 332, 303, 134, 99 cm^{-1} .

- 5 The XRPD pattern of the product (Figure III) was recorded using the following acquisition conditions: Tube anode: Cu, Generator tension: 40 kV, Generator current: 40 mA, Start angle: $2.0^\circ 2\theta$, End angle: $35.0^\circ 2\theta$, Step size: $0.02^\circ 2\theta$, Time per step: 2.5 seconds. Characteristic XRPD angles and relative intensities are recorded in Table 1.

10

Table 1

Angle 2-Theta °	Intensity %
10.0	2.9
11.7	2.7
12.4	0.8
13.2	8.9
13.4	9.6
13.8	1.1
14.4	1.8
14.8	5.6
15.9	7.4
16.3	23.5
17.1	17.2
17.6	15.5
18.1	21.1
19.4	15.1
20.3	6.8
20.7	2.4
21.3	7.3
22.1	36.3
22.5	20.8
22.8	3
23.4	100
23.7	18
24.0	19.7
24.5	18.1
24.9	25.2
25.7	10.6
26.3	12
26.8	11.8
27.0	15.8
27.3	6.6

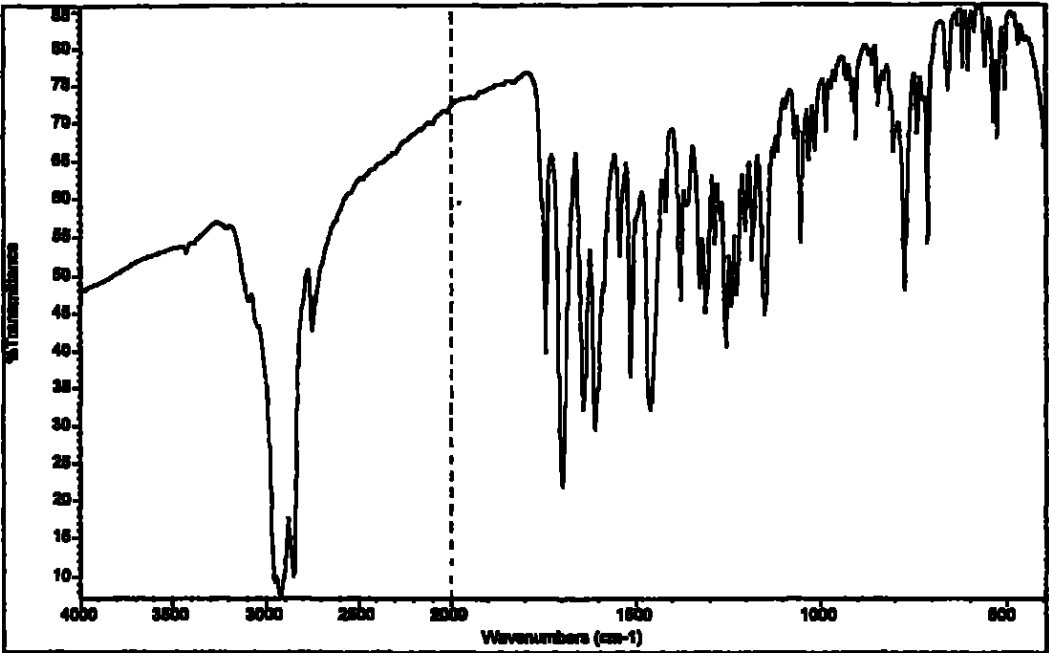
27.8	15.4
28.2	5
29.2	12.4
29.4	6.8
29.9	5.9
30.4	11.5
30.7	21.9
31.1	2.9
31.8	7.2
32.2	8.3
32.3	8.8
32.5	11.9
33.0	7.3
33.9	7
34.3	9
34.7	5.5

CLAIMS:

1. A compound 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidine-2,4-dione hydrobromide or a solvate thereof.
- 5 2. A compound according to claim 1, characterised in that it provides two or more of:
 - (i) an infrared spectrum substantially in accordance with Figure I;
 - (ii) a Raman spectrum substantially in accordance with Figure II;
 - 10 (iii) an X-Ray powder diffraction pattern (XRPD) substantially in accordance with Table I or Figure III;
 - (iv) a solid-state ^{13}C NMR spectrum substantially in accordance with Figure IV; and
 - (v) a melting point within the range of from 175 to 185°C, especially 180 to 185°C, for example 181°C.
- 15 3. A compound according to claim 1 or claim 2, in purified form.
4. A compound according to any one of claims 1 to 3, in a solid dosage form.
- 20 5. A compound according to any one of claims 1 to 3, in a pharmaceutically acceptable form capable of being milled.
6. A compound according to any one of claims 1 to 3, in a pharmaceutically acceptable form having good flow properties.
- 25 7. A process for preparing the 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidine-2,4-dione hydrobromide or a solvate thereof, characterised in that 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidine-2,4-dione or a salt thereof is reacted with a source of hydrogen bromide and thereafter, if required, a solvate of the Hydrobromide is prepared; and the Hydrobromide or solvate thereof is recovered.
- 30 8. A pharmaceutical composition comprising 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidine-2,4-dione hydrobromide or a solvate thereof and a pharmaceutically acceptable carrier therefor.
- 35 9. A compound 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidine-2,4-dione hydrobromide or a solvate thereof for use as an active therapeutic substance.

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

Figure I Infrared spectrum of the Hydrobromide



5

Figure II Raman Spectrum of the Hydrobromide

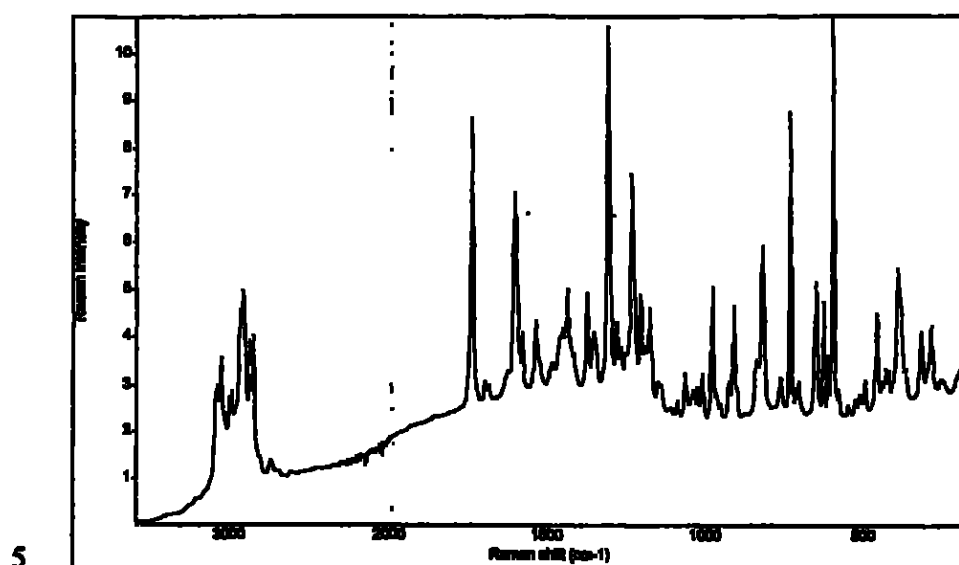


Figure III X-Ray Powder Diffractogram of the Hydrobromide

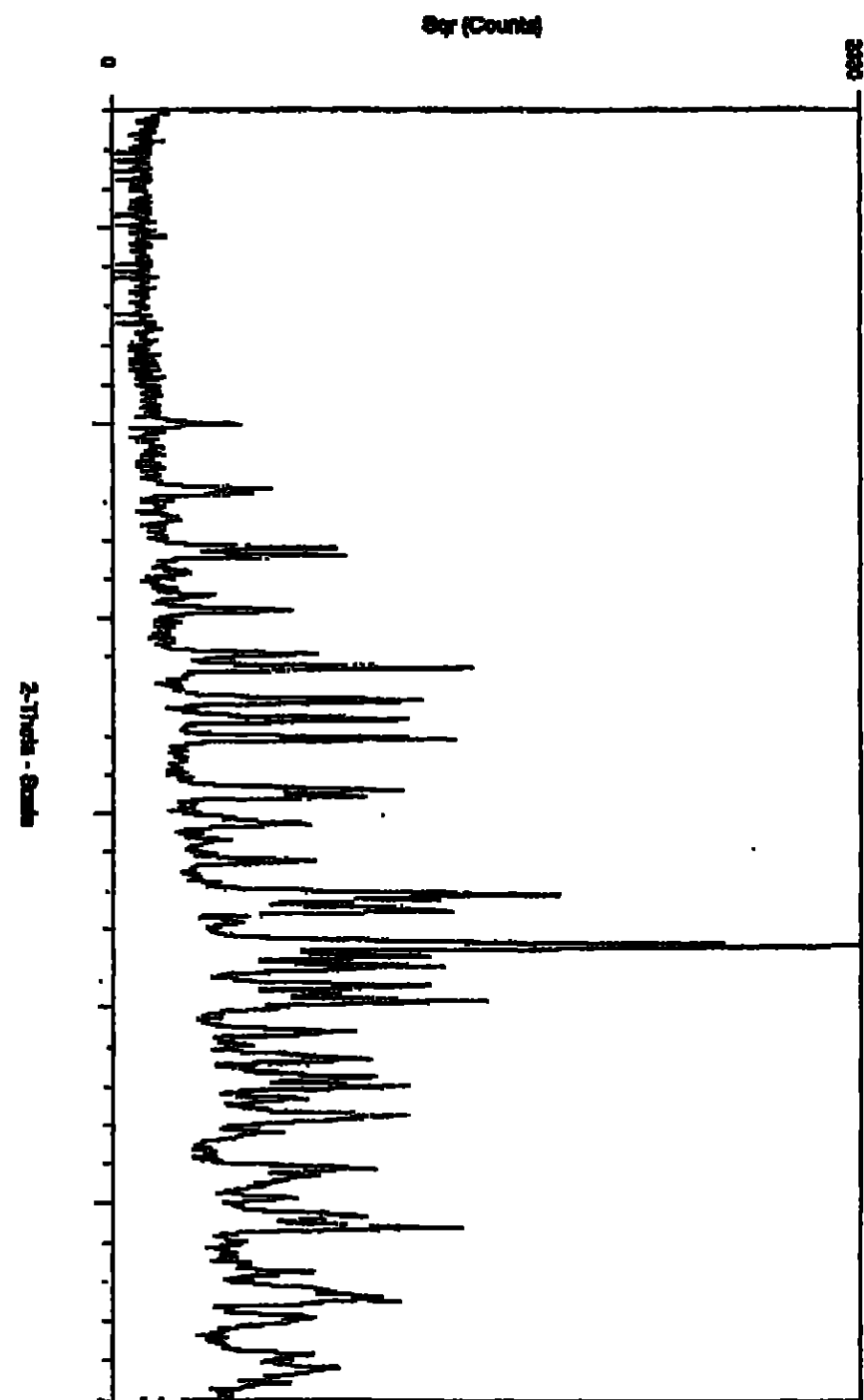
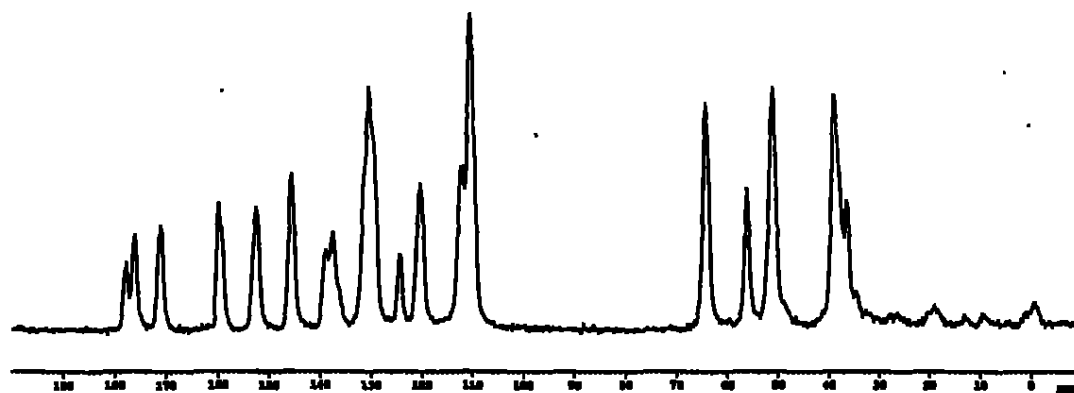


Figure IV Solid-State NMR spectrum of the Hydrobromide

015

5



SAL DE TIAZ DILINDI NA PARA EL TRATAMIENT DE LA DIABETES
MELLITUS.

Esta invención se refiere a un compuesto farmacéutico
5 novedoso, a un proceso para la preparación del compuesto farmacéutico y al
uso del compuesto farmacéutico en medicina.

La solicitud de patente europea número de publicación
0,306,228, se refiere a ciertos derivados de la tiazolidindiona descritos por
tener actividad hipoglicémica e hipolipidémica. El compuesto del ejemplo 30
10 de la 0,306,228 es 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]tiazolidin-2,4-
diona (de aquí en adelante también referido como el compuesto I).

La solicitud de patente internacional número de publicación
WO94/05659, describe ciertas sales de los compuestos de EP 0,306,228,
incluyendo sales formadas a partir de ácidos minerales, tales como ácidos
15 bromhídrico, clorhídrico y sulfúrico, y ácidos orgánicos tales como
metansulfónico, tartárico, y en particular, sales del ácido maleico.

Se ha descubierto ahora que el compuesto I forma una sal
novedosa de bromohidrato (de aquí en adelante también referida como
bromohidrato) que es particularmente estable y así es adecuada para la
20 preparación y manejo a granel. El bromohidrato también tiene un alto punto de
fusión, muestra una solubilidad acuosa particularmente buena y posee buenas
propiedades de flujo a granel. El bromohidrato es por lo tanto

sorprendentemente responsable del procesamiento farmacéutico a gran escala y especialmente en la molienda a gran escala.

La forma novedosa se puede preparar por un proceso eficiente, económico y reproducible, particularmente adecuado para la preparación a
5 gran escala.

El bromohidrato novedoso también tiene propiedades farmacéuticas útiles y en particular se indica por ser útil para el tratamiento y/o profilaxis de la diabetes mellitus, condiciones asociadas con la diabetes mellitus y ciertas complicaciones de la misma.

10 De esta manera, la presente invención proporciona el bromohidrato de 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]tiazolidin-2,4-diona o un solvato del mismo.

Adecuadamente, el bromohidrato es un monobromohidrato.

En un aspecto favorecido, el bromohidrato suministra un
15 espectro infrarrojo substancialmente de conformidad con la figura I.

En un aspecto favorecido, el bromohidrato proporciona un espectro Raman substancialmente de conformidad con la figura I.

En un aspecto favorecido, el bromohidrato proporciona un espectro Raman substancialmente de conformidad con la figura II.

20 En un aspecto favorecido, el bromohidrato proporciona un patrón de difracción de polvo de rayos X (XRPD) substancialmente de conformidad con la tabla I o la figura III.

En un aspecto favorecido, el bromohidrato proporciona un espectro RMN¹³C de estado sólido substancialmente de conformidad con la figura IV.

5 También se favorece el que el bromohidrato tenga un punto de fusión dentro del rango desde 175 a 185°C, especialmente 180 a 185°C, por ejemplo 181°C.

También, el bromohidrato tiene una T_{comienzo} dentro del rango de 180 a 186°C, por ejemplo 182.5°C.

10 Así en un aspecto preferido, el bromohidrato se caracteriza porque proporciona dos o más de:

(i) un espectro infrarrojo substancialmente de conformidad con la figura I;

(ii) un espectro Raman substancialmente de conformidad con la figura II;

15 (iii) un patrón de difracción de polvo de rayos X (XRPD) substancialmente de conformidad con la tabla I o la figura III;

(iv) un espectro de estado sólido ¹³C RMN substancialmente de conformidad con la figura IV; y

20 (v) un punto de fusión dentro del rango desde 175 a 185°C, especialmente de 180 a 185°C, por ejemplo 181°C.

La presente invención abarca el bromohidrato o solvato del mismo aislado en forma pura o cuando se mezcla con otros materiales. Así en

un aspecto, se suministra el bromohidrato o un solvato del mismo en forma aislada.

En un aspecto adicional, se proporciona el bromohidrato o un solvato del mismo en una forma purificada.

5 Todavía en un aspecto adicional, se proporciona el bromohidrato o un solvato del mismo en forma cristalina.

También, la invención proporciona el bromohidrato o solvente del mismo en una forma sólida farmacéuticamente aceptable, tal como una formula de dosis sólida, especialmente cuando se adapta para administración
10 oral.

Además, la invención también proporciona el bromohidrato o un solvato del mismo, en una forma farmacéuticamente aceptable especialmente en una forma a granel, tal forma es particularmente capaz de molerse.

Adicionalmente, la invención proporciona el bromohidrato o un
15 solvato del mismo en una forma farmacéuticamente aceptable especialmente en una forma a granel, tal forma tiene buenas propiedades de flujo, especialmente buenas propiedades de flujo a granel.

Un solvente adecuado es un hidrato.

La invención también proporciona un proceso para la
20 preparación del bromohidrato o un solvato del mismo, caracterizado porque la 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]tiazolidin-2,4-diona (compuesto I), o una sal de la misma, preferiblemente dispersado o disuelto en un solvente adecuado, reacciona con una fuente de bromuro de hidrógeno y

posteriormente si se requiere, se prepara un solvato del bromohidrato; y el bromohidrato o el solvato del mismo se recupera.

Un solvente de reacción adecuado es un alcohol, por ejemplo propan-2-ol, o un hidrocarburo, tal como tolueno, una cetona, tal como la acetona, un éster, tal como el acetato de etilo, un éter tal como el tetrahidrofurano, un nitrilo tal como el acetonitrilo, o un hidrocarburo halogenado tal como el diclorometano, agua o un ácido orgánico tal como el ácido acético; o una mezcla del mismo.

Convenientemente, la fuente de bromuro de hidrógeno se suministra por una solución acuosa de bromuro de hidrógeno, por ejemplo una solución al 48% peso/peso en agua. Alternativamente, la fuente de bromuro de hidrógeno es una solución de bromuro de hidrógeno en un solvente adecuado, opcionalmente el solvente de reacción, por ejemplo, propan-2-ol. Además, el bromuro de hidrógeno se puede agregar directamente a una solución o suspensión del compuesto I en el solvente de reacción escogido.

Una fuente alterna del bromuro de hidrógeno se suministra por una sal base del ácido bromhídrico, por ejemplo bromuro de amonio, o la sal de ácido bromhídrico de una amina, por ejemplo etilamina o dietilamina.

La reacción se lleva a cabo usualmente a temperatura ambiente, o a una temperatura elevada, por ejemplo a la temperatura de reflujo del solvente, aunque se puede emplear cualquier temperatura conveniente que proporcione el producto requerido.

Los solvatos tales como los hidratos del bromohidrato, se preparan de conformidad con los procedimientos convencionales.

La recuperación del compuesto requerido, comprende generalmente la cristalización a partir de un solvente adecuado, convenientemente el solvente de reacción, usualmente al enfriar a una temperatura en el rango desde 0°C a 60°C, por ejemplo 20 a 25°C o desde 40 a 50°C. Por ejemplo, el bromohidrato se puede cristalizar a partir de un alcohol tal como el propan-2-ol o una acetona tal como la acetona.

En una forma preferida, la recuperación comprende un enfriamiento inicial a una primera temperatura tal como en el rango desde 40 a 50°C, con lo cual se permite el inicio de la cristalización y posteriormente enfriar a una segunda temperatura, adecuadamente en el rango de 0 a 25°C.

La cristalización también se puede iniciar al sembrar con cristales del bromohidrato o un solvato del mismo pero esto no es esencial.

Los solvatos se preparan por el uso de métodos convencionales adecuados.

El compuesto I se prepara de conformidad con los procedimientos conocidos, tales como aquellos descritos en EP 0,306,228 y WO94/05659. Las descripciones de EP 0,306,228 y WO94/05659 se incorporan en la presente como referencia.

Cuando se usa en la presente el término " $T_{comienzo}$ " se determina generalmente por calorimetría de barrido diferencial, y tiene un significado que se entiende generalmente en el arte, como por ejemplo se expresa en

Pharmaceutical Thermal Analysis, Techniques and Applications", Ford y Timmins, 1989 como "La temperatura que corresponde a la intersección de la línea base pre-transición, con el extremo guía extrapolado de la transición".

5 Cuando se usa en la presente con respecto a ciertos compuestos, el término "buenas propiedades de flujo" se caracteriza convenientemente por el compuesto que tiene una relación Hausner de menos de o igual a 1.5, especialmente de menos de o igual a 1.25.

La "relación Hausner" es un término aceptado en el arte.

10 Cuando se usa en la presente, el término "profilaxis de las condiciones asociadas con la diabetes mellitus", incluye el tratamiento de condiciones tales como la resistencia a la insulina, tolerancia perjudicial a la glucosa, hiperinsulinemia y diabetes gestacional.

La diabetes mellitus preferiblemente significa diabetes mellitus de tipo II.

15 Las condiciones asociadas con la diabetes, incluyen hiperglicemia y resistencia a la insulina y obesidad. Las condiciones adicionales asociadas con la diabetes incluyen hipertensión, enfermedad cardiovascular, especialmente aterosclerosis, ciertos trastornos del comer, en particular la regulación del apetito y la ingesta de alimento, en sujetos que
20 padecen de trastornos asociados con el poco comer, tal como la anorexia nerviosa, y trastornos asociados con el mucho comer, tal como la obesidad y la anorexia bulimia. Las condiciones adicionales asociadas con la diabetes

incluyen el síndrome ovárico poliquístico y la resistencia a la insulina inducida por esteroides.

Las complicaciones de las condiciones asociadas con la diabetes mellitus abarcadas en la presente, incluyen insuficiencia renal, especialmente
5 insuficiencia renal asociada con el desarrollo de la diabetes tipo II, incluyendo nefropatía diabética, glomerulonefritis, esclerosis glomerular, síndrome nefrótico, nefroesclerosis hipertensa e insuficiencia renal de etapa final.

Como se mencionó anteriormente, el compuesto de la invención tiene propiedades terapéuticas útiles: la presente invención de esta manera
10 proporciona el bromohidrato o el solvato del mismo para su uso como una sustancia terapéutica activa.

Más particularmente, la presente invención proporciona el bromohidrato o el solvato del mismo, para su uso en el tratamiento y/o
15 profilaxis de la diabetes mellitus, condiciones asociadas con la diabetes mellitus y ciertas complicaciones de la misma.

El bromohidrato o el solvato del mismo se pueden administrar per se o preferiblemente, como una composición farmacéutica que también
comprende un portador farmacéuticamente aceptable. Los métodos
adecuados para formular el bromohidrato o el solvato del mismo, son
20 generalmente aquellos descritos para el compuesto I en las publicaciones antes mencionadas.

De esta manera, la presente invención proporciona también una composición farmacéutica que comprende el bromohidrato o el solvato del mismo y un portador farmacéuticamente aceptable para el mismo.

El bromohidrato o el solvato del mismo se administra
5 normalmente en una forma de dosis unitaria.

El compuesto activo se puede administrar por cualquier vía apropiada pero usualmente por las vías orales o parenterales. Para tal uso, el compuesto se empleará normalmente en forma de una composición farmacéutica en asociación con un portador farmacéutico, diluyente y/o
10 excipiente, aunque la forma exacta de la composición dependerá naturalmente del modo de administración.

Las composiciones se preparan por mezclado y son convenientemente adaptadas para administración oral, parenteral, o tópica, y como tales pueden estar en forma de tabletas, cápsulas, preparaciones
15 líquidas orales, polvos, gránulos, tabletas, pastillas, polvos reconstituibles, soluciones o suspensiones inyectables o por infusión, supositorios y dispositivos transdermales. Las composiciones que se administran oralmente se prefieren, en particular composiciones de forma oral, ya que son convenientes para su uso general.

20 Las tabletas y cápsulas para administración oral, se presentan usualmente en una dosis unitaria, y contienen excipientes convencionales tales como agentes de enlace, rellenos, diluyentes, agentes de tableteado, lubricantes, desintegrantes, colorantes, saborizantes, y agentes humectantes.

Las tabletas se pueden recubrir de conformidad con los métodos bien conocidos en el arte.

Los rellenos adecuados para su uso incluyen celulosa, manitol, lactosa y otros agentes similares. Los desintegrantes adecuados incluyen
5 almidón, polivinilpirrolidona y derivados de almidón tal como el glicolato de almidón de sodio. Los lubricantes adecuados incluyen por ejemplo estearato de magnesio. Los agentes humectantes adecuados farmacéuticamente aceptables incluyen lauril sulfato de sodio.

Las composiciones sólidas orales se pueden preparar por
10 métodos convencionales de mezclado, relleno, tableado o similares. Se pueden usar operaciones de mezclado repetidas para distribuir el agente activo a través de aquellas composiciones que emplean grandes cantidades de relleno. Tales operaciones son por supuesto convencionales en el arte.

Las preparaciones líquidas orales pueden estar en forma de por
15 ejemplo, suspensiones, soluciones, emulsiones, jarabes, o elixires acuosos o aceitosos, o se pueden presentar como un producto seco para su reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes de su uso. Tales preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales tales como agentes de suspensión, por ejemplo sorbitol, jarabe, metil celulosa, gelatina,
20 hidroxietilcelulosa, carboximetil celulosa, gel de estearato de aluminio o grasas comestibles hidrogenadas, agentes emulsificantes, por ejemplo, lecitina, monooleato de sorbitán, o acacia; vehículos no acuosos (que pueden incluir aceites comestibles), por ejemplo, aceite de almendras, aceite de coco

fraccionado, ésteres aceitosos tales como los ésteres de glicerina, propilenglicol o alcohol de etilo; conservadores por ejemplo, p-hidroxibenzoato de metilo o de propilo o ácido sórbico, y si se desea agentes colorantes o saborizantes convencionales.

5 Para la administración parenteral, las formas de dosis unitaria fluida se preparan para que contengan un compuesto de la presente invención y un vehículo estéril. El compuesto, dependiendo del vehículo y la concentración, se puede suspender o disolver. Las soluciones parenterales se preparan normalmente al disolver el compuesto activo en un vehículo, y filtrar
10 con esterilización antes de llenar en un vial o ampolla adecuados y sellar. Ventajosamente, también se disuelven en el vehículo adyuvantes tales como un anestésico local, conservadores y agentes amortiguadores. Para aumentar la estabilidad, la composición se puede congelar después de llenarse en el vial y separar el agua bajo vacío.

15 Las suspensiones parenterales se preparan substancialmente de la misma forma, excepto de que el compuesto activo se suspende en el vehículo, en lugar de disolverse y esterilizarse por exposición al óxido de etileno antes de suspender en el vehículo estéril. Ventajosamente, un tensoactivo o agente humectante se incluye en la composición para facilitar la
20 distribución uniforme del compuesto activo.

 Como es la práctica común, las composiciones se acompañarán usualmente por instrucciones escritas o impresas para su uso en el tratamiento médico atendido.

Como se usa en la presente, el término "farmacéuticamente aceptable" abarca compuestos, composiciones e ingredientes para uso humano y veterinario: por ejemplo, el término "sal farmacéuticamente aceptable" abarca una sal veterinariamente aceptable.

5 La presente invención proporciona además un método para el tratamiento y/o profilaxis de la diabetes mellitus, condiciones asociadas con la diabetes mellitus y ciertas complicaciones de la misma, en un mamífero humano o no humano que comprende administrar una cantidad efectiva no tóxica del bromohidrato o un solvato del mismo a un mamífero humano o no
10 humano que necesite del mismo.

Convenientemente, el ingrediente activo se puede administrar como una composición farmacéutica definida hasta aquí, y esto forma un aspecto particular de la presente invención.

En un aspecto adicional la presente invención proporciona el uso
15 del bromohidrato o un solvato del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de la diabetes mellitus, condiciones asociadas con la diabetes mellitus y ciertas complicaciones de la misma.

En el tratamiento y/o profilaxis de la diabetes mellitus,
20 condiciones asociadas con la diabetes mellitus y ciertas complicaciones de la misma, el bromohidrato o un solvato del mismo se pueden tomar en cantidades de manera de proporcionar el compuesto I en dosis adecuadas,

tales como aquellas descritas en EP 0,306,228, WO 94/05659 o WO 98/55122.

No se indican efectos tóxicos adversos en los tratamientos antes mencionados para los compuestos de la invención.

5 Los siguientes ejemplos ilustran la invención pero no la limitan de ninguna manera.

EJEMPLO 1

Bromohidrato de 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]tiazolidin-

10 **2,4-diona**

Una mezcla de 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]tiazolidin-2,4-diona (1.0 g) y propan-2-ol (50 ml) se agitó y calentó a reflujo por un periodo de 10 minutos en cuyo punto se observó una solución transparente. Se agregó después gota a gota ácido bromhídrico (solución al 48% peso/peso en agua, 0.3 ml) y la mezcla de reacción se agitó por 10 minutos a reflujo, después se dejó enfriar a 21°C. El producto se recolectó por filtración y se lavó con propan-2-ol (10 ml) para dar el bromohidrato de 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]tiazolidin-2,4-diona (0.41 g) como un sólido cristalino blanco.

15

20

EJEMPLO 2**Bromohidrato de 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]tiazolidin-2,4-diona**

5 Una mezcla de 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]tiazolidin-2,4-diona (3.0 g) y acetona (100 ml) se agitó y calentó a reflujo por un periodo de 15 minutos punto en el cual se observó una solución transparente. Se agregó ácido bromhídrico (solución al 48% p/p, 0.95 ml) y la mezcla de reacción se agitó a reflujo por 15 minutos y después
10 se enfrió a 21°C. Después de reposar por 120 horas, el licor madre se decantó y el producto cristalino se lavó con acetona (10 ml) y se secó bajo vacio por 3 horas para dar el bromohidrato de 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]tiazolidin-2,4-diona (3.7 g).

1H-RMN (d6-DMSO): consistente con el bromohidrato de 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]tiazolidin-2,4-diona, que contiene acetona, 0.5% peso/peso.

EJEMPLO 3**Bromohidrato de 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]tiazolidin-2,4-diona**

20 Una mezcla de 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]tiazolidin-2,4-diona (15.0 g) y acetona (230 ml) se

agitó y calentó a reflujo por 15 minutos punto en el cual se observó una solución transparente. Se agregó después ácido bromhídrico (solución acuosa al 48% p/p 4.75 ml) y la mezcla se enfrió a 45°C y se agitó por 1 hora, y después se enfrió a 21°C. El sólido blanco se recolectó por filtración y se lavó con acetona (100 ml) para dar el bromohidrato de 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]tiazolidin-2,4-diona (17.7 g) como un sólido cristalino blanco.

Datos caracterizantes para el bromohidrato.

10

(1) Registrado para el producto del ejemplo 3.

Solubilidad del Bromohidrato.

La solubilidad del material se determinó al agregar agua en alícuotas desde 1 a 1000 ml hasta aproximadamente 100 mg del principio activo hasta que el polvo se había disuelto. La solubilidad visual se confirmó por un ensayo CLAR de una solución saturada.

Solubilidad: 6mg/ml.

20

Estabilidad en Estado Sólido del Bromohidrato.

La estabilidad del estado sólido del principio activo se determinó al almacenar aproximadamente 1.0 g del material en una botella de vidrio a: i) 40°C/75% de humedad relativa (HR), exposición abierta por 1 mes y b) a

50°C, cerrado por 1 mes. El material se ensayó por CLAR para el contenido final y productos de degradación en ambos casos.

a) 40°C 75% HR: no se observó degradación importante (ensayo CLAR 98% inicial).

5 b) 50°C: no se observó degradación importante (ensayo CLAR 98% inicial).

Propiedades de Flujo del Bromohidrato.

10 La relación entre la densidad a granel y la densidad a granel cubierta (relación Hausner) del bromohidrato, se determinó usando los métodos estándar ("Pharmaceutics- The Science of Dosage Form Design", editor M. Aulton, 1988, publicado por: Churchill Livingstone).

Relación Hausner: 1.3

15 T_{comienzo} del Bromohidrato.

La T_{comienzo} del principio activo se determinó por calorimetría de barrido diferencial usando un aparato Perkin-Elmer DSC7.

T_{comienzo}: 182.5°C.

20 Punto de Fusión del Bromohidrato.

El punto de fusión del principio activo se determinó visualmente por microscopio de etapa en caliente.

Punto de Fusión: 181°C.

(2) Registrado para el producto del ejemplo 2.

El espectro de absorción infrarroja de una dispersión de aceite mineral del producto, se obtuvo usando un espectrómetro Nicolet 710 FT-IR a una resolución de 2 cm^{-1} (figura 1). Los datos se digitalizaron a intervalos de 1 cm^{-1} . Las bandas se observaron a: 2923, 2854, 2749, 1745, 1698, 1643, 1610, 1544, 1515, 1459, 1419, 1378, 1327, 1313, 1287, 1256, 1240, 1228, 1203, 1185, 1151, 1071, 1054, 1032, 1014, 985, 906, 803, 771, 738, 712, 524 cm^{-1} .

El espectro IR del producto sólido se registró usando un accesorio universal ATR. Las bandas se observaron a: 2929, 2859, 2749, 1745, 1694, 1641, 1608, 1543, 1514, 1445, 1419, 1382, 1358, 1326, 1311, 1287, 1255, 1240, 1202, 1184, 1148, 1070, 1053, 1031, 1014, 985, 906, 862, 844, 802, 768, 737, 710, 657 cm^{-1} . El espectro Raman del producto (figura II) se registró con la muestra en un tubo por RMN usando un espectrómetro Nicolet 960 E.S.P.FT-Raman a una resolución de 4 cm^{-1} con excitación desde un láser Nd:V04 (1064 nm) con una salida de energía de 400mW. Se observaron las bandas a: 3067, 2997, 2926, 2884, 2860, 1747, 1611, 1588, 1545, 1445, 1382, 1360, 1315, 1287, 1240, 1213, 1185, 1070, 1016, 986, 917, 826, 769, 740, 712, 659, 636, 620, 605, 506, 470, 405, 332, 303, 134, 99 cm^{-1} .

El patrón XRPD del producto (figura III) se registró usando las siguientes condiciones de adquisición: ánodo de Tubo: Cu, tensión del generador: 40kV, corriente del generador: 40mA, ángulo de partida: $2.0^\circ 2\theta$, ángulo final: $35.0^\circ 2\theta$, tamaño de la etapa: $0.02^\circ 2\theta$, tiempo por etapa 2.5

segundos. Los ángulos característicos XRPD y las intensidades relativas se registran en el cuadro 1.

CUADRO 1.

5

10

15

20

Angulo	Intensidad
2-Teta	%
10.0	2.9
11.7	2.7
12.4	0.8
13.2	8.9
13.4	9.8
13.8	1.1
14.4	1.8
14.8	5.8
15.9	7.4
18.3	23.5
17.1	17.2
17.6	15.5
18.1	21.1
19.4	15.1
20.3	6.8
20.7	2.4
21.3	7.3
22.1	36.3
22.5	20.8
22.8	3
23.4	100
23.7	18
24.0	19.7
24.5	18.1
24.9	25.2
25.7	10.8
26.3	12
26.8	11.8
27.0	15.8
27.3	6.8
27.8	15.4
28.2	5
29.2	12.4
29.4	6.8
29.9	5.9
30.4	11.5
30.7	21.9
31.1	2.8
31.8	7.2
32.2	8.3
32.3	8.8
32.5	11.9
33.0	7.3
33.9	7
34.3	9
34.7	5.5

NOVEDAD DE LA INVENCION**REIVINDICACIONES**

5 1.- Un compuesto caracterizado porque es 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]tiazolidin-2,4-diona o un solvato del mismo.

2.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque suministra dos o más de: (i) un espectro infrarrojo substancialmente de conformidad con la figura I; (ii) un espectro
10 Raman substancialmente de conformidad con la figura II; (iii) un patrón de difracción de polvo de rayos X (XRPD) substancialmente de conformidad con el cuadro I o la figura III; (iv) un espectro de estado sólido ¹³C RMN substancialmente de conformidad con la figura IV; y (v) un punto de fusión dentro del rango desde 175 a 185°C, especialmente de 180 a 185°C, por
15 ejemplo 181°C.

3.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, caracterizado además porque está en forma purificada.

4.- El compuesto de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 1 a la 3, caracterizado además porque está en una forma de
20 dosis sólida.

5.- El compuesto de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 1 a la 3, caracterizado además porque está en una forma farmacéuticamente aceptable y capaz de molerse.

6.- El compuesto de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 1 a la 3, caracterizado además porque está en una forma farmacéuticamente aceptable que tiene buenas propiedades de flujo.

7.- Un procedimiento para la preparación del bromohidrato de 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]tiazolidin-2,4-diona o un solvato del mismo, caracterizado porque la 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]tiazolidin-2,4-diona o una sal de la misma, reacciona con una fuente de bromuro de hidrógeno y posteriormente, si se requiere, se prepara un solvato del bromohidrato; y el bromohidrato o el solvato del mismo se recuperan.

8.- Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende el bromohidrato de 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]tiazolidin-2,4-diona o un solvato del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable para el mismo.

9.- Un compuesto de bromohidrato de 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]tiazolidin-2,4-diona o un solvato del mismo para su uso como una sustancia terapéutica activa.

10.- El uso del bromohidrato de 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]tiazolidin-2,4-diona o un solvato del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de la diabetes mellitus, condiciones asociadas con la diabetes mellitus y ciertas complicaciones de la misma.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

Se describe un compuesto farmacéutico novedoso, el bromohidrato de 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]tiazolidin-2,4-diona o un solvato del mismo, un procedimiento para la preparación de tal compuesto, una composición farmacéutica que comprende tal compuesto y el uso de tal compuesto en medicina.

20B

P02/1951F

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference KR/P32545		FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/ISA/416)	
International application No. PCT/GB 01/02567	International filing date (day/month/year) 08/06/2001	Priority date (day/month/year) 08/06/2000	
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D417/12			
Applicant SMITHKLINE BEECHAM P.L.C. et al.			

1. This international preliminary examination report has been prepared by the International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 2 sheets, including this cover sheet.

This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority in accordance with Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT.

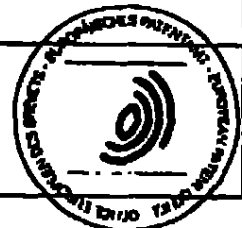
This annex consists of a total of sheets.

3. This report contains examinations relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 19/12/2001	Date of completion of this report 05/04/2002
Name and mailing address of the IPFA.  European Patent Office D-57298 Munich Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epcnl Fax (+49-89) 2399-4665	Authorized officer BARTHL-WAGNER J C R Tel. (+49-89) 2399 2628

Form PCT/ISA 409 (cover sheet) (July 1993)



**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. PCT/GB 01/02567

I. Basis of the report

The basis of this international preliminary examination is the application as originally filed.

V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability

In light of the documents cited in the international search report, it is considered that the invention as defined in at least some of the claims does not appear to meet the criteria mentioned in Article 33(1) PCT, i.e. does not appear to be novel and/or to involve an inventive step (see international search report, in particular the documents cited X and/or Y and corresponding claim references).

PATENT C OPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT ^{KE}

ju

To:

GIDDINGS, Peter John
GlaxoSmithKline
Corporate Intellectual Property
(CN9.25.1)
980 Great West Road
Brontford, Middlessex TW8 9GS
GRANDE BRETAGNE

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing (day/month/year)		10/04/2002
Applicant's or agent's file reference KR/P32595		IMPORTANT NOTIFICATION:
International application No. PCT/GB 01/02567	International filing date (day/month/year) 08/06/2001	Priority date (day/month/year) 08/06/2000
Applicant SMITHKLINE BEECHAM P.L.C. et al.		

1. The applicant is hereby notified that the International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes, if any, established on the international application.

2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.

3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices)(Article 19(1))(see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB.301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

Name and mailing address of the IPEA:



European Patent Office
D-50208 Munich
Tel. (+49-89) 2399-0, Telex 523656 epma d
Fax: (+49-89) 2399-4463

Authorized officer

Mc: 23 7 70

Tel. (+49-89) 2399 2835



Form PCT/PEPA/1a (July 1992) P20473

Submit PCT form 416 to

PCT-IPEA-416

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF INTERNATIONAL
PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT (Form 409)

GlaxoSmithKline
Corporate IP
16 APR 2002
Received NISI

IPEN SHOULD BE PLACED IN FORMALITIES IN TRAY AND DEALT
WITH AS FOLLOWS

FORMALITIES PROCEDURE

FOR HARLOW CASES:

Make two copies of IPEN report

☒

File one copy in formalities central system

☒

Send original to H W attorney (for PCT file)

☒

plus one copy to H W secretary for filing in Harlow central file

FOR NHC CASES:

Make one copy of IPEN report

☐

File one copy in formalities central system

☐

Send original to Attorney (for PCT file)

☐

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 Int. Application No.
PCT/GB 01/02567

 A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D417/12 A61K31/425 A61K31/44 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 bases consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

BIOSIS, CHEM ABS Data, WPI Data, EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 94 05659 A (SMITHKLINE BEECHAM PLC ; POOL COLIN RIPLEY (GB); ROMAN ROBIN SHERNO) 17 March 1994 (1994-03-17) cited in the application page 2, line 7 - line 14; examples 1,2 page 4, line 14 - line 15 page 3, line 32	1-10
Y	SORBERA L A ET AL: "ROSIGLITAZONE MALEATE" DRUGS OF THE FUTURE, BARCELONA, ES, vol. 23, no. 9, 1998, pages 977-985, XP000856586 ISSN: 0377-8282 page 977, last paragraph page 979, column 2, last paragraph -/-	1-10

☒ 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 doubt on priority claims or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document relating 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

10 September 2001

Date of mailing of the international search report

02/10/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. 5818 Patenthaus 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2340, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-2018

Authorized officer

Timmermans, M

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	LOHRAY B B ET AL: "Novel euglycemic and hypolipidemic agents. 4. pyridyl- and quinoliny- containing thiazolidinediones" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 42, 1999, page 2569-2581 XP002177015 page 2572, column 1, last paragraph -page 2572, column 2, last paragraph; table 3	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/GB 01/02567

043

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 B	16-01-1997
		AU 4973093 A	29-03-1994
		BR 1100916 A	04-07-2000
		CA 2143849 A	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 A	15-11-1995
		DE 69325658 D	19-08-1999
		DE 69325658 T	30-12-1999
		DK 658161 T	29-11-1999
		EP 0658161 A	21-06-1995
		EP 0960883 A	01-12-1999
		ES 2133410 T	16-09-1999
		FI 951004 A	03-03-1995
		FI 982413 A	06-11-1998
		GR 3030794 T	30-11-1999
		HK 1012363 A	05-05-2000
		HU 72639 A	28-05-1996
		IL 106904 A	30-09-1997
		JP 11147885 A	02-06-1999
		JP 2828777 B	25-11-1998
		JP 8501095 T	06-02-1996
		LU 90712 A	12-03-2001
		MX 9305397 A	31-01-1995
		NO 950852 A	03-03-1995
		NO 974646 A	03-03-1995
		NZ 255505 A	22-08-1997
		PL 307812 A	26-06-1995
		RU 2128179 C	27-03-1999
		SG 48302 A	17-04-1998
		SI 9300452 A	30-06-1994
		SK 27795 A	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

44
044

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION ~~MODELO DE UTILIDAD~~	()	()
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
- Descripción de la invención.	()	()
- Dibujos de ser estos pertinentes.	()	()
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()

COMPLETA () **INCOMPLETA** ()

DISEÑO INDUSTRIAL ()

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()

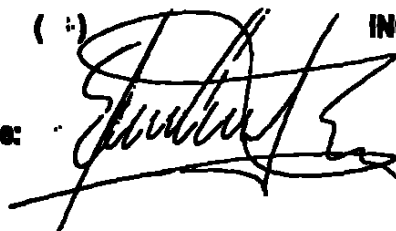
COMPLETA () **INCOMPLETA** ()

ESQUEMA DE TRAZADO ()

- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud.	()	()
- Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas.	()	()

COMPLETA () **INCOMPLETA** ()

Firma Responsable:



SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO

Fecha: Radicación: 02111193 00000000 Folios: 49
Fecha (AMB): 2002-12-06 16:54:39
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NUCI 411 PRESENTAC
Dependencia: ERES DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

45

2020
Bogotá, D.C.,

Doctor:
CARLOS R. OLARTE
Apoderado
SMITHKLINE BEECHAM P.L.C.

Oficio N° **07049**

ASUNTO:	Radicación N°	02-111193
	Solicitud internacional	PCT/GB01/02567
	Fecha inicio fase nacional	08/01/2003
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

- La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486).

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

29 AGO. 2003

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha, _____.

/202023