

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

02 111676 00

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación 02111676 00000000 Folios: 78
Fecha (MES) 2002-12-09 16 35.57
Trámite 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC ción
Dependencia: 2026 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1 SOLICITUD DE ☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capítulo I ☒ 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 CC ☐ NIT ☐ CE ☐ 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 CC ☒ NIT ☐ CE ☐ Otro ☐ Cual Número 79 782 747 Bta TP 74 295	
4 INVENTOR (ES) (72)	Nombre GRAIG ANDREW SIMON, HO TIM CHIEN TING, MILLAN MICHAEL JOHN Dirección Old Powder Mills Near Leigh Tonbridge Kent TN11 9AN Reino Unido Nacionalidad o Domicilio BRITANICA BRITANICA AUSTRALIANA		
5 PCT (85) Solicitud Internacional No PCT/GB01/02545 Fecha Junio 08, 2001 Publicación Internacional No WO 01/94343 Fecha Diciembre 13, 2001			
6 Título (54) YODHIDRATO DE 5 (4-(2-(N-METIL-N-(2 PIRIDIL)AMINO)ETOXI)BENCIL)TIAZOLIDIN-2,4-DIONA COMO FARMACO			
7 Clasificación Internacional (51) A61K31/427			
8 Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) Pais de Origen GB	(32) Fecha Junio 08 2000	(31) Número de Solicitud 0014005 3
9 Comprobante de pago No 78,289 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
- ☐ Arts 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

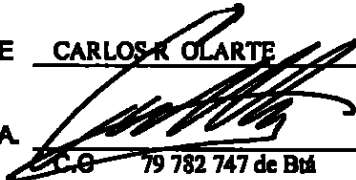
11

FIGURA CARATERISTICA

12

Solicito la concesión de la patente

NOMBRE CARLOS R OLARTE

FIRMA 

C.O. 79 782 747 de Bú T P 74295



32

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

NIT 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 02111676 00000000 Folios: 78

Fecha (HND): 2002-12-09 16:35:57

Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC

Dependencia 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA 02 - 76,269
FECHA NOVIEMBRE 15 DE 2002

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No PAGO	FECHA PGO	Vr PAGO
JORGE S 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

APOSTILLA EN PODER DE SMITHKLINE BEECHAM P L C

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

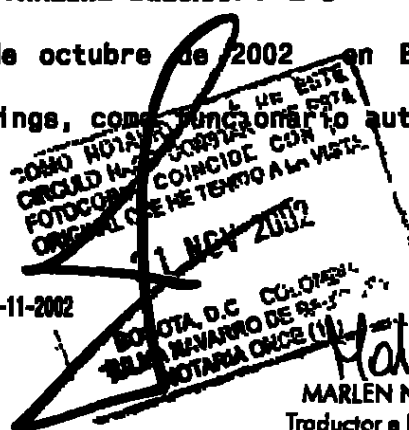
10 Firma ilegible de J Ireland- Por el Secretario de Estado

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 funciones de apoderado

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



Marlén Neira C
MARLEN NEIRA CASTRO
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

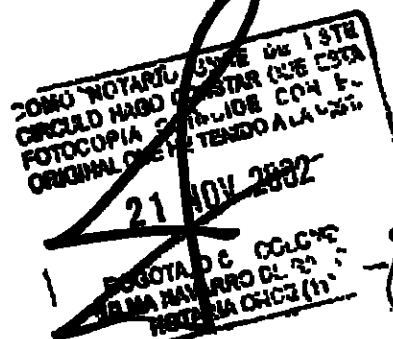
QUE el Poder que se adjunta fue firmado en nombre y representación de la Sociedad inglesa denominada "SMITHKLINE BEECHAM p.l.c", Sociedad legalmente constituida y existente de acuerdo con las leyes de Inglaterra, e inscrita en la Oficina de Registro de Sociedades bajo el número 2337959, con domicilio 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 mil dos

JAMES KERR MILLIGAN
Notario Público de Londres, Inglaterra

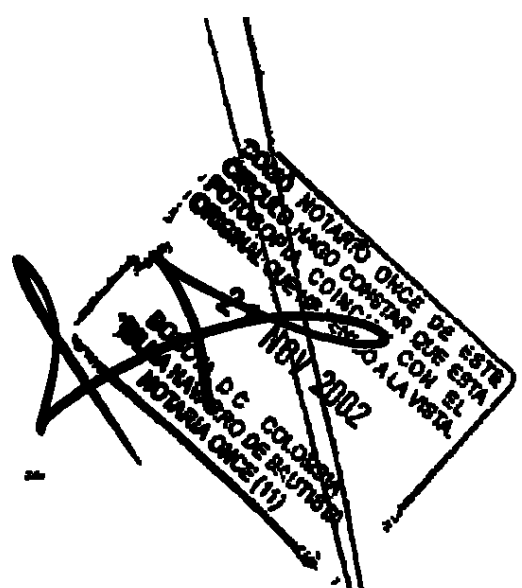


SCRIVENER
NOTARIES

EXHIBIT F-1

21/11/02

1/11/02



APOSTILLE

(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

- 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/timbre de

Certified/Attesté

- 5 at London/à Londres
- 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 de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth

- 8 Number/sous No **G042110**

- 9 Stamp.
timbre:
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

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

Av 82 No 10-62, 6TH FLOOR
BOGOTA, D C COLOMBIA
TELEPHONE (57-1) 634-1500
FACSIMILE (57-1) 376-2211
NIT 860 068 840-3
OFFICE 8000TA@BAKERNET.COM
WWW.BAKERNET.COM

6
X

POWER OF ATTORNEY

The undersigned.

SmithKline Beecham p Lc

located in

980 Great West Road
Brentford
Middlesex TW8 9GS
United Kingdom

declares that it hereby grants to

CARLOS REINALDO OLARTE ANDOR

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 end 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 mandatories 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 (day) day of (month)

16 OCT 2002

2002

Peter John GIDDINGS as Attorney and Authorized Official

PODER

La abajo firmada

domiciliada en

declara por el presente otorgar a

CARLOS REINALDO OLARTE Y/O

ALVARO CORREA ORDOÑEZ

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

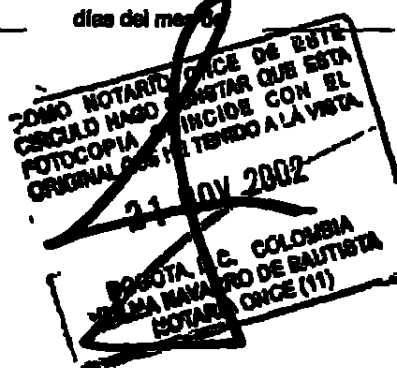
Patentes de Invencción, Patentes de Modelo de Utilidad, Registro de Diseños Industriales, fusiones, cambios de nombre cesiones, presentación y trámite de oposiciones, cambios de dirección.

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, desahir 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 días del mes

2002



(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
13 December 2001 (13.12 2001)

PCT

(10) International Publication Number
WO 01/94343 A1

- (51) International Patent Classification⁷ C07D 417/12 (74) Agent RUTTER, Keith Corporate Intellectual Property
A61K 31/425 31/4439 A61P 3/10 Glaxo SmithKline Two New Horizons Court Brentford
Middlesex TW8 9EP (GB).
- (21) International Application Number PCT/GB01/02545
- (22) International Filing Date 8 June 2001 (08.06 2001)
- (23) Filing Language English
- (26) Publication Language English
- (30) Priority Data 0014005.3 8 June 2000 (08.06.2000) GB
- (71) Applicant (for all designated States except US) SMITHKLINE BEECHAM PLC [GB/GB] New Horizons Court Brentford, Middlesex TW8 9EP (GB).
- (72) Inventors, and
- (75) Inventors/Applicants (for US only) CRAIG, Andrew, Simon [GB/GB] Glaxo SmithKline Old Powder Mills Near Leigh Tonbridge, Kent TN11 9AN (GB) HO, Tim, Chien, Ting [GB/GB] Glaxo SmithKline, Old Powder Mills, Near Leigh Tonbridge, Kent TN11 9AN (GB). MILLAN, Michael, John [AU/GB] Glaxo SmithKline, Old Powder Mills Near Leigh, Tonbridge, Kent TN11 9AN (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, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GR, 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, SI, TR) OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, 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 01/94343 A1

(54) Title 5-[4-(2-(N-METHYL-N-(2-PYRIDYL)AMINO)ETHOXY)BENZYL]THIAZOLIDINE-2,4-DIONE HYDRIODIDE AS PHARMACEUTICAL

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

5- (4- (2- (N-METHYL-N- (2-PYRIDYL) AMINO) ETHOXY) BENZYL) THIAZOLIDINE-2, 4-DIONE
HYDRIODIDE AS PHARMACEUTICAL

This invention relates to a novel pharmaceutical, to a process for the preparation
5 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
10 "Compound (I)")

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

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

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

The novel Hydriodide 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 hydriodide or solvate thereof.

Suitably, the Hydriodide is a monohydriodide.

A suitable solvate is a Hydriodide Hydrate (the "Hydriodide Hydrate"), for
example a monohydrate.

30 In one suitable embodiment, there is provided a Hydriodide characterised by

(i) an infrared spectrum containing peaks at about 1272, 905, 810 and 803cm⁻¹,
and/or

(ii) a Raman spectrum containing peaks at about 2925, 1211, 825 and 658cm⁻¹,
and/or

35 (iii) a solid-state ¹³C NMR spectrum containing peaks at about 55.6, 64.8, 109.9,
120.5 and 159.3ppm.

In one suitable embodiment, there is provided a Hydriodide Hydrate characterised
by

- a
- 7
- (i) an infrared spectrum containing peaks at about 3357, 1333, 1245 and 714cm⁻¹, and/or
- (ii) a Raman spectrum containing peaks at about 1334, 1248, 1280, 1206cm⁻¹, and/or
- (iii) a solid-state ¹³C NMR spectrum containing peaks at about 43.3, 58.0, 67.5, 117.3 and 142.9 ppm.

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

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

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

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

15 In one favoured aspect, the Hydriodide Hydrate provides an infrared spectrum substantially in accordance with Figure V.

In one favoured aspect, the Hydriodide Hydrate provides a Raman spectrum substantially in accordance with Figure VI.

In one favoured aspect, the Hydriodide Hydrate provides an X-Ray powder diffraction pattern (XRPD) substantially in accordance with Figure VII.

20 In one favoured aspect, the Hydriodide Hydrate provides a solid-state NMR spectrum substantially in accordance with Figure VIII.

It is particularly preferred that the Hydriodide has a melting point within the range of from 157 to 165°C, especially 160 to 167°C, for example 165°C.

25 Also the Hydriodide has a T_{onset} within the range of from 160 to 165°C, for example 163.5°C.

Thus in a preferred aspect, the Hydriodide is 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,
- 30 (iii) an X-Ray powder diffraction pattern (XRPD) substantially in accordance with Table 1 or Figure III,
- (iv) a solid-state ¹³C NMR spectrum substantially in accordance with Figure IV, and
- (v) a melting point within the range of from 157 to 165°C, especially 160 to 165°C, for example 163°C.

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

- (i) an infrared spectrum substantially in accordance with Figure V,
- (ii) a Raman spectrum substantially in accordance with Figure VI,

10
75

(iii) an X-Ray powder diffraction pattern (XRPD) substantially in accordance with Table 2 or Figure VII, and

(iv) a solid-state ^{13}C NMR spectrum substantially in accordance with Figure VIII.

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

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

In a further aspect there is provided the Hydriodide or solvate thereof in pure form.

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

Also, the invention provides the Hydriodide 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 Hydriodide 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 Hydriodide or solvate thereof in a pharmaceutically acceptable form, especially in bulk form, such form having good flow properties, especially good bulk flow properties.

As indicated the invention includes solvates of the Hydriodide. One such solvate is a hydrate, in particular a monohydrate.

The invention also provides a process for preparing the Hydriodide 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 iodide and thereafter, if required, a solvate of the Hydriodide is prepared, and the Hydriodide or solvate thereof is recovered

A suitable solvent is an alcohol, 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 or tertiary-butyl methyl ether, a nitrile such as acetonitrile, or a halogenated hydrocarbon such as dichloromethane, or water, or mixtures thereof. Further suitable solvents include organic acids, such as acetic acid.

Conveniently, the source of hydrogen iodide is provided by an aqueous solution of hydrogen iodide, for example a 55% solution in water. Alternatively, the source of hydrogen iodide is a solution of hydrogen iodide in an appropriate solvent, suitably the reaction solvent, for example propan-2-ol.

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

5 The reaction may be 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 of the Hydriodide are prepared according to conventional procedures. For example, when the solvate is a hydrate the Hydriodide may be treated with water. Alternatively, the reaction between Compound (I) and the source of hydrogen iodide may
10 be carried out in water or a solvent mixture comprised substantially of water.

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 21°C. For example the Hydriodide may be crystallised from an ether such as tetrahydrofuran or tert-butylmethyl ether, or a
15 hydrocarbon such as toluene, or an organic acid such as acetic acid, or water, or a mixture thereof. Alternatively the solvent may be removed under vacuum to provide the required product.

In one preferred form the recovery comprises initial cooling to a first temperature, such as a temperature in the range of from 40-60°C, thereby allowing initiating
20 crystallisation and thereafter cooling to a second temperature, suitably in the range of from 0 to 25°C, to complete crystallisation.

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

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

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
30 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.

35 "Hausner ratio" is an art accepted term.

12
X

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.

5 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,
10 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,
15 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 Hydriodide or solvate thereof for use as an active therapeutic substance.

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

 The Hydriodide 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 Hydriodide or solvate thereof are generally those
25 disclosed for Compound (I) in the above mentioned publications.

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

 The Hydriodide or solvate thereof is normally administered in unit dosage form.
30 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.

35 Compositions are prepared by admixture and are suitably adapted for oral, parenteral or topical administration, and as such may be in the form of tablets, capsules, oral liquid preparations, powders, granules, lozenges, pastilles, reconstitutable powders, injectable and infusible solutions or suspensions, suppositories and transdermal devices.

13
76

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, aluminum 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

14
7

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.

5 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

10 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 Hydriodide or solvate thereof to a human or non-human mammal in need thereof.

15 Conveniently, the active ingredient may be administered as a pharmaceutical composition hereinbefore defined, and thus forms a particular aspect of the present invention.

In a further aspect the present invention provides the use of Hydriodide 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.

20 In the treatment and/or prophylaxis of diabetes mellitus, conditions associated with diabetes mellitus and certain complications thereof the Hydriodide 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.

25 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

15
X**Example 1 5-[4-[2-(N-Methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl] thiazolidine-2,4-dione Hydriodide**

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 10 minutes at which point a clear solution was observed. Hydriodic acid (0.36 g, 55% solution in water) was added to the reaction mixture which was stirred for 5 minutes at reflux and then cooled to 21°C. The solvent was removed under reduced pressure (25°C) to give 5-[4-[2-(N-Methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidine-2,4-dione hydriodide as a crystalline solid.

1H-NMR (d6-DMSO) consistent with the Hydriodide

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

15 Hydriodic acid (1.79 g, 55% solution in water) was added to a stirred solution of 5-[4-[2-(N-Methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidine-2,4-dione (5.0 g) in THF (50 ml) at 21°C, and the reaction mixture was stirred for 30 minutes at 21°C. The reaction mixture was heated to 60°C for 1 hour, cooled to 21°C and the solvent removed under reduced pressure. Toluene (50 ml) was added to the residue and the mixture stirred and then solvent was removed under reduced pressure to give 5-[4-[2-(N-Methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidine-2,4-dione hydriodide (6.7 g) as a crystalline solid.

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

20 A suspension of 5-[4-[2-(N-Methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidine-2,4-dione (5.0 g) in toluene (50 mL) was heated to 50°C before hydriodic acid (1.91 mL, 55% solution in water) was added. The reaction temperature was raised to 110°C and the mixture stirred for 15 minutes. The mixture was cooled to 21°C and the solid collected by filtration and dried under vacuum over phosphorus pentoxide for 16 hours to give 5-[4-[2-(N-Methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidine-2,4-dione hydriodide (6.8 g) as a crystalline solid.

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

45 A mixture of 5-[4-[2-(N-Methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidine-2,4-dione (5.0 g) and *t*-butyl methyl ether (50 mL) was stirred and heated to reflux. Hydriodic acid (1.91 mL, 55% in water) was added and the reaction mixture was heated at reflux for 1 hour. The mixture was cooled to 21°C and the solid was recovered by filtration and

16
7

washed with *t*-butyl methyl ether. The product was dried under vacuum at 21°C for 16 hours to give 5-[4-[2-(N-Methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidine-2,4-dione hydriodide (6.6 g) as a crystalline solid.

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

A mixture of 5-[4-[2-(N-Methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl] thiazolidine-2,4-dione (20.0 g) and acetic acid (200 mL) was stirred and heated to 100°C at which point hydriodic acid (7.67 mL, 55% solution in water) was added. The clear solution was cooled to 50°C over 30 minutes and was then seeded with the product of Example 4. After stirring for 15 minutes at 50°C the mixture was cooled to 21°C over a period of 30 minutes and stirred at 21°C for a further 30 minutes. The solid was collected by filtration, washed with water (2x 40 mL) and dried under vacuum at 50 °C to give 5-[4-[2-(N-Methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidine-2,4-dione hydriodide (21.6 g) as a crystalline solid.

20 CHARACTERISING DATA FOR THE HYDRIODIDE 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 I). Data were digitised at 1 cm⁻¹ intervals. Bands were observed at: 1743, 1696, 1643, 1616, 1543, 1512, 1462, 1418, 1378, 1313, 1272, 1259, 1237, 1225, 1205, 1183, 1177, 1145, 1069, 1050, 1031, 1016, 986, 968, 905, 842, 810, 803, 763, 737, 722, 708, 656, 619, 603, 584, 557, 537, 520, 502 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: 3027, 2970, 2875, 1743, 1695, 1642, 1615, 1601, 1544, 1512, 1443, 1419, 1380, 1361, 1314, 1289, 1272, 1258, 1237, 1224, 1204, 1184, 1177, 1144, 1114, 1069, 1050, 1031, 1016, 986, 968, 951, 933, 915, 905, 859, 841, 810, 803, 761, 737, 722, 706, 656 cm⁻¹.

The Raman spectrum of the product (Figure II) 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: 3085, 3063, 2947, 2925, 2879, 2858, 1746, 1670, 1609, 1545, 1443, 1382, 1358, 1316, 1290, 1236, 1211, 1182, 1070, 1041, 1015, 986, 968, 929, 915, 843, 825, 739, 658, 636, 621, 604, 503, 470, 431, 405, 331, 303, 219, 112 cm⁻¹.

The X-Ray Powder Diffractogram 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 °2 θ , End angle 35 0 °2 θ , Step size: 0 02 °2 θ ,
Time per step 2 5 seconds. Characteristic XRPD angles and relative intensities are
recorded in Table 1

5 Table 1

Angle 2-Theta °	Rel Intensity %
9 9	14 3
11 6	4 7
12 4	10 8
13 1	35
14 6	6 7
15 9	30 5
16 1	28 8
17 0	44 3
17.4	18
17 9	17
19 2	15
19 9	14 8
20 1	13 1
21 1	9 6
22 0	79 1
22 3	24 6
23 1	100
23 5	48 8
23 7	44 6
24.2	21.4
24 6	36 5
25 4	21 7
26 1	28.3
26 5	28 8
26 8	40 4
27 4	26 6
27 5	18
29 0	18 7
29 5	15 5
30 0	26 1
30 4	33 7
32 0	40 4
32 6	19 5
33 8	20 9

The solid-state NMR spectrum of the product (Figure IV) was recorded on a Bruker
5 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 the rotor spun at ca. 10 kHz. The ¹³C MAS
spectrum was acquired by cross-polarisation from Hartmann-Hahn matched protons (CP
contact time 3 ms, repetition time 1.5 s) and protons were decoupled during acquisition
10 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:
36.5, 41.3, 51.6, 55.6, 64.8, 109.9, 113.3, 120.5, 129.9, 131.5, 137.2, 146.1, 152.1, 159.3,
170.4, 175.5 ppm.

15 PROPERTIES OF THE HYDRIODIDE RECORDED FOR THE PRODUCT OF EXAMPLE 5

Solid State Stability of the Hydriodide

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

a) 40°C / 75% RH No significant degradation observed (HPLC assay 97% initial)
25 b) 50°C No significant degradation observed (HPLC assay 97% initial)

2) A weighed sample of the Hydriodide (0.105 g) was placed in a sealed container
under a 75% Relative Humidity atmosphere (saturated sodium chloride solution) at 21°C
for 96 hours. The sample was re-weighed and the infrared spectrum of the product
30 recorded.

Sample weight: no weight gain
Infrared spectrum. no change

Flow Properties of the Hydriodide:

35 The ratio between the bulk density and the tapped bulk density (Hausner Ratio) of the
Hydriodide was determined using standard methods ("Pharmaceutics - The Science of
Dosage Form Design", editor M. Aulton, 1988, published by Churchill Livingstone)
Hausner Ratio 1.1

40 Tonset of the Hydriodide

The Tonset of the drug substance was determined by Differential Scanning Calorimetry
using a Perkin-Elmer DSC7 apparatus
Tonset 163.3°C

45

Melting Point of the Hydriodide

119
26

The melting point of the drug substance was determined visually by hot stage microscopy
Mpt: 165 °C

5 **Example 6 5-[4-[2-(N-Methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl] thiazolidine-2,4-dione hydriodide hydrate**

10 A suspension of 5-[4-[2-(N-Methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl] thiazolidine-2,4-dione (3.0 g) in water (90 mL) was stirred and heated to reflux and hydriodic acid (1.15 mL, 55% in water) was added, resulting in a clear solution after 5 minutes. The mixture was cooled to 55°C and seeded with the product of Example 3 and then cooled to 21°C over a period of approximately 1 hour. The product was collected by filtration and dried under vacuum over phosphorus pentoxide for 16 hours to give 5-[4-[2-(N-Methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidine-2,4-dione hydriodide hydrate (3.86 g).

15 **Example 7 5-[4-[2-(N-Methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl] thiazolidine-2,4-dione Hydriodide Hydrate**

20 A suspension of 5-[4-[2-(N-Methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidine-2,4-dione (3.0 g, 8.39 mmol) in water (30 mL) was stirred and heated to reflux. Hydriodic acid (1.15 mL, 8.39 mmol, 55% in water) was added and the mixture stirred at reflux for 15 minutes. The solution was cooled to 70°C, at which point a turbidity was observed, and the mixture warmed to 80°C, seeded with the product of Example 6 and then cooled to 21°C. The product was collected by filtration, washed with water (10 mL) and dried for 25 16 hours under vacuum over phosphorus pentoxide to give 5-[4-[2-(N-Methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidine-2,4-dione hydriodide hydrate (3.75 g).

K-F(water) determined as 3.4 % by wt.

30 ¹H-NMR (d₆-DMSO) consistent with 5-[4-[2-(N-Methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidine-2,4-dione hydriodide

35 **Example 8 5-[4-[2-(N-Methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl] thiazolidine-2,4-dione hydriodide hydrate**

40 Hydriodic acid (11.5 mL) was added to a stirred suspension of 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidine-2,4-dione (3.0 g) in water (300 mL) at 80°C. The temperature was raised to reflux for 15 minutes, then cooled to 80°C where the clear solution was seeded with the product of example 6. The stirred mixture was further cooled to 21°C where the solid was collected by filtration, washed with water (100 mL) and dried for 20 hours under vacuum to afford 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidine-2,4-dione hydriodide hydrate (40.8 g) as a pale yellow solid.

20

20

Example 9 5-[4-[2-(*N*-Methyl-*N*-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidine-2,4-dione hydriodide hydrate

- 5 Hydriodic acid (1.5 ml) was added to a stirred suspension of 5-[4-[2-(*N*-Methyl-*N*-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidine-2,4-dione (3.0 g) in water (30 ml) at reflux. The solution was held at reflux for 5 minutes and then cooled to 21°C over approximately 90 minutes with stirring. The mixture was heated to approximately 55°C, at which point crystallisation was observed, and the stirred mixture cooled to 21°C. The solid was
10 collected by filtration, washed with water (10 ml), and dried for 24 hours under vacuum to yield 5-[4-[2-(*N*-methyl-*N*-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidine-2,4-dione hydriodide hydrate (4.1 g) as a crystalline solid.

15

CHARACTERISING DATA FOR THE HYDRIODIDE HYDRATE RECORDED FOR THE PRODUCT OF EXAMPLE 7

- 20 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 V). Data were digitised at 1 cm⁻¹ intervals. Bands were observed at: 3357, 2919, 2853, 2784, 1746, 1703, 1641, 1615, 1545, 1512, 1461, 1378, 1333, 1312, 1287, 1245, 1206, 1177, 1151, 1053, 1025, 1006, 913, 825, 766, 746, 714, 652, 559, 541, 525, 468 cm⁻¹.

25

- 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: 3400, 3361, 3312, 2780, 1746, 1700, 1641, 1608, 1596, 1545, 1512, 1461, 1442, 1421, 1379, 1332, 1312, 1287, 1243, 1206, 1177, 1151, 1052, 1025, 1006, 985, 963, 932, 913, 859, 839, 824, 765, 745, 711 cm⁻¹.
30

- The Raman spectrum of the product (Figure VI) was recorded with the sample in an NMR tube using a Nicolet 960 B 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
35 observed at: 3071, 2933, 2902, 1746, 1709, 1607, 1546, 1462, 1439, 1415, 1381, 1334, 1313, 1280, 1248, 1206, 1180, 1143, 1108, 1080, 1028, 1009, 988, 962, 914, 840, 819, 775, 739, 717, 654, 637, 622, 606, 468, 452, 434, 408, 386, 334, 308, 224 cm⁻¹.

- 40 The X-Ray Powder Diffractogram pattern of the product (Figure VII) 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 2.

21

72

Table 2

Angle 2-Theta °	Rel Intensity %
4 5	19 3
8.2	6
9 0	2 6
10 2	4 6
13 5	14 4
14 2	47 4
16 5	31.4
17 0	38 8
17 3	3 9
18 1	100
18 9	22
19 6	10 7
20 5	26
21 4	9 8
22 0	7
22 7	17 3
22 9	48 6
23 2	19 7
23 6	14 1
24.2	28 7
24 6	31 4
25 0	25 1
25 6	18 5
25 8	9
26 2	5
26 9	27 5
27 3	21
27 8	16 7
28 3	9 1
28 6	14
28 9	13 3
29 8	7.4
30 3	16 4
30 7	8 7
30 9	9 6
31 1	7.4
31 9	7 3
32 6	17 5

33 0	21 8
33 2	15
34 1	14
34 3	13 4
34 7	9 1

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

36.4, 43.3, 51.0, 58.1, 67.5, 113.3, 116.5, 117.3, 131.1, 138.7, 142.9, 145.3, 152.3, 156.7, 157.4, 172.0, 175.9 ppm.

PROPERTIES OF THE HYDRIDIDE HYDRATE RECORDED FOR THE PRODUCT OF EXAMPLE 8

Solid State Stability of the Hydriodide Hydrate

The solid state stability of the drug substance was determined by storing approximately 10 g of the material in a glass bottle at a) 40°C / 75% Relative Humidity (RH), open exposure, for 1 month and b) at 50°C, closed, for 1 month. The material was assayed by HPLC for final content and degradation products in both cases.

- a) 40°C / 75% RH No significant degradation observed (HPLC assay 97% initial)
b) 50°C No significant degradation observed (HPLC assay 98% initial)

T_{onset} of the Hydriodide Hydrate

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

T_{onset} 110°C

Melting Point of the Hydriodide Hydrate

The melting point was determined visually via hot stage microscopy

Mpt 116-118 °C

3
72

CLAIMS

- 1 A compound 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidine-2,4-dione hydriodide or a solvate thereof.
- 5
- 2 A compound according to claim 1, characterised in that it provides
- (i) an infrared spectrum containing peaks at about 1272, 905, 810 and 803cm⁻¹, and/or
- (ii) a Raman spectrum containing peaks at about 2925, 1211, 825 and 658cm⁻¹, and/or
- 10 (iii) a solid-state ¹³C NMR spectrum containing peaks at about 55.6, 64.8, 109.9, 120.5 and 159.3ppm.
- 3 A compound according to claim 1, characterised in that it provides two or more
- 15 of
- (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 1 or Figure III,
- 20 (iv) a solid-state ¹³C NMR spectrum substantially in accordance with Figure IV, and
- (v) a melting point within the range of from 157 to 165°C.
- 4 A compound according to any one of claims 1 to 3, in purified form.
- 25
- 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.
- 30
- 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 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidine-2,4-dione hydriodide or a solvate thereof,
- 35 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 iodide and thereafter, if required, a solvate of the Hydriodide is prepared, and the Hydriodide or solvate thereof is recovered.

24

A2

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

5

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

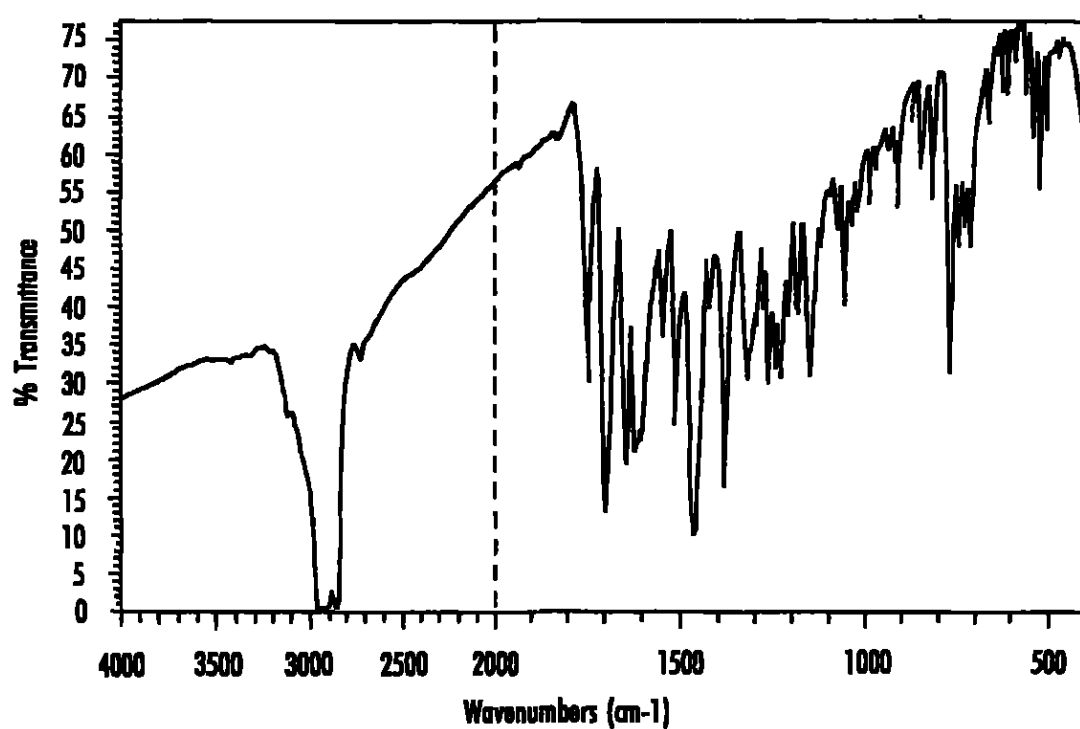
10 11 A use of 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidine-2,4-dione hydriodide or a solvate thereof, for the manufacture of a medicament for the treatment and/or prophylaxis of diabetes mellitus, conditions associated with diabetes mellitus and certain complications thereof.

15

25

28

1/8

Fig. 1 Infrared spectrum of the Hydriodide

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

26
27

Fig. 2 Raman Spectrum for the Hydride

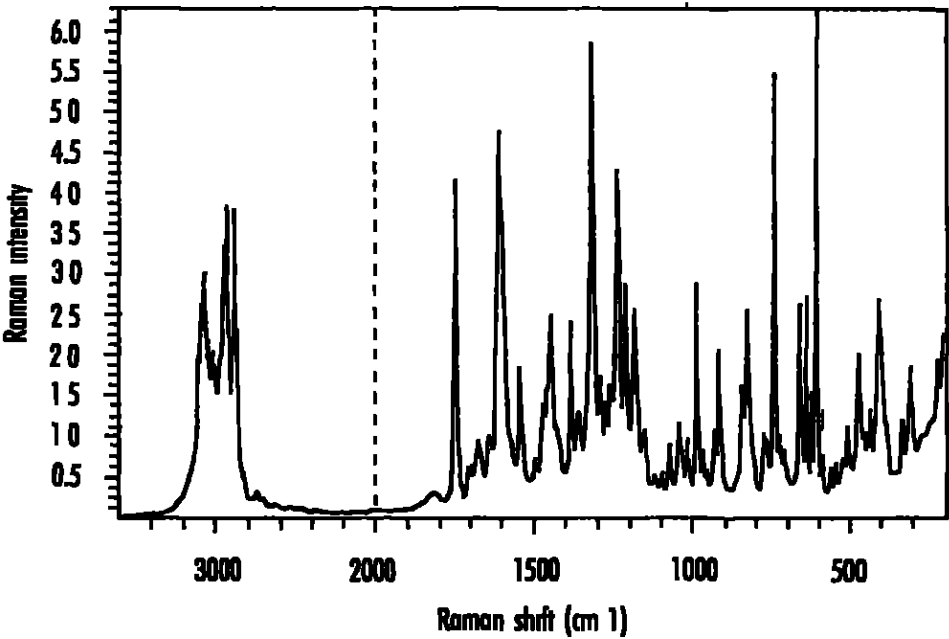


Fig. 3 X-Ray Powder Diffractogram for the Hydride

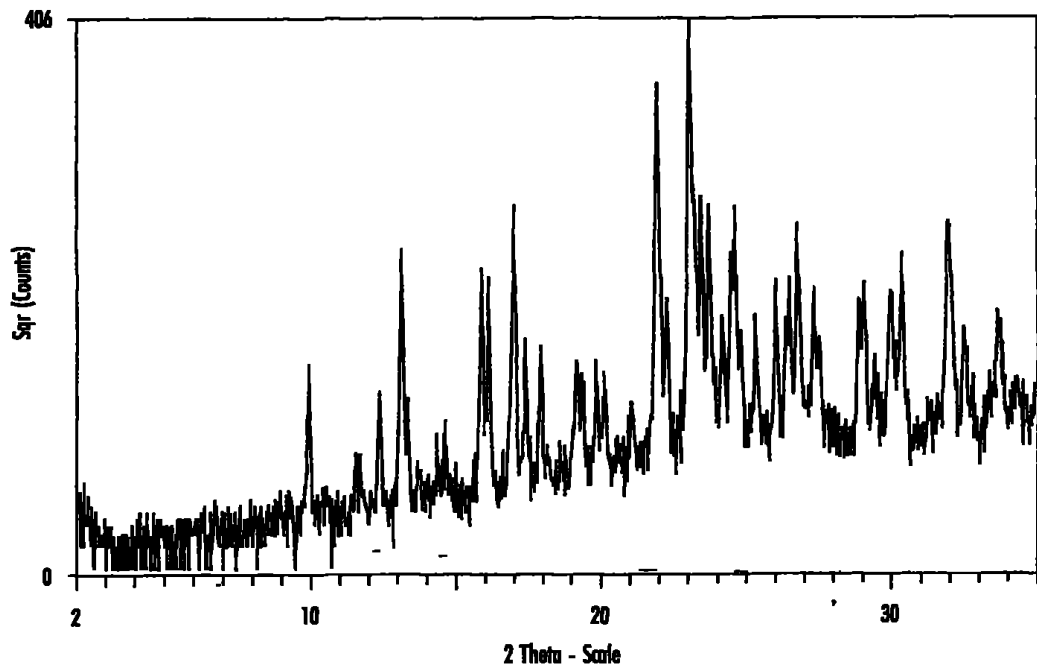
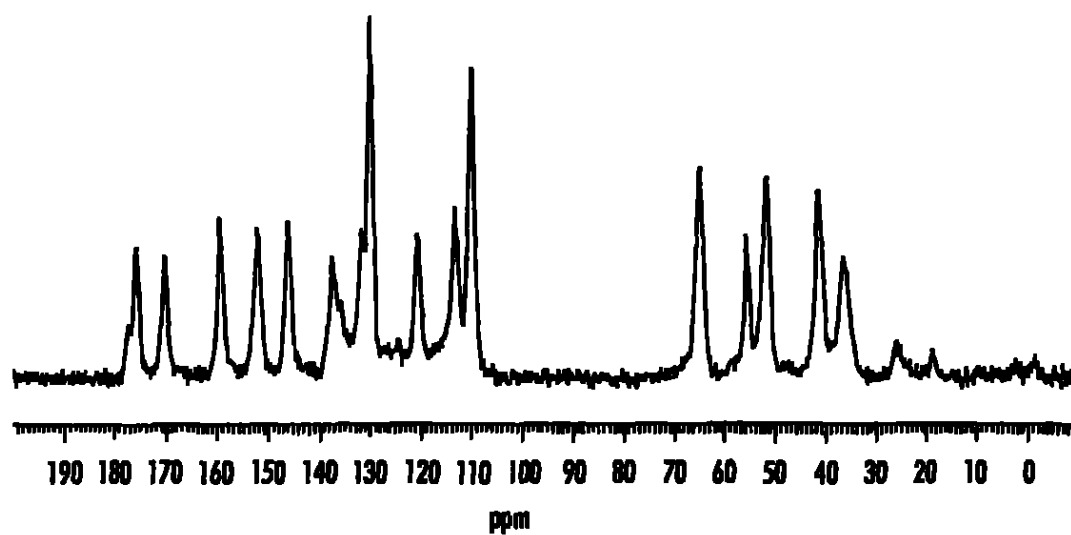


Fig. 4 Solid - State ^{13}C NMR spectrum of the Hydrodide



19

22

Fig. 5 Infrared spectrum of the Hydriodide hydrate

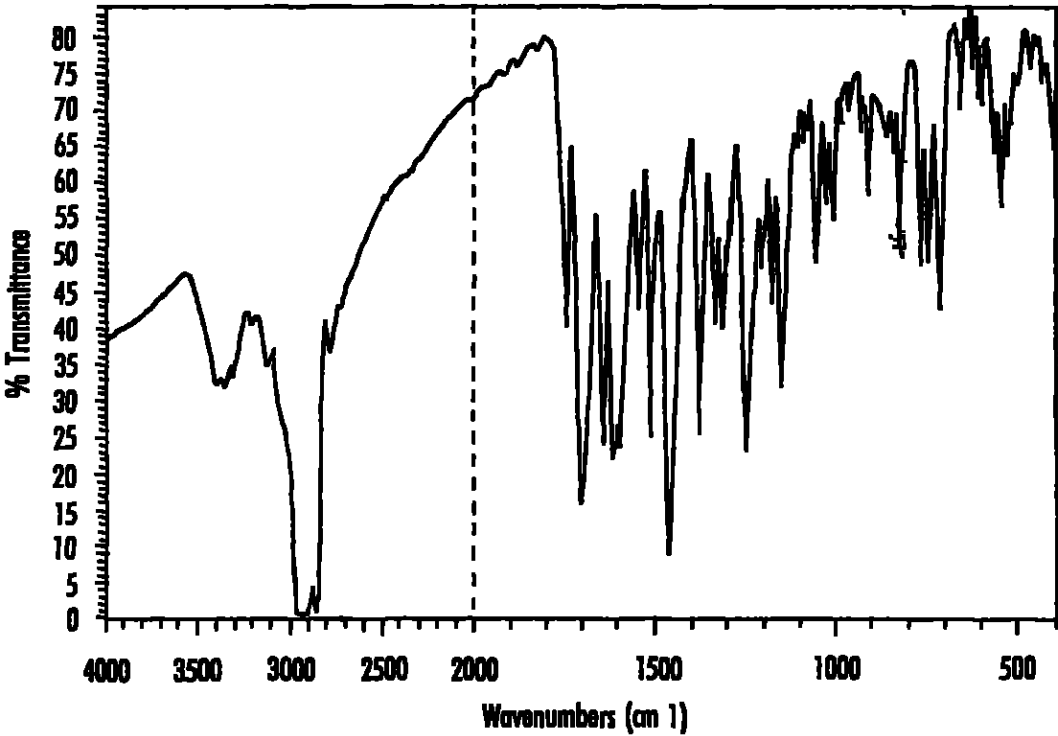
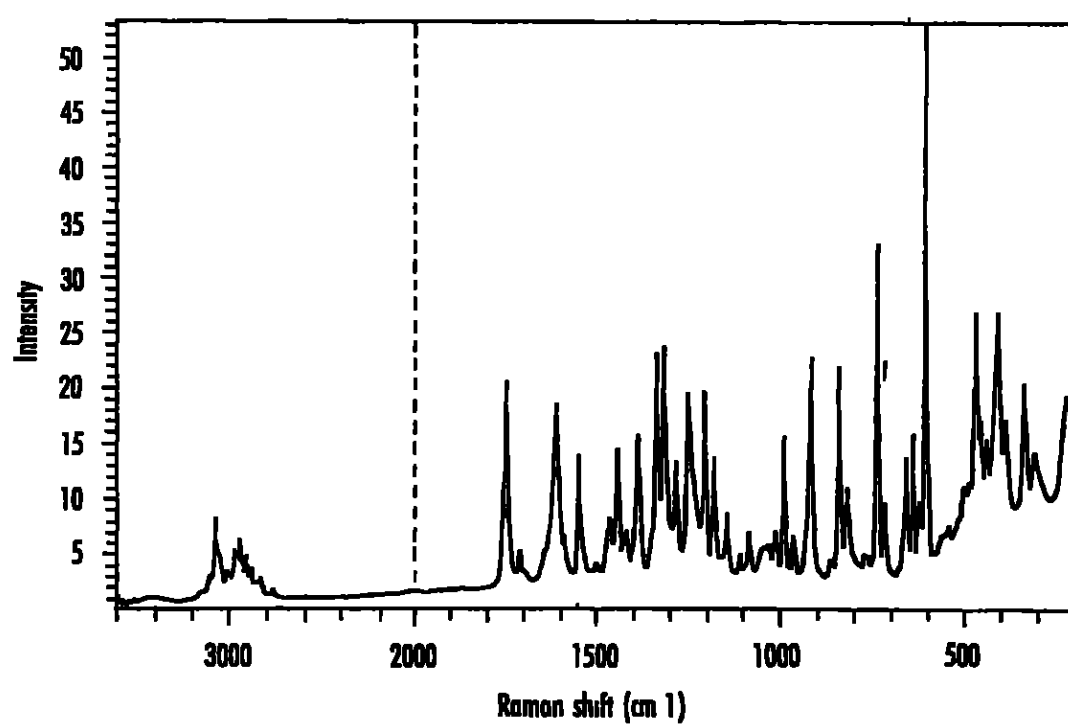


Fig. 6 Raman Spectrum of the Hydrosulfide Hydrate



SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

7/8

7/8

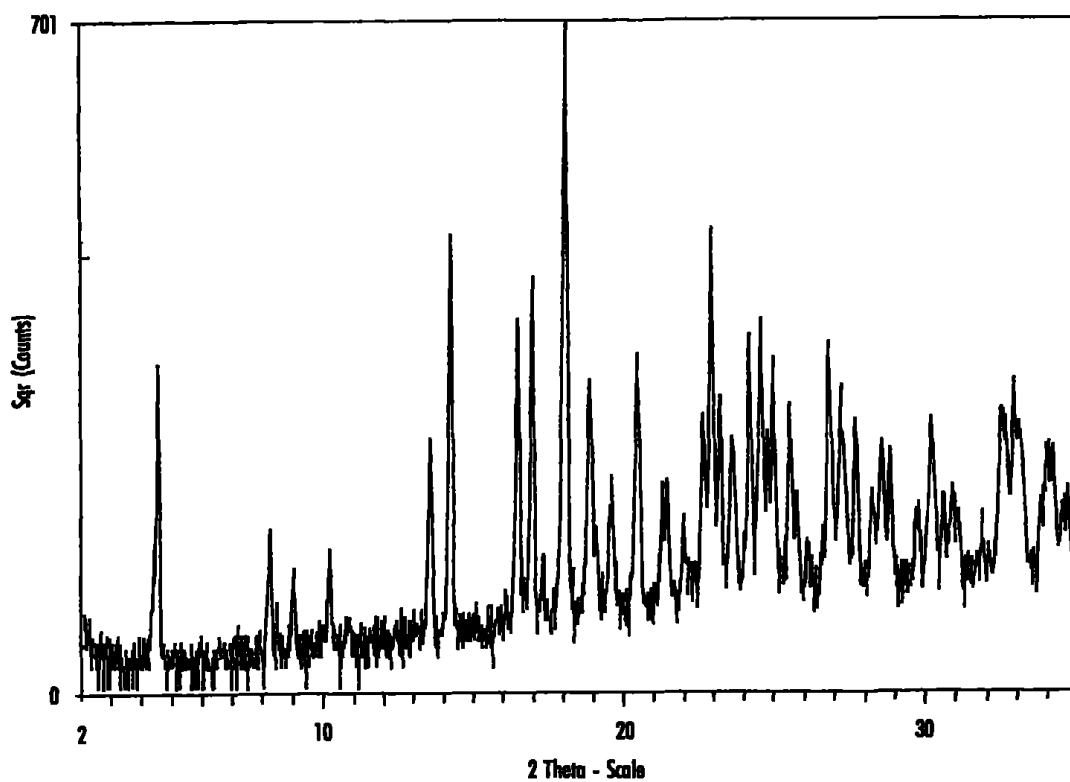
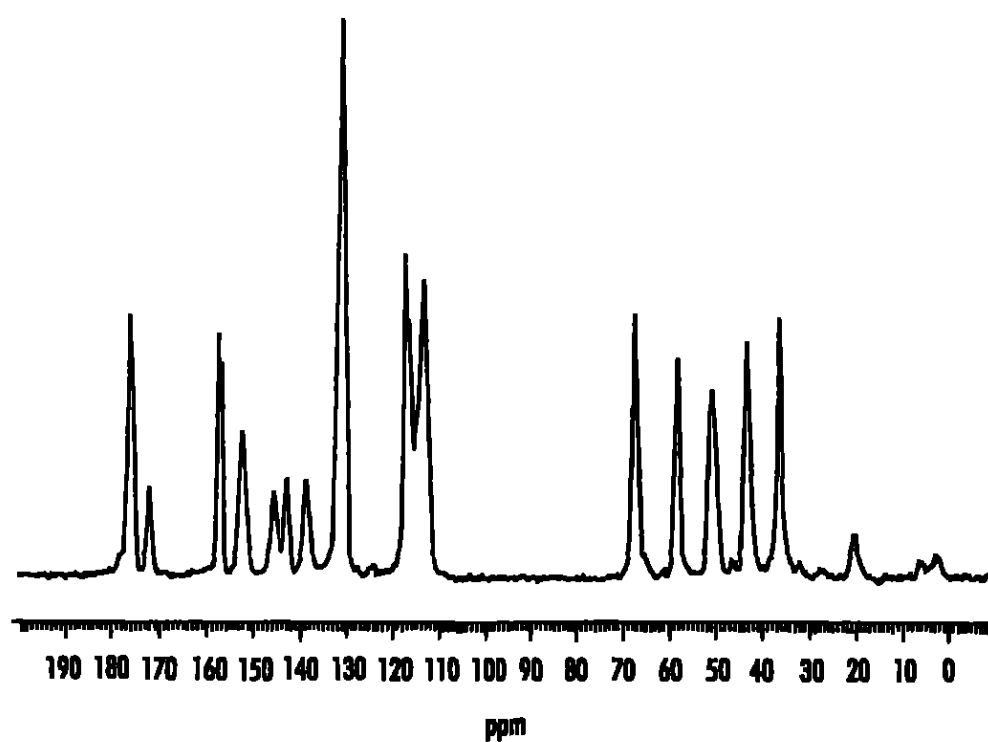
Fig. 7 X-Ray Powder Diffractogram of the Hydriodide of the Hydriodide Hydrate-

Fig. 8 Solid - State ^{13}C NMR spectrum of the Hydroxide Hydrate



33
7

YODHIDRATO DE 5-[4-(2-(N-METIL-N-(2-PIRIDIL)AMINO)ETOXI)-
BENCIL)TIAZOLIDIN-2,4-DIONA COMO FARMACO

MEMORIA DESCRIPTIVA

5

Esta invención se refiere a un fármaco novedoso, a un procedimiento para la preparación del fármaco y al uso del fármaco en medicina

La solicitud de patente Europea, numero de publicación
10 0,306,228, se refiere a algunos derivados de tiazolidindiona que según se describe tienen actividad hipoglucémica e hipolipidémica. El compuesto del ejemplo 30 de EP 0,306,228 es 5-[4-(2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]tiazolidin-2,4-diona (en adelante también refendo como "compuesto (I)")

15 La solicitud de patente internacional, numero de publicación WO 94/05659 describe algunas sales de los compuestos de EP 0,306,228, incluyendo sales formadas de ácidos minerales tales como ácido bromhídrico, clorhídrico y sulfúrico, y ácidos orgánicos tales como metanosulfónico, tartárico y, en particular, sales de ácido maleico

20 Se ha descubierto ahora que el compuesto (I) forma una sal yodhidrato novedosa (en adelante también refenda como el "yodhidrato"), que es particularmente estable y por lo tanto es adecuada para preparación y manejo en masa. El yodhidrato también tiene un punto de fusión alto y posee

buenas propiedades de flujo en masa Por lo tanto, el yodhidrato es sorprendentemente susceptible de procesamiento farmacéutico a gran escala y especialmente molienda a gran escala

La sal novedosa se puede preparar por medio de un
5 procedimiento eficiente, económico y reproducible, particularmente adecuado para preparación a gran escala

El yodhidrato novedoso también tiene propiedades farmacéuticas útiles y en particular está indicado como útil para el tratamiento y/o profilaxis de diabetes mellitus, condiciones asociadas con diabetes mellitus y algunas
10 complicaciones de la misma

Por lo tanto, la presente invención provee yodhidrato de 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-pindil)amino)etoxi]bencil]tiazolidin-2,4-diona o un solvato del mismo

Convenientemente, el yodhidrato es un monoyodhidrato

15 Un solvato adecuado es un hidrato de yodhidrato (el "yodhidrato hidratado"), por ejemplo un monohidrato

En una modalidad adecuada, se provee un yodhidrato caracterizado por

(i) un espectro infrarrojo que contiene picos a aproximadamente
20 1272, 905, 810 y 803 cm^{-1} , y/o

(ii) un espectro Raman que contiene picos a aproximadamente 2925, 1211, 825 y 658 cm^{-1} , y/o

(iii) un espectro de RMN de ^{13}C en estado sólido que contiene

picos a aproximadamente 55 6, 64 8, 109 9, 120 5 y 159 3 ppm

En una modalidad adecuada, se provee un yodhidrato hidratado caracterizado por

(i) un espectro infrarrojo que contiene picos a aproximadamente
5 3357, 1333, 1245 y 714 cm⁻¹, y/o

(ii) un espectro Raman que contiene picos a aproximadamente
1134, 1248, 1280, 1206 cm⁻¹, y/o

(iii) un espectro de RMN de ¹³C en estado sólido que contiene
picos a aproximadamente 43 3, 58 0, 67 5, 117 3 y 142 9 ppm

10 En un aspecto prefendo, el yodhidrato provee un espectro infrarrojo sustancialmente de acuerdo con la figura I

En un aspecto prefendo, el yodhidrato provee un espectro Raman sustancialmente de acuerdo con la figura II

En un aspecto prefendo, el yodhidrato provee un patrón de
15 difracción de rayos X en polvo (XRPD) sustancialmente de acuerdo con la figura III

En un aspecto prefendo, el yodhidrato provee un espectro de RMN de ¹³C en estado sólido sustancialmente de acuerdo con la figura IV

En un aspecto prefendo, el yodhidrato hidratado provee un
20 espectro infrarrojo sustancialmente de acuerdo con la figura V

En un aspecto prefendo, el yodhidrato hidratado provee un espectro Raman sustancialmente de acuerdo con la figura VI

En un aspecto prefendo, el yodhidrato hidratado provee un

patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) sustancialmente de acuerdo con la figura VII

En un aspecto prefendo, el yodhidrato hidratado provee un espectro de RMN en estado sólido sustancialmente de acuerdo con la figura

5 VIII

Se prefiere particularmente que el yodhidrato tenga un punto de fusión dentro de la escala de 157 a 165°C, en especial 160 a 167°C, por ejemplo 165°C

También, el yodhidrato tiene una T_{onset} dentro de la escala de
10 160 a 165°C, por ejemplo 163.5°C

De esta manera, en un aspecto prefendo, el yodhidrato está caracterizado porque provee dos o más de

(i) un espectro infrarrojo sustancialmente de acuerdo con la figura I,

15 (ii) un espectro Raman sustancialmente de acuerdo con la figura II,

(iii) un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) sustancialmente de acuerdo con el cuadro 1 o la figura III,

(iv) un espectro de RMN de ^{13}C en estado sólido sustancialmente
20 de acuerdo con la figura IV, y

(v) un punto de fusión dentro de la escala de 157 a 165°C, en especial 160 a 165°C, por ejemplo 163°C

De esta manera, en un aspecto preferido, el yodhidrato hidratado

37
7

está caracterizado porque provee dos o más de

(i) un espectro infrarrojo sustancialmente de acuerdo con la figura V,

(ii) un espectro Raman sustancialmente de acuerdo con la figura VI,

(iii) un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) sustancialmente de acuerdo con el cuadro 2 o la figura VII, y

(iv) un espectro de RMN de ^{13}C en estado sólido sustancialmente de acuerdo con la figura VIII

10 La presente invención abarca el yodhidrato o solvato del mismo aislado en forma pura o cuando está en mezcla con otros materiales

De esta manera, en un aspecto se provee el yodhidrato o solvato del mismo en forma aislada

En un aspecto adicional, se provee el yodhidrato o solvato del mismo en forma pura

En un aspecto más, se provee el yodhidrato o solvato del mismo en forma cristalina

También, la invención provee el yodhidrato o solvato del mismo en una forma sólida farmacéuticamente aceptable, tal como una forma de dosis sólida, especialmente cuando se adapta para administración oral

Además, la invención también provee el yodhidrato o solvato del mismo en una forma farmacéuticamente aceptable, especialmente en forma de masa, siendo tal forma particularmente susceptible de ser molida

38
72

Además, la invención provee el yodhidrato o solvato del mismo en una forma farmacéuticamente aceptable, especialmente en forma de masa, teniendo tal forma buenas propiedades de flujo, especialmente buenas propiedades de flujo en masa

5 Como se indicó, la invención incluye solvatos del yodhidrato. Uno de tales solvatos es un hidrato, en particular un monohidrato

La invención también provee un procedimiento para la preparación del yodhidrato o su solvato, caracterizado porque se hace reaccionar 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-pindil)amino)etoxi]bencil]tiazolidin-2,4-diona
10 (compuesto (I)), o una sal de la misma, preferiblemente dispersa o disuelta en un solvente adecuado, con una fuente de yoduro de hidrógeno, y después, si se requiere, se prepara un solvato del yodhidrato, y se recupera el yodhidrato o su solvato

Un solvente adecuado es un alcohol, por ejemplo 2-propanol, o
15 un hidrocarburo tal como tolueno, una cetona tal como acetona, un éster tal como acetato de etilo, un éter tal como tetrahidrofurano o éter ter-butil-metílico, un nitrilo tal como acetonitrilo, o un hidrocarburo halogenado tal como diclorometano, o agua, o mezclas de los mismos. Solventes adecuados adicionales incluyen ácidos orgánicos tales como ácido acético

20 Convenientemente, la fuente de yoduro de hidrógeno es provista por una solución acuosa de yoduro de hidrógeno, por ejemplo una solución al 55% en agua. Alternativamente, la fuente de yoduro de hidrógeno es una solución de yoduro de hidrógeno en un solvente apropiado, convenientemente

el solvente de reacción, por ejemplo 2-propanol

Una fuente alternativa de yoduro de hidrógeno es provista por una sal básica de ácido yodhídrico, por ejemplo yoduro de amonio, o la sal de ácido yodhídrico de una amina, por ejemplo etilamina o dietilamina

5 La reacción se puede llevar a cabo 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 suministre el producto requiendo

Los solvatos del yodhidrato se preparan de acuerdo con
10 procedimientos convencionales. Por ejemplo, cuando el solvato es un hidrato, el yodhidrato puede ser tratado con agua. Alternativamente, la reacción entre el compuesto (I) y la fuente de yoduro de hidrógeno se puede llevar a cabo en agua o una mezcla de solventes comprendida sustancialmente de agua

La recuperación del compuesto requiendo comprende
15 generalmente cristalización de un solvente apropiado, convenientemente el solvente de reacción, usualmente por enfriamiento a una temperatura en la escala de 0°C a 60°C, por ejemplo 21°C. Por ejemplo, el yodhidrato se puede cristalizar de un éter tal como tetrahidrofurano o éter ter-butil-metilico, o un hidrocarburo tal como tolueno, o un ácido orgánico tal como ácido acético o
20 agua, o una mezcla de los mismos. Alternativamente, el solvente se puede remover al vacío para proveer el producto requiendo

En una forma preferida, la recuperación comprende enfriamiento inicial a una primera temperatura, por ejemplo una temperatura en la escala

de 40-60°C, dejando así iniciar la cristalización, y después enfriamiento a una segunda temperatura, convenientemente en la escala de 0 a 25°C, para completar la cristalización

La cristalización también se puede iniciar sembrando con
5 cristales del yodhidrato o solvato, pero esto no es esencial

El compuesto (I) se prepara de acuerdo con procedimientos conocidos, como los que se describen en EP 0,306,228 y WO 94/05659. Las descripciones de EP 0,306,228 y WO 94/05659 se incorporan aquí como referencia

10 Cuando se usa aquí el término " T_{onset} ", es determinado generalmente por calorimetría de barrido diferencial y tiene el significado entendido generalmente en la técnica, como se expresa por ejemplo en "Pharmaceutical Thermal Analysis, Techniques and Applications", Ford y Timmins, 1989, como "la temperatura que corresponde a la intersección de la
15 línea basal de pre-transición con el borde principal extrapolado de la transición"

Cuando se usa aquí con respecto a ciertos compuestos, el término "buenas propiedades de flujo" está caracterizado convenientemente porque dicho compuesto tiene una relación de Hausner menor o igual que 1.5,
20 en especial menor o igual que 1.25

La "relación de Hausner" es un término aceptado en la técnica

Cuando se usa aquí, el término "profilaxis de condiciones asociadas con diabetes mellitus" incluye el tratamiento de condiciones tales

41
✓
A

como resistencia a la insulina, deterioro de tolerancia a la glucosa, hipernsulinemia y diabetes gestacional

Diabetes mellitus significa preferiblemente diabetes mellitus de tipo II

5 Las condiciones asociadas con diabetes incluyen hiperglucemia y resistencia a insulina y obesidad. Condiciones adicionales asociadas con diabetes incluyen hipertensión, enfermedad cardiovascular, especialmente aterosclerosis, algunos trastornos de alimentación, en particular la regulación del hambre y la ingestión de alimento en sujetos que sufren de trastornos

10 asociados con subalimentación tales como anorexia nerviosa, y trastornos asociados con sobrealimentación tales como obesidad y anorexia bulimia. Condiciones adicionales asociadas con diabetes incluyen síndrome de ovario poliquístico y resistencia a insulina inducida por esteroides

Las complicaciones de las condiciones asociadas con diabetes

15 mellitus abarcadas en la presente incluyen enfermedad renal, especialmente enfermedad renal asociada con el desarrollo de diabetes mellitus de tipo II, incluyendo nefropatía diabética, glomerulonefritis, esclerosis glomerular, síndrome nefrótico, nefroesclerosis hipertensiva y enfermedad renal de etapa terminal

20 Como se mencionó arriba, el compuesto de la invención tiene propiedades terapéuticas útiles. Por consiguiente, la presente invención provee el yodhidrato o su solvato para usar como una sustancia terapéuticamente activa

Más particularmente, la presente invención provee el yodhidrato o su solvato para usar en el tratamiento y/o profilaxis de diabetes mellitus, condiciones asociadas con diabetes mellitus, y algunas complicaciones de la misma

5 El yodhidrato o su solvato se pueden administrar *per se*, o preferiblemente como una composición farmacéutica que comprende también un vehículo farmacéuticamente aceptable Los métodos adecuados para formular el yodhidrato o su solvato son generalmente los que se describen para el compuesto (I) en las publicaciones arriba mencionadas

10 Por lo tanto, la presente invención también provee una composición farmacéutica que comprende el yodhidrato o su solvato y un vehículo farmacéuticamente aceptable del mismo

El yodhidrato o su solvato se administra normalmente en forma de dosis unitaria

15 El compuesto activo se puede administrar por cualquier vía adecuada pero usualmente por la vía oral o parenteral Para tal uso, el compuesto normalmente se empleará en la forma de una composición farmacéutica en asociación con un vehículo, diluyente y/o excipiente farmacéutico, aunque la forma exacta de la composición dependerá

20 naturalmente del modo de administración

Las composiciones se preparan por mezcla y se adaptan convenientemente para administración oral, parenteral o tópica, y como tales pueden estar en la forma de tabletas, cápsulas, preparaciones líquidas orales,

43
77

polvos, gránulos, pastillas, polvos reconstituibles, soluciones o suspensiones inyectables e infundibles, supositorios y dispositivos transdérmicos. Se prefieren composiciones administrables oralmente, en particular composiciones de forma oral, puesto que son más convenientes para uso

5 general

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

10 Las tabletas se pueden recubrir de acuerdo con métodos bien conocidos en la técnica

Los rellenos adecuados para usar incluyen celulosa, manitol, lactosa y otros agentes similares. Los desintegrantes adecuados incluyen almidón, polivinilpirrolidona y derivados de almidón como almidón-glicolato de sodio. Los lubricantes adecuados incluyen, por ejemplo, estearato de magnesio. Los agentes de mojado adecuados farmacéuticamente aceptables incluyen laurilsulfato de sodio.

Se pueden preparar composiciones orales sólidas mediante métodos convencionales de mezclado, llenado, tableteado o similares. Se pueden usar operaciones de mezclado repetidas para distribuir el agente activo completamente en aquellas composiciones que emplean grandes cantidades de rellenos. Desde luego, dichas operaciones son convencionales en la técnica.

94
X
A

Las preparaciones orales líquidas pueden estar en la forma, por ejemplo, de suspensiones acuosas u oleosas, soluciones, emulsiones, jarabes o elixires, o se pueden presentar como un producto seco para su reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes de usar. Dichas preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales tales como agentes de suspensión, por ejemplo sorbitol, jarabe, metilcelulosa, gelatina, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, gel de estearato de aluminio o grasas comestibles hidrogenadas, agentes emulsionantes, 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 oleosos tales como ésteres de glicerina, propilenglicol, o alcohol etílico, conservadores, por ejemplo p-hidroxibenzoato de metilo o propilo o ácido sórbico, y si se desea, agentes sabonzantes o colorantes convencionales.

Para administración parenteral, se preparan formas de dosis unitarias fluidas que contienen 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 disolviendo el compuesto activo en un vehículo y esterilizando en filtro antes de vaciar a un frasco o ampollita adecuada y sellar. Convenientemente también se disuelven en el vehículo auxiliares tales como un anestésico local, conservadores y agentes amortiguadores. Para incrementar la estabilidad, la composición se puede congelar después de

45
7/7

llenar el frasco y se puede eliminar el agua bajo vacío

Las suspensiones parenterales se preparan sustancialmente de la misma manera, solo que el compuesto activo se suspende en el vehículo en lugar de disolverlo, y se esteriliza por exposición a óxido de etileno antes de suspenderlo en el vehículo estéril. Convenientemente se incluye un agente tensioactivo o un agente de mojado en la composición para facilitar la distribución uniforme del compuesto activo

Como es práctica común, las composiciones usualmente serán acompañadas de instrucciones escritas o impresas para usar en el tratamiento médico respectivo

Como se usa aquí, el término "farmacéuticamente aceptable" abarca compuestos, composiciones e ingredientes para uso tanto humano como veterinario. Por ejemplo, el término "sal farmacéuticamente aceptable" abarca una sal veterinariamente aceptable

La presente invención también provee un método para el tratamiento y/o profilaxis de diabetes mellitus, condiciones asociadas con diabetes mellitus y algunas complicaciones de la misma, en un mamífero humano o no humano, que comprende administrar una cantidad efectiva, no tóxica, de yodhidrato o solvato del mismo, a un mamífero humano o no humano en necesidad del mismo

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

En un aspecto adicional, la presente invención provee el uso de yodhidrato o solvato del mismo para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de diabetes mellitus, condiciones asociadas con diabetes mellitus y algunas complicaciones de la misma

5 En el tratamiento y/o profilaxis de diabetes mellitus, condiciones asociadas con diabetes mellitus y algunas complicaciones de la misma, el yodhidrato o su solvato se puede tomar en cantidades tales que provea el compuesto (I) en dosis adecuadas, tales como las que se describen en EP 0,306,228, WO 94/05659 o WO 98/55122

10 No se indican efectos toxicológicos adversos en los tratamientos amba mencionados para los compuestos de la invención

Los siguientes ejemplos ilustran la invención pero no la limitan de ninguna forma

15 **EJEMPLO 1**

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

Una mezcla de 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)-
20 etoxi]bencil]tiazolidin-2,4-diona (10 g) y 2-propanol (50 ml) se agitó y se calentó a reflujo durante 10 minutos, en cuyo punto se observó una solución clara. Se le agregó a la mezcla de reacción ácido yodhídrico (0.36 g, solución al 55% en agua), que se agitó durante 5 minutos a reflujo y después se enfrió

47
4

a 21°C El solvente se removió bajo presión reducida (25 °C) para dar yodhidrato de 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]tiazolidin-2,4-diona como un sólido cristalino

¹H-RMN (d6-DMSO) consistente con el yodhidrato

5

EJEMPLO 2

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

10 Se agregó ácido yodhídrico (1 79 g, solución al 55% en agua) a una solución agitada de 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]tiazolidin-2,4-diona (5 0 g) en THF (50 ml) a 21 °C, y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a 21 °C La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 1 hora, se enfrió a 21 °C y el solvente se removió bajo presión reducida Se agregó tolueno (50 ml) al residuo y la mezcla se agitó y después el solvente se removió bajo presión reducida para dar yodhidrato de 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]tiazolidin-2,4-diona (6 7 g) como un sólido cristalino

20

48
52**EJEMPLO 3****Yodhidrato de 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]tiazolidin-2,4-diona**

5 Una suspensión de 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)-etoxi]bencil]tiazolidin-2,4-diona (5 0 g) en tolueno (50 mL), se calentó a 50 °C antes de agregarle ácido yodhídrico (1 91 mL, solución al 55% en agua) La temperatura de reacción se elevó a 110 °C y la mezcla se agitó durante 15 minutos La mezcla se enfrió a 21 °C y el sólido se recogió por filtración y se
10 secó bajo vacío sobre pentóxido de fósforo durante 16 horas para dar yodhidrato de 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]tiazolidin-2,4-diona (6 8 g) como un sólido cristalino

EJEMPLO 4

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

 Una mezcla de 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)-etoxi]bencil]tiazolidin-2,4-diona (5 0 g) y éter t-butil-metilico (50 mL), se agitó y
20 se calentó a reflujo Se le agregó ácido yodhídrico (1 91 mL, 55% en agua) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 hora La mezcla se enfrió a 21 °C y el sólido se recuperó por filtración y se lavó con éter t-butil-metilico El producto se secó bajo vacío a 21 °C durante 16 horas para dar yodhidrato

49
X

de 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-píndil)amino)etoxi]bencil]tiazolidin-2,4-diona (6 6 g) como un sólido cristalino

EJEMPLO 5

5 Yodhidrato de 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-píndil)amino)etoxi]bencil]tiazolidin-2,4-diona

Una mezcla de 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-píndil)amino)etoxi]bencil]tiazolidin-2,4-diona (20 0 g) y ácido acético (200 mL) se agitó y se calentó a 100 °C, en cuyo punto se le agregó ácido yodhídrico (7 67 mL, solución al 55% en agua) La solución clara se enfrió a 50 °C por 30 minutos y después se le sembró el producto del ejemplo 4 Después de agitar 15 minutos a 50 °C, la mezcla se enfrió a 21 °C durante un período de 30 minutos y se agitó a 21 °C por 30 minutos más El sólido se recogió por filtración, se lavó con agua (2x40 mL) y se secó al vacío a 50 °C para dar yodhidrato de 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-píndil)amino)etoxi]bencil]tiazolidin-2,4-diona (21 6 g) como un sólido cristalino

20 Datos de caracterización para el yodhidrato registrados para el producto del ejemplo 1

Se obtuvo el espectro de absorción infrarroja de una dispersión en aceite mineral del producto, usando un espectrómetro Nicolet 710 FT-IR, a una resolución de 2 cm⁻¹ (figura 1) Los datos se digitalizaron a intervalos de 1

50
5

cm¹ Se observaron bandas a 1743, 1696, 1643, 1616, 1543, 1512, 1462, 1418, 1378, 1313, 1272, 1259, 1237, 1225, 1205, 1183, 1177, 1145, 1069, 1050, 1031, 1016, 986, 968, 905, 842, 810, 803, 763, 737, 722, 708, 656, 619, 603, 584, 557, 537, 520, 502 cm¹

5 Se registró el espectro infrarrojo del producto sólido usando un espectrómetro Perkin-Elmer Spectrum One FT-IR, equipado con un accesorio ATR universal Se observaron bandas a 3027, 2970, 2875, 1743, 1695, 1642, 1615, 1601, 1544, 1512, 1443, 1419, 1380, 1361, 1314, 1289, 1272, 1258, 1237, 1224, 1204, 1184, 1177, 1144, 1114, 1069, 1050, 1031, 1016,
10 986, 968, 951, 933, 915, 905, 859, 841, 810, 803, 761, 737, 722, 706, 656 cm¹

Se registró el espectro Raman del producto (figura II) con la muestra en un tubo de RMN usando un espectrómetro Nicolet 960 E S P FT-Raman a una resolución de 4 cm¹, con excitación de un láser Nd V04 (1064
15 nm) con una potencia de salida de 400 mW Se observaron bandas a 3085, 3063, 2947, 2925, 2879, 2858, 1746, 1670, 1609, 1545, 1443, 1382, 1358, 1316, 1290, 1236, 1211, 1182, 1070, 1041, 1015, 986, 968, 929, 915, 843, 825, 739, 658, 636, 621, 604, 503, 470, 431, 405, 331, 303, 219, 112 cm¹

El patrón de difractograma de rayos X de polvo del producto
20 (figura III) se registró usando las siguientes condiciones de adquisición ánodo de tubo Cu, tensión del generador 40 kV, corriente del generador 40 mA, ángulo de inicio 2 0°2θ, ángulo final 35 0°2θ, tamaño de paso 0 02°2θ, tiempo por paso 2 5 segundos Los ángulos XRPD característicos y las

51
X

intensidades relativas se registran en el cuadro 1

CUADRO 1

5	Angulo	Intensidad Relativa
	° 2-Theta	%
	9 9	14 3
	11 6	4 7
	12 4	10 8
	13 1	35
10	14 6	6 7
	15 9	30 5
	16 1	28 8
	17 0	44 3
	17 4	18
	17 9	17
15	19 2	15
	19 9	14 8
	20 1	13 1
	21 1	9 6
	22 0	79 1
	22 3	24 6
20	23 1	100
	23 5	46 8
	23 7	44 6
	24 2	21 4
	24 6	36 5
	25 4	21 7
	26 1	28 3
	26 5	28 8
	26 8	40 4

52
95

CUADRO 1 (Continuación)

Angulo	Intensidad Relativa
° 2-Theta	%
27 4	26 6
27 5	18
29 0	18 7
29 5	15 5
30 0	26 1
30 4	33 7
32 0	40 4
32 6	19 5
33 8	20 9

5

10

Se registró el espectro de RMN de estado sólido del producto (figura IV) en un instrumento Bruker AMX360, operando a 90 55 MHz El sólido se empacó en un rotor MAS de zirconio de 4 mm equipado con una tapa Kel-F, y el rotor se hizo girar a aproximadamente 10 kHz Se adquirió el espectro ¹³C MAS por medio de polanzación cruzada de protones igualados Hartmann-Hahn (tiempo de contacto CP 3ms, tiempo de repetición 15 s) y los protones se desacoplaron durante la adquisición usando una secuencia mixta modulada de fase de dos pulsaciones (TPPM) Los desplazamientos químicos fueron referidos externamente con la señal de carboxilato de glicina a 176 4 ppm con respecto a TMS y se observaron a 36 5, 41 3, 51 6, 55 6, 64 8, 109 9 113 3, 120 5, 129 9, 131 5, 137 2, 146 1, 152 1, 159 3, 170 4, 175 5 ppm

53
XPropiedades del yodhidrato registradas para el producto del ejemplo 5Estabilidad en estado sólido del yodhidrato

1) Se determinó la estabilidad en estado sólido de la sustancia farmacéutica, almacenando aproximadamente 10 g del material en una botella de vidrio a (a) 40 °C / 75% de humedad relativa (HR), exposición abierta, durante 1 mes, y (b) a 50 °C, cerrada, durante 1 mes. Se analizó el material por medio de HPLC para determinar el contenido final y los productos de degradación en ambos casos.

(a) 40 °C / 75% HR. No se observó degradación significativa (ensayo de HPLC 97% del inicial).

(b) 50 °C. No se observó degradación significativa (ensayo de HPLC 97% del inicial).

2) Una muestra pesada del yodhidrato (0.105g) se colocó en un recipiente sellado bajo una atmósfera de 75% de humedad relativa (solución saturada de cloruro de sodio) a 21 °C durante 96 horas. La muestra se volvió a pesar y se registró el espectro infrarrojo del producto.

Peso de la muestra sin ganancia de peso

Espectro infrarrojo sin cambio

Propiedades de flujo del yodhidrato

Se determinó la relación entre la densidad en masa y la densidad en masa derivada (relación de Hausner) del bromhidrato usando métodos estándares ("Pharmaceutics-The Science of Dosage Form Design", editor M Aulton, 1988, publicada por Churchill Livingstone). Relación de Hausner 1.1

54
78T_{onset} del yodhidrato

Se determinó la T_{onset} de la sustancia farmacéutica por medio de calorimetría de barrido diferencial usando un aparato Perkin-Elmer DSC7

T_{onset} 163.3 °C

5 Punto de fusión del yodhidrato

Se determinó visualmente el punto de fusión de la sustancia farmacéutica mediante microscopía de estación caliente Pf 165 °C

EJEMPLO 610 Yodhidrato de 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-pindil)amino)etoxi]bencil]tiazolidin-2,4-diona hidratado

Una suspensión de 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-pindil)amino)etoxi]bencil]tiazolidin-2,4-diona (3.0 g) en agua (90 mL) se agitó y se calentó a reflujo, y se le agregó ácido yodhídrico (1.15 mL, 55% en agua), dando como resultado una solución clara después de 5 minutos. La mezcla se enfrió a 55 °C y se le sembró el producto del ejemplo 3, después se enfrió a 21 °C durante un período de aproximadamente 1 hora. El producto se recogió por filtración y se secó bajo vacío sobre pentóxido de fósforo durante 16 horas para dar yodhidrato de 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-pindil)amino)etoxi]bencil]tiazolidin-2,4-diona hidratado (3.86 g)

55
5**EJEMPLO 7****Yodhidrato de 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]tiazolidin-2,4-diona hidratado**

- 5 Una suspensión de 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]tiazolidin-2,4-diona (3 0 g, 8 39 mmoles) en agua (30 mL) se agitó y se calentó a reflujo. Se le agregó ácido yodhídrico (1 15 mL, 8 39 mmoles, 55% en agua), y la mezcla se agitó a reflujo durante 15 minutos. La solución se enfrió a 70 °C, en cuyo punto se observó una turbidez, y la
- 10 mezcla se calentó a 80 °C, se le sembró el producto del ejemplo 6 y después se enfrió a 21 °C. El producto se recogió por filtración, se lavó con agua (10 ml) y se secó durante 16 horas bajo vacío sobre pentóxido de fósforo para dar yodhidrato de 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]tiazolidin-2,4-diona hidratado (3 75 g)
- 15 K-F (agua) determinado como 3 4% en peso
- ¹H-RMN (d6-DMSO) consistente con yodhidrato de 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]tiazolidin-2,4-diona

EJEMPLO 8**Yodhidrato de 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]tiazolidin-2,4-diona hidratado**

Se agregó ácido yodhídrico (11 5 ml) a una suspensión agitada

de 5-[4-[2-(*N*-metil-*N*-(2-píndil)amino)etoxi]bencil]tiazolidin-2,4-diona (30 0 g) en agua (300 ml) a 80 °C La temperatura se elevó a reflujo durante 15 minutos, después se enfrió a 80 °C, en donde se sembró la solución clara con el producto del ejemplo 6 La mezcla agitada se enfrió mas a 21 °C, en donde
5 se recogió el sólido por filtración, se lavó con agua (100 ml) y se secó durante 20 horas bajo vacío para producir yodhidrato de 5-[4-[2-(*N*-metil-*N*-(2-píndil)amino)etoxi]bencil]tiazolidin-2,4-diona hidratado (40 8 g) como un sólido de color amarillo pálido

10

EJEMPLO 9**Yodhidrato de 5-[4-[2-(*N*-metil-*N*-(2-píndil)amino)etoxi]bencil]tiazolidin-2,4-diona hidratado**

Se agregó ácido yodhídrico (1 15 ml) a una suspensión agitada
15 de 5-[4-[2-(*N*-metil-*N*-(2-píndil)amino)etoxi]bencil]tiazolidin-2,4-diona (3 0 g) en agua (30 ml) a reflujo La solución se mantuvo a reflujo durante 5 minutos y después se enfrió a 21 °C durante aproximadamente 90 minutos con agitación La mezcla se calentó a aproximadamente 55 °C, en cuyo punto se observó cristalización, y la mezcla agitada se enfrió a 21 °C El sólido se
20 recogió por filtración, se lavó con agua (10 ml), y se secó durante 24 horas al vacío para producir yodhidrato de 5-[4-[2-(*N*-metil-*N*-(2-píndil)amino)etoxi]bencil]tiazolidin-2,4-diona hidratado (4 1 g) como un sólido cristalino

Datos de caracterización para el yodhidrato hidratado, registrados para el producto del ejemplo 7

Se obtuvo el espectro de absorción infrarroja una dispersión en aceite mineral del producto, usando un espectrómetro Nicolet 710 FT-IR, a una resolución de 2 cm^{-1} (figura V) Los datos se digitalizaron a intervalos de 1 cm^{-1} Se observaron bandas a 3357, 2919, 2853, 2784, 1746, 1703, 1641, 1615, 1545, 1512, 1461, 1378, 1333, 1312, 1287, 1245, 1206, 1177, 1151, 1053, 1025, 1006, 913, 825, 766, 746, 714, 652, 559, 541, 525, 468 cm^{-1}

Se registró el espectro infrarrojo del producto sólido usando un espectrómetro Perkin-Elmer Spectrum One FT-IR, equipado con un accesorio ATR universal Se observaron bandas a 3400, 3361, 3312, 2780, 1746, 1700, 1641, 1608, 1596, 1545, 1512, 1461, 1442, 1421, 1379, 1332, 1312, 1287, 1243, 1206, 1177, 1151, 1052, 1025, 1006, 985, 963, 932, 913, 859, 839, 824, 765, 745, 711 cm^{-1}

Se registró el espectro Raman del producto (figura VI) con la muestra en un tubo de RMN utilizando un espectrómetro Nicolet 980 E S P FT-Raman a una resolución de 4 cm^{-1} , con excitación de un láser Nd V04 (1064 nm) con una potencia de salida de 400 mW Se observaron bandas a 3071, 2933, 2902, 1746, 1709, 1607, 1546, 1462, 1439, 1415, 1381, 1334, 1313, 1280, 1248, 1206, 1180, 1143, 1108, 1080, 1028, 1009, 988, 962, 914, 840, 819, 775, 739, 717, 654, 637, 622, 606, 468, 452, 434, 408, 386, 334, 308, 224 cm^{-1}

Se registró el patrón de difractograma de rayos X de polvo del

58
27

producto (figura VII) usando las siguientes condiciones de adquisición ánodo de tubo Cu, tensión de generador 40 kV, corriente de generador 40 mA, ángulo de inicio 2 0°2θ, ángulo final 35 0°2θ, tamaño de paso 0 02°2θ, tiempo por paso 2 5 segundos Los ángulos de XRPD característicos y las

5 intensidades relativas se registran en el cuadro 2

CUADRO 2

10

15

20

Angulo	Intensidad Relativa
° 2-Theta	%
4 5	19 3
8 2	6
9 0	2 6
10 2	4 6
13 5	14 4
14 2	47 4
16 5	31 4
17 0	38 8
17 3	3 9
18 1	100
18 9	22
19 6	10 7
20 5	26
21 4	9 8
22 0	7
22 7	17 3
22 9	48 6
23 2	19 7

59
77

CUADR 2 (Continuación)

5

10

15

20

Angulo	Intensidad Relativa
° 2-Theta	%
23 6	14 1
24 2	28 7
24 6	31 4
25 0	25 1
25 6	18 5
25 8	9
26 2	5
26 9	27 5
27 3	21
27 8	16 7
28 3	9 1
28 6	14
28 9	13 3
29 8	7 4
30 3	16 4
30 7	8 7
30 9	9 6
31 1	7 4
31 9	7 3
32 6	17 5
33 0	21 8
33 2	15
34 1	14
34 3	13 4
34 7	9 1

60
F

Se registró el espectro de RMN de estado sólido del producto (figura VIII) en un instrumento Bruker AMX360, operando a 90 55 MHz. El sólido se empacó en un rotor MAS de zirconio de 4 mm equipado con una tapa Kel-F, y el rotor se hizo girar a aproximadamente 10 kHz. Se adquirió el espectro ^{13}C MAS por medio de polarización cruzada de protones igualados Hartmann-Hahn (tiempo de contacto CP 3ms, tiempo de repetición 15 s) y los protones se desacoplaron durante la adquisición usando una secuencia mixta modulada de fase de dos pulsaciones (TPPM). Los desplazamientos químicos fueron referidos externamente con la señal de carboxilato de glicina a 176 4 ppm con respecto a TMS y se observaron a 36 4, 43 3, 51 0, 58 1, 67 5, 113 3, 116 5, 117 3, 131 1, 138 7, 142 9, 145 3, 152 3, 156 7, 157 4, 172 0, 175 9 ppm.

Propiedades del yodhidrato hidratado registradas para el producto del ejemplo

15 8

Estabilidad en estado sólido del yodhidrato hidratado

Se determinó la estabilidad en estado sólido de la sustancia farmacéutica, almacenando aproximadamente 10 g del material en una botella de vidrio a (a) 40 °C / 75% de humedad relativa (HR), exposición abierta, durante 1 mes, y (b) a 50 °C, cerrada, durante 1 mes. Se analizó el material por medio de HPLC para determinar el contenido final y los productos de degradación en ambos casos.

(a) 40 °C / 75% HR. No se observó degradación significativa.

61
✓
b

(ensayo de HPLC 97% del inicial)

(b) 50 °C No se observó degradación significativa (ensayo de HPLC 97% del inicial)

T_{onset} del yodhidrato hidratado

5 Se determinó la T_{onset} por medio de calorimetría de barrido diferencial usando un aparato Perkin-Elmer DSC7

T_{onset} 110 °C

Punto de fusión del yodhidrato hidratado

10 Se determinó visualmente el punto de fusión mediante microscopía de estación caliente Pf 116-118 °C

62
7**NOVEDAD DE LA INVENCION****REIVINDICACIONES**

1 - Un compuesto yodhidrato de 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-
5 pindil)amino)etoxi]bencil]tiazolidin-2,4-diona o un solvato del mismo

2 - El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque provee (i) un espectro infrarrojo que contiene picos a aproximadamente 1272, 905, 810 y 803 cm^{-1} , y/o (ii) un espectro Raman que contiene picos a aproximadamente 2925, 1211, 825 y 658 cm^{-1} ,
10 y/o (iii) un espectro de RMN de ^{13}C en estado sólido que contiene picos a aproximadamente 55.6, 64.8, 109.9, 120.5 y 159.3 ppm

3 - El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque provee dos o más de (i) un espectro infrarrojo sustancialmente de acuerdo con la figura I, (ii) un espectro Raman
15 sustancialmente de acuerdo con la figura II, (iii) un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) sustancialmente de acuerdo con el cuadro 1 o la figura III, (iv) un espectro de RMN de ^{13}C en estado sólido sustancialmente de acuerdo con la figura IV, y (v) un punto de fusión en la escala de 157 a 165°C

4 - El compuesto de conformidad con cualquiera de las
20 reivindicaciones 1 a 3, caracterizado además porque está en forma purificada

5 - El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado además porque está en una forma de dosis sólida

6 - El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado además porque está en una forma farmacéuticamente aceptable susceptible de ser molida

7 - El compuesto de conformidad con cualquiera de las
5 reivindicaciones 1 a 3, caracterizado además porque está en una forma farmacéuticamente aceptable que tiene buenas propiedades de flujo

8 - Un procedimiento para preparar yodhidrato de 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-pindil)amino)etoxi]bencil]tiazolidin-2,4-diona o un solvato del mismo, caracterizado porque se hace reaccionar 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-
10 pindil)amino)etoxi]bencil]tiazolidin-2,4-diona o una sal de la misma con una fuente de yoduro de hidrógeno, y después, si se requiere, se prepara un solvato del yodhidrato, y se recupera el yodhidrato o su solvato

9 - Una composición farmacéutica que comprende yodhidrato de 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-pindil)amino)etoxi]bencil]tiazolidin-2,4-diona o un solvato
15 del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable para el mismo

10 - Un compuesto yodhidrato de 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-pindil)amino)etoxi]bencil]tiazolidin-2,4-diona o un solvato del mismo, para usar como una sustancia terapéuticamente activa

11 - El uso de yodhidrato de 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-
20 pindil)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 diabetes mellitus, condiciones asociadas con diabetes mellitus y algunas complicaciones de la misma

64
F5**RESUMEN DE LA INVENCION**

Un compuesto farmacéutico novedoso, yodhidrato de 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-pindil)amino)etoxi]bencil]tiazolidin-2,4-diona, o un solvato del mismo, un procedimiento para preparar dicho compuesto, una composición farmacéutica que comprende dicho compuesto, y el uso de dicho compuesto en medicina

10

15

20 EA

P02/1955F

65
70

FIGURAS

1

Transmitancia, % / Numeros de onda (cm-1)

5 2

Intensidad de Raman / Desplazamiento de Raman (cm-1)

3

Sqr (cuentas) / Escala 2-Theta

4

10 ppm

5

Transmitancia, % / Numeros de onda (cm-1)

6

Intensidad / Desplazamiento de Raman (cm-1)

15 7

Sqr (cuentas) / Escala 2-Theta

8

ppm

PATENT COOPERATION TREATY

66
7

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

To

RUIER Keith
GlaxoSmithKline
Corporate Intellectual Property
CN9 25 1
980 Great West Road
Brentford
Middlesex TW8 9GS
GRANDE BRETAGNE

NOTIFICATION OF TRANSMISSION OF
INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year)

25/04/2002

Applicant's or agent's file reference
KR/P32596

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/GB 01/02545

International filing date (day/month/year)

08/06/2001

Priority date (day/month/year)

08/06/2000

Applicant

SMITHKLINE BEECHAM P I C et al

- 1 The applicant is hereby notified that this 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 29(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,

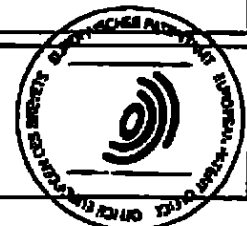


European Patent Office
D-50295 Munich
Tel (+49 89) 2399 0 Tx 523656 upmu d
Fax (+49 89) 2399 4463

Authorized officer

TREUILLET A C

Tel (+49 89) 2399 2828



Form PCT/IB/301 (July 1992) P10473

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 34 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference. KR/032596	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/1PEA/01a)	
International application No. PCT/GB 01/ 02545	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 this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36
2	This REPORT consists of a total of <u>2</u> sheets including this cover sheet. ☐ This report is also accompanied by ANNEXES <u>18</u> 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 (see Rule 70.1b and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of <u> </u> sheets
3	This report contains indications 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 34(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 22/04/2002
Name and mailing address of the IPEA  European Patent Office D 80298 Munich Tel. (+49-89) 2399-0, Tlx 523856 epmu d Fax (+49-89) 2399-4455	Authorized officer BARTHL-WAGNER J C R Tel. (+49-89) 2399 2828

Form PCT/1PEA/409 (cover sheet) (July 1998)



**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No PCT/GB 01/02545

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)

Int. -nal Application No.
PCT/GB 01/02545

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

R. FIELDER MARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation is the extent that such documents are included in the fields searched.

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 94 05659 A (SMITHKLINE BEECHAM PLC ,POOL COLIN RIPLEY (GB), ROMAN ROBIN SHERWO) 17 March 1994 (1994-03-17) cited in the application the whole document	1-11
A	WO 99 31093 A (CHOLDARY BERNADETTE MARIE ,LYNCH IAN ROBERT (GB), SASSE MICHAEL JO) 24 June 1999 (1999-06-24) the whole document	1-11
A	WO 99 31094 A (BLACKLER PAUL DAVID JAMES ,LEE DAVID C (GB), SASSE MICHAEL JOHN (G) 24 June 1999 (1999-06-24) the whole document	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
- B² earlier document but published on or after the international filing date
- C¹ 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)
- D³ document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- E⁴ 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

Data of the actual completion of the international search

23 July 2001

Date of making of the international search report

27/07/2001

Name and mailing address of the ISA
European Patent Office, P.O. 5816 Patentplan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2540, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-2016

Authorized officer

Schmid, J-C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Patent Application No.
PCT/GB 01/02545

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 99 31095 A (BLACKLER PAUL DAVID JAMES LEE DAVID C (GB), SASSE MICHAEL JOHN (G) 24 June 1999 (1999-06-24) the whole document	1-11
P,A	WO 00 63205 A (BLACKLER PAUL DAVID JAMES GILES ROBERT GORDON (GB), SASSE MICHAEL) 26 October 2000 (2000-10-26) the whole document	1-11
P,A	WO 00 63206 A (BLACKLER PAUL DAVID JAMES GILES ROBERT GORDON (GB), CRAIG ANDREW) 26 October 2000 (2000-10-26) the whole document	1-11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int. Application No.
PCT/GB 01/02545

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
WO 9931093 A	24-06-1999	AU 2272299 A	05-07-1999
		BG 104606 A	28-02-2001
		BR 9813598 A	10-10-2000
		CN 1285831 T	28-02-2001
		EP 1042321 A	11-10-2000
		HR 20000404 A	31-12-2000
		NO 20003070 A	15-06-2000
		PL 341213 A	26-03-2001
		TR 9802624 A	21-10-1999
		TR 200001793 T	23-10-2000
WO 9931094 A	24-06-1999	AU 2272399 A	05-07-1999
		BG 104595 A	28-02-2001
		BR 9813604 A	10-10-2000
		CN 1281454 T	24-01-2001
		EP 1045847 A	25-10-2000
		HR 20000405 A	31-12-2000

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 2002)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int. Patent Application No
PCT/GB 01/02545

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9931094 A		NO 20003068 A PL 341147 A TR 9802626 A TR 200001798 T	15-06-2000 26-03-2001 21-10-1999 21-11-2000
WO 9931095 A	24-06-1999	AU 1967999 A BG 104603 A BR 9813600 A CN 1281453 T EP 1040110 A HR 20000408 A NO 20003069 A PL 341146 A TR 9802625 A TR 200001799 T	05-07-1999 30-03-2001 10-10-2000 24-01-2001 04-10-2000 31-08-2000 15-06-2000 26-03-2001 21-10-1999 22-01-2001
WO 0063205 A	26-10-2000	AU 4130900 A	02-11-2000
WO 0063206 A	26-10-2000	AU 4131100 A	02-11-2000

72
78

29
x3

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL
TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION ~~X~~ 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

Fecha

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion 02111676 00000000

Folios. 78

Fecha (MM) 2002-12-09 16.55:57

Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC

Dependencia: 0020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D C ,

Doctor
CARLOS R. OLARTE
Apoderado
SMITHKLINE BEECHAM P L C

Oficio N° **07050**

ASUNTO	Radicación N°	02-111676
	Solicitud internacional	PCT/GB01/02545
	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 Unica 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 Unica 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