

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

03 018885 00

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 03010005 00000000

Folios: 55 cación

Fecha (AMB): 2003-03-05 17:19:19

Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO ÚNICO 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: Británica

Lugar de Constitución: Reino Unido

Teléfono:

Fax:

E-Mail

IDENTIFICACION

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: Avda 82 No. 10-62 Piso 6

Teléfono: 634-1500

Fax: 376-2211

E-Mail: patents.bogota@bakernet.com

IDENTIFICACION

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número 79.782.747 Btá TP 74.295

④

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: GRAIG, ANDREW SIMON; MILLAN, MICHAEL.

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

Nacionalidad o Domicilio: BRITANICA; AUSTRALIANA.

⑤ PCT (85)

Solicitud Internacional No. PCT/GB01/03991

Fecha Septiembre 5, 2001

Publicación Internacional No. WO 02/20519

Fecha Marzo 14, 2002

⑥ Título (54)

LA SAL DE CLORHIDRATO DE 5-[4-[2-(N-METIL-N-(2-PIRIDIL)AMINO)ETOXI]BENCIL]TIAZOLIDIN-2,4-DIONA.

⑦

Clasificación Internacional (51)

C07D 417/12

A61K 31/44

⑧

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

GB

(32) Fecha

Septiembre 6, 2000

(31) Número de Solicitud

0021865.1

⑨

Comprobante de pago No. 11,272

Fecha 13-02-03.

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

10

ANEXOS

2

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

11

FIGURA CARACTERISTICA

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS B. OLARTE

FIRMA: 
C.C. 19.782.747 de Bta T.P. 74295



3

NIT : 800176089-2

Industria y Comercio**SUPERINTENDENCIA**

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 11,272
FECHA : FEBRERO 13 DE 2003

Radicación : 03018445 00000000

Folios: 55

Fecha (AMB): 2003-02-05 17:19:19

Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
JULIAN ANDRES VARGAS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	030-00110-6	2427232	13/02/2003	19,840,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. REMTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	400,000.
	TOTAL :	\$ 400,000.00

SOM: CUATROCIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

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

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

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

CERTIFICADO DE NOTARIO PUBLICO DE DE PINNA:

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

Notario Público de Londres, Inglaterra -

Sello en alto relieve del Notario De Pinna.

Al reverso:

APOSTILLA

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

1. País : Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte

Este documento Público

2. ha sido firmado por James Kerr Milligan
3. Quien ejerce funciones de Notario Público
4. lleva el sello de dicho Notario Público

CERTIFICADO

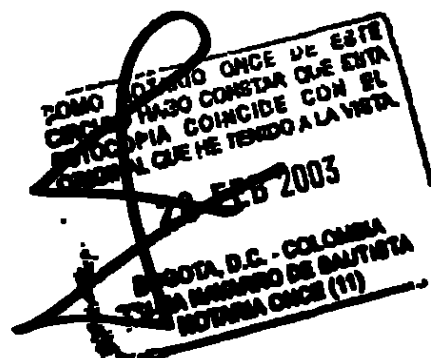
5. En Londres
6. El 18 de octubre de 2002.
7. Por el Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la Mancomunidad.
8. Bajo el No. G042110
9. Sello de la oficina de Asuntos exteriores y de la Mancomunidad.
10. Firma ilegible de J. Ireland- Por el Secretario de Estado

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

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

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

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



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.


JAMES KERR MILLIGAN
Notario Público de Londres, Inglaterra

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

28 FEB 2003

BOGOTA, D.C. - COLOMBIA
FIRMA MANU DE NOTARIO
NOTARIA CMCR (11)

SCRIVENER
NOTARIES

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

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.

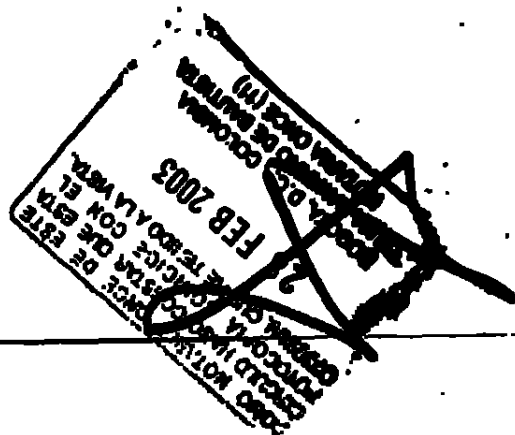
8. Number/sous No **G042110**

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.



MEMBERS OF THE FIRM
BAKER & MCKENZIE
ATTORNEYS AT LAW

AV 82 No 10-82 6TH FLOOR
BOGOTA, D C COLOMBIA
TELEPHONE (57 1) 634-1500
FACSIMILE (57-1) 378-2211
NIT 800 088 840-3
OFFICE BOGOTA@BAKERNET.COM
WWW.BAKERNET.COM

POWER OF ATTORNEY

The undersigned

SmithKline Beecham plc

located in

980 Great West Road
Brentford
Middlesex TW8 9GS
United Kingdom

declares that it hereby grants to

CARLOS REINALDO OLARTE ANDROR

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 of (month)

16 OCT 2002

2002

Peter John GIDDINGS as Attorney and Authorised 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 recibir de las oficinas y autoridades nacionales que correspondan, la obtención de

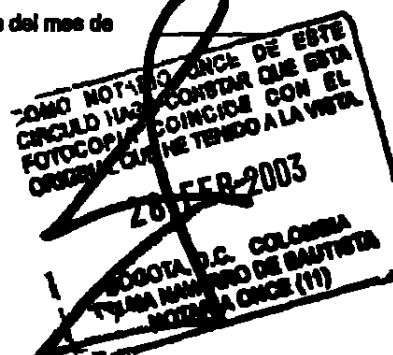
Patentes de Invención Patentes de Modelo de Utilidad, Registro de Diseños Industriales, fusiones, cambios de nombre, cesiones, presentación y trámite de oposiciones, cambios de dirección.

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 de salir 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 de

2002



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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
14 March 2002 (14.03.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/20519 A1

- (51) International Patent Classification: C07D 417/12, A61K 31/44, A61P 3/00
- (21) International Application Number: PCT/GB01/03991
- (22) International Filing Date:
5 September 2001 (05.09.2001)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
0021865.1 6 September 2000 (06.09.2000) GB
- (71) Applicant (for all designated States except US):
SMITHKLINE BEECHAM P.L.C. [GB/GB]; New
Horizons Court, Brentford, Middlesex TW8 9HP (GB).
- (72) Inventors; and
- (73) Inventors/Applicants (for US only): CRAIG, Andrew,
Simon [GB/GB]; Glaxo SmithKline, Old Powder Mills,
Near Leigh, Tonbridge, Kent TN11 9AN (GB). MILLAN,
Michael [AU/GB]; Glaxo SmithKline, Old Powder Mills,
Near Leigh, Tonbridge, Kent TN11 9AN (GB).
- (74) Agent: RUTTER, Keith; SmithKline Beecham, Cor-
porate Intellectual Property (CN9.25.1), 980 Great West
Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS (GB).
- (81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, 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, MY, NZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI,
SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU,
ZA, ZW.
- (84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian
patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European
patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE,
IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF,
CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD,
TG).
- Published:
with international search report
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 02/20519 A1

(54) Title: THE HYDROCHLORIDE SALT OF 5-[4-[2-(N-METHYL-N-(2-PYRIDYL)AMINO)ETHOXY]BENZYL]THIAZO-
LIDINE-2,4-DIONE

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

THE HYDROCHLORIDE SALT OF 5-[4-[2-(N-METHYL-N-(2-PYRIDYL)AMINO)ETHOXY]BENZYL]THIAZOLIDINE-2,4-DIONE

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

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

10 International Patent Application, Publication Number WO94/05659 discloses certain salts of the compounds of EP 0,306,228 and in particular the maleic acid salt.

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

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

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

Accordingly, the present invention provides 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidine-2,4-dione hydrochloride characterised in that
25 it:

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

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

In a further aspect, the Hydrochloride provides a Raman spectrum substantially in accordance with Figure 2.

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

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

8

The Hydrochloride also provides provides a melting point in the range of from 160 to 168°C, such as 163 to 167 °C, for example 167 °C

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

5 Hydrochloride in isolated form.

In a further aspect there is provided the Hydrochloride in a purified form.

In yet a further aspect there is provided the Hydrochloride in crystalline form.

Also, the invention provides the Hydrochloride in a solid pharmaceutically acceptable form, such as a solid dosage form, especially when adapted for oral
10 administration.

Moreover, the invention also provides the Hydrochloride in a pharmaceutically acceptable form, especially in bulk form, such form being particularly capable of being milled. The invention therefor also provides the the Hydrochloride in a milled form.

Furthermore, the invention provides the Hydrochloride in a pharmaceutically
15 acceptable form, especially in bulk form, such form having good flow properties, especially good bulk flow properties.

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

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

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

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

25 A suitable solvent is an alkanol, for example propan-2-ol, or a hydrocarbon, such as toluene, a ketone, such as acetone, an ester, such as ethyl acetate, an ether such as tetrahydrofuran, a nitrile such as acetonitrile, a halogenated hydrocarbon such as dichloromethane, an organic acid such as acetic acid, or water, or a mixture thereof.

Conveniently, the source of chloride ion is a solution of hydrogen chloride in an
30 appropriate solvent, usually the reaction solvent, for example propan-2-ol. Alternatively, the source of chloride ion may be an aqueous solution of hydrogen chloride, such as concentrated hydrochloric acid.

An alternative source of chloride ion for a salt of Compound (I) is provided by a base salt of hydrochloric acid for example ammonium chloride, or the hydrochloric acid
35 salt of an amine, for example ethylamine or diethylamine.

The concentration of Compound (I) is preferably in the range of from 3 to 25% weight/volume, more preferably in the range of from 5 to 20%. The concentration of hydrochloric acid solutions are preferably in the range of from 3 to 50% weight/volume.

The reaction is usually carried out at ambient temperature or at an elevated temperature, although any convenient temperature that provides the required product may be employed. A preferred temperature is in the range of from 20-120°C, such as 40°C to 90°C, for example 70°C.

5 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 40°C, for example 20°C. For example the Hydrochloride may be crystallised from an alcohol such as propan-2-ol, a nitrile such as acetonitrile or an ether such as tetrahydrofuran.

10 In one preferred form the recovery comprises initial crystallisation at an elevated temperature such as 50°C to 90°C preferably 65°C to 75°C and thereafter cooling to a second temperature, suitably in the range of 0°C to 40°C, to complete crystallisation.

Crystallisation can also be initiated by seeding with crystals of the Hydrochloride but this is not essential.

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

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
20 expressed in *Pharmaceutical Thermal Analysis, Techniques and Applications*, Ford and Timmins, 1989 as "The temperature corresponding to the intersection of the pre-transition baseline with the extrapolated leading edge of the transition".

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

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

30 Diabetes mellitus preferably means Type II diabetes mellitus.

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

72
9

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

5 As mentioned above the compound of the invention has useful therapeutic properties: The present invention accordingly provides the Hydrochloride for use as an active therapeutic substance.

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

Hydrochloride may be administered per se or, preferably, as a pharmaceutical composition also comprising a pharmaceutically acceptable carrier. The formulation of the Hydrochloride is generally as disclosed for Compound (I) in the above mentioned publications.

15 Accordingly, the present invention also provides a pharmaceutical composition comprising the Hydrochloride and a pharmaceutically acceptable carrier therefor.

The Hydrochloride is normally administered in unit dosage form.

20 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.

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

30 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.

35 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.

5 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
10 cellulose, aluminium stearate gel or hydrogenated edible fats, emulsifying agents, for example lecithin, sorbitan monooleate, or acacia; non-aqueous vehicles (which may include edible oils), for example, almond oil, fractionated coconut oil, oily esters such as esters of glycerine, propylene glycol, or ethyl alcohol; preservatives, for example methyl or propyl p-hydroxybenzoate or sorbic acid, and if desired conventional flavouring or
15 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
20 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
25 the active compound is suspended in the vehicle instead of being dissolved and sterilised by exposure to ethylene oxide before suspending in the sterile vehicle. Advantageously, a surfactant or wetting agent is included in the composition to facilitate uniform distribution of the active compound.

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

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

The present invention further provides a method for the treatment and/or
35 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 Hydrochloride to a human or non-human mammal in need thereof.

13
10

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

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

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

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

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

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

A mixture of 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidine-2,4-dione (9.0 g) and propan-2-ol (180 ml) was stirred and heated to 75°C. A solution of hydrogen chloride in propan-2-ol (7.5 ml, 5-6N) was added and the mixture was stirred for 1 hour at 75°C and then cooled to 21°C. The product was collected by filtration, washed with propan-2-ol (25 ml) and dried under vacuum over phosphorus pentoxide for 16 hours to give the title compound (9.8 g) as a white crystalline solid.

Ionic chlorine content: 8.7% wt/wt
Water content (Karl-Fisher) : 0.3 % wt/wt

¹H-NMR (d⁶-DMSO): consistent with 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidine-2,4-dione hydrochloride containing propan-2-ol 2.1% wt/wt.

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

A mixture of 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidine-2,4-dione (6.0 g) and propan-2-ol (120 ml) was heated to 50°C before a solution of hydrogen chloride in propan-2-ol (5.0 ml, 5-6 N) was added. The reaction temperature was raised to 70°C and stirring continued at this temperature for 2 hours, during which time crystallisation was observed to have started. After cooling to 21°C the product was collected by filtration, washed with propan-2-ol (20 ml) and dried under vacuum, over phosphorus pentoxide, to give 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidine-2,4-dione hydrochloride (6.31 g) as a white crystalline solid.

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

A mixture of 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidine-2,4-dione (6.0 g) and acetonitrile (120 ml) was stirred and heated to 50°C and a solution of hydrogen chloride in propan-2-ol (5.0 ml, 5-6N) was added. The reaction mixture was warmed to 70°C and stirred at this temperature for 60 minutes, during which time crystallisation was observed to have started. After cooling to 21°C the product was collected by filtration, washed with acetonitrile (20 ml) and then dried under vacuum over phosphorus pentoxide to give 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidine-2,4-dione hydrochloride (5.7 g) as a white crystalline solid.

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

A mixture of 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidine-2,4-dione (6.0 g) and tetrahydrofuran (120 ml) was stirred and heated to 65°C. A solution

of hydrogen chloride in propan-2-ol (5.0 ml, 5-6N) was added and the reaction mixture stirred at 65°C for 2 hours and then cooled to 21°C. The product was collected by filtration, washed with tetrahydrofuran (20 ml) and dried under vacuum over phosphorus pentoxide to give 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidine-2,4-dione hydrochloride (6.25 g) as white crystalline solid.

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

Concentrated hydrochloric acid (0.85ml) was added to a stirred solution of 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidine-2,4-dione (3.0 g) in propan-2-ol (90 ml) at reflux. The solution was maintained at reflux for 15 minutes and then cooled to 0°C where the precipitation of an oil was observed. The mixture was then warmed to 55°C to produce a clear solution before being cooled to 50°C to initiate crystallisation. The mixture was further cooled to 21°C and the solid was collected by filtration to afford 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidine-2,4-dione hydrochloride (2.61 g) as white crystalline solid.

20 Characterising data recorded for the product of Example 1.

The infrared absorption spectrum of a mineral oil dispersion of the product was obtained using a Nicolet 710 FT-IR spectrometer at 2 cm⁻¹ resolution (Figure 1). Data were digitised at 1 cm⁻¹ intervals. Bands were observed at: 2748, 1742, 1697, 1640, 1604, 1543, 1511, 1413, 1351, 1329, 1251, 1232, 1205, 1179, 1159, 1108, 1057, 1028, 996, 973, 925, 902, 817, 764, 737, 710, 662, 617, 601, 591, 557, 525, 505 cm⁻¹.

The infrared spectrum of the solid product was recorded using a Perkin-Elmer Spectrum One FT-IR spectrometer fitted with a universal ATR accessory. Bands were observed at: 2748, 1742, 1687, 1639, 1603, 1543, 1510, 1461, 1413, 1328, 1301, 1250, 1231, 1205, 1179, 1156, 1056, 1028, 996, 973, 925, 901, 817, 762, 738, 709, 661 cm⁻¹.

The Raman spectrum of the product (Figure 2) was recorded with the sample in a glass vial using a Perkin-Elmer 2000R FT-Raman spectrometer, at 4 cm⁻¹ resolution with excitation was from a Nd:YAG laser (1064 nm) with a power output of 400 mW. Bands were observed at: 3100, 3056, 2931, 1744, 1610, 1586, 1544, 1461, 1440, 1377, 1351, 1319, 1289, 1253, 1232, 1208, 1177, 1095, 1028, 998, 980, 925, 900, 840, 825, 772, 740, 714, 664, 637, 619, 606, 469, 430, 397, 340, 300 cm⁻¹.

The X-Ray Powder Diffractogram pattern of the product (Figure 3) was recorded using the following acquisition conditions: Tube anode: Cu, Generator tension: 40 kV, Generator current: 40 mA, Start angle: 2.0 °2θ, End angle: 35.0 °2θ, Step size: 0.02 °2θ, Time per step: 2.5 seconds. Characteristic XRPD angles and relative intensities are recorded in Table 1.

Table 1.

Angle	Rel. Intensity
2-Theta °	%
5.5	15.4
6.7	14.1
8.7	3.3
11.1	39.4
12.0	9.2
12.7	20.3
13.5	40.8
14.7	40.8
15.1	14.5
15.5	38.1
16.3	30.2
16.8	18.5
17.4	27.1
17.7	34.6
18.2	26.7
18.5	26
18.8	38.8
19.8	31
20.3	11.7
21.2	16.7
21.7	26.4
21.9	26
22.5	14.7
23.2	26.2
23.6	90.8
24.2	100
25.1	49.6
25.5	68.5
25.9	29.3
26.4	16.8
27.3	25.6
27.8	15.4
28.1	28.8
28.8	21.6
29.3	44.1
29.9	20.9
30.5	17.8
30.9	16.8

12

31.8	24
32.9	18.7
33.1	22
34.3	22.7

The solid-state NMR spectrum of the product (Figure 4) was recorded on a Bruker AMX36 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 ¹³C MAS spectrum was acquired with 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 modulation (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: 39.0, 52.5, 54.9, 64.1, 67.3, 111.6, 114.4, 131.0, 137.0, 144.2, 151.3, 156.4, 158.5, 171.6, 175.5, 177.9 ppm.

Properties of the Hydrochloride, recorded for the product of Example 1

Solid State Stability of the Hydrochloride

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

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

b) 50°C: No significant degradation observed (HPLC assay 101% initial).

Solubility of the Hydrochloride

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

Solubility: 25 mg/ml.

Melting Point of the Hydrochloride

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

Melting Point: 167°C

Tonset of the Hydrochloride

The Tonset of the drug substance was determined by Differential Scanning Calorimetry using a Perkin-Elmer DSC apparatus.

Product of example 1: Tonset (10°C/minute, open pan): 165°C

Product of example 2: Tonset (10°C/minute, open pan): 163°C

CLAIMS:

1. A compound 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidine-2,4-dione, hydrochloride salt characterized in that it provides:
 - 5 (i) an infrared spectrum substantially in accordance with Figure 1; and/or
 - (ii) a Raman spectrum substantially in accordance with Figure 2; and/or
 - (iii) an X-Ray powder diffraction pattern (XRPD) substantially in accordance with Figure 3; and
 - 10 (iv) a Solid State ^{13}C NMR spectrum substantially in accordance with Figure 4.
2. A compound according to claim 1, characterised in that it provides two or more of:
 - (i) provides an infrared spectrum substantially in accordance with Figure 1;
 - (ii) a Raman spectrum substantially in accordance with Figure 2;
 - 15 (iii) an X-Ray powder diffraction pattern (XRPD) substantially in accordance with Figure 3;
 - (iv) a Solid State ^{13}C NMR spectrum substantially in accordance with Figure 4; and
 - (v) a melting point in the range of from 160 to 168°C.
- 20 3. A compound according to claim 1 or claim 2, in purified form.
4. A compound according to claim 1 or claim 2, in a solid dosage form.
5. A compound according to claim 1 or claim 2, in a pharmaceutically acceptable
25 form capable of being milled or in a milled form
6. A compound according to claim 1 or claim 2, in a pharmaceutically acceptable form and having good flow properties.
- 30 7. A process for preparing the Hydrochloride, according to claim 1, characterised in that 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidine-2,4-dione (Compound I) or salt thereof, preferably dispersed or dissolved in a suitable solvent, is reacted with a source of chloride ion; and thereafter the Hydrochloride is recovered.
- 35 8. A pharmaceutical composition comprising the Hydrochloride according to claim 1, and a pharmaceutically acceptable carrier therefor.
9. A Hydrochloride, according to claim 1, for use as an active therapeutic substance.

~~16~~
13

10. A use of the Hydrochloride according to claim 1, for the manufacture of a medicament for the treatment and/or prophylaxis of diabetes mellitus, conditions associated with diabetes mellitus and certain complications thereof.

1/4

Fig.1 Infrared spectrum of the Hydrochloride

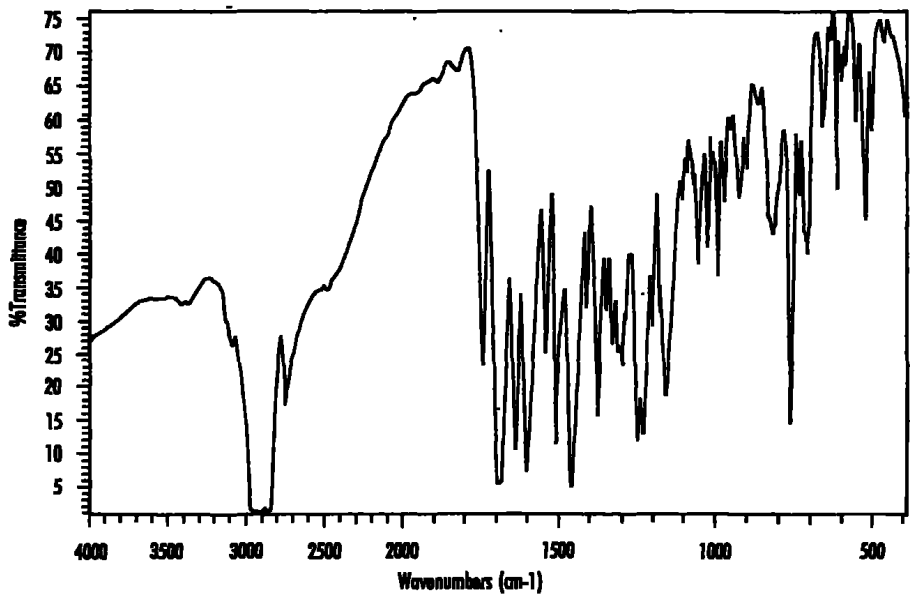
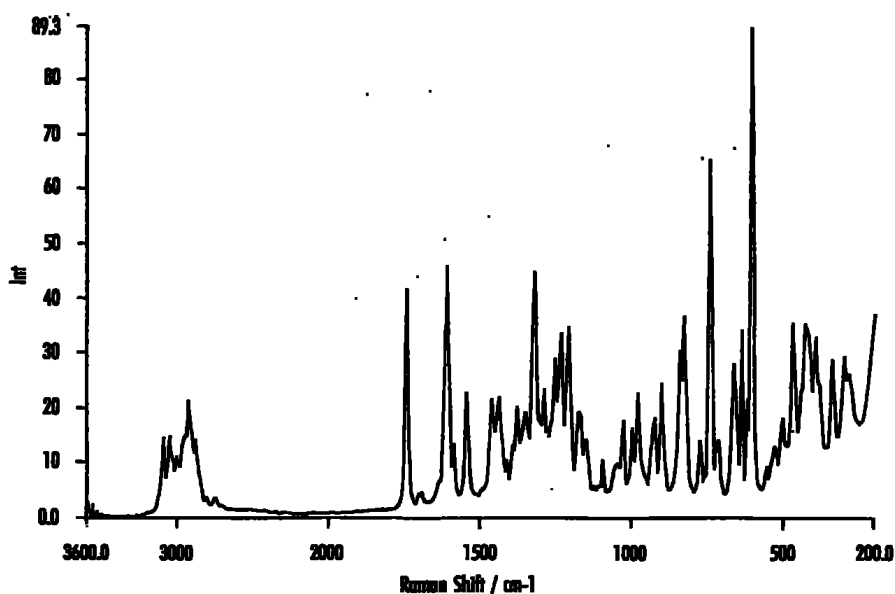
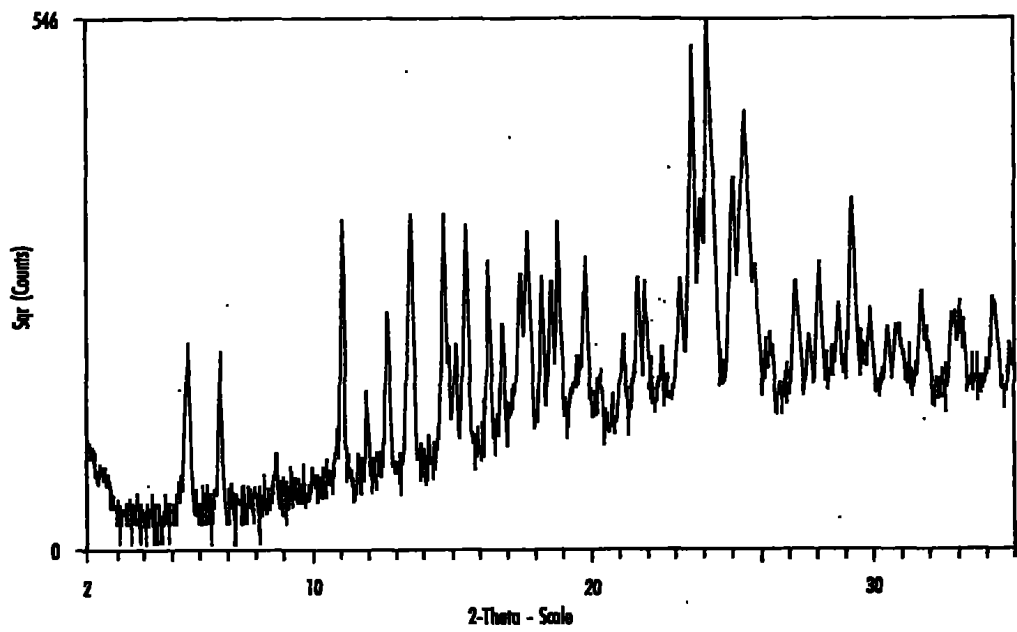


Fig. 2 Raman spectrum of the Hydrochloride



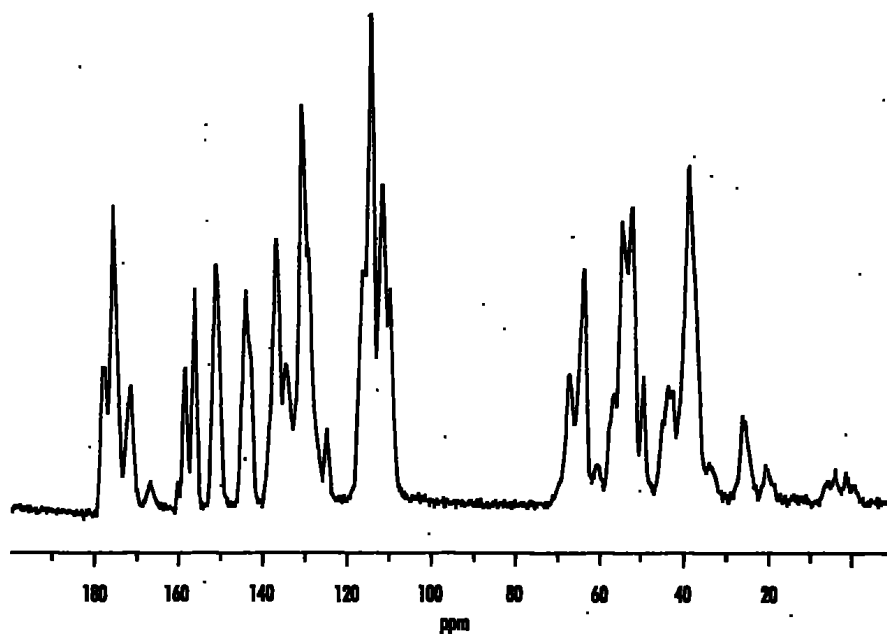
1.

Fig. 3 X-Ray Powder Diffractogram of the Hydrochloride



SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

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



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PC1/GB 01/03991

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D417/12 A61K31/44 A61P3/00

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K

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

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

EPO-Internal, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 94 05659 A (SMITHKLINE BEECHAM PLC ;POOL COLIN RIPLEY (GB); ROMAN ROBIN SHERMO) 17 March 1994 (1994-03-17) cited in the application page 2, line 13 - line 15; example 1	1-10
X	EP 0 306 228 A (BEECHAM GROUP PLC) 8 March 1989 (1989-03-08) cited in the application claims 1,12; example 30	1-10



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claims or which is cited to establish the publication date of another claim or other special reason (see specification)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

3 December 2001

Date of mailing of the international search report

10/12/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. Box 1600, 7000 Laeken
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 epo nl,
Fax (+31-70) 340-8016

Authorized officer

Fritz, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

In International Application No.

PCT/GB 01/03991

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9405659	A	17-03-1994	AP 513 A	30-07-1996
			AT 182147 T	15-07-1999
			AU 674880 B2	16-01-1997
			AU 4973093 A	29-03-1994
			BR 1100916 A3	04-07-2000
			CA 2143849 A1	17-03-1994
			CN 1101911 A ,B	26-04-1995
			CN 1183275 A ,B	03-06-1998
			CN 1183413 A ,B	03-06-1998
			CN 1183276 A ,B	03-06-1998
			CZ 9500565 A3	15-11-1995
			DE 69325658 D1	19-08-1999
			DE 69325658 T2	30-12-1999
			DK 658161 T3	29-11-1999
			EP 0658161 A1	21-06-1995
			EP 0960883 A1	01-12-1999
			ES 2133410 T3	16-09-1999
			FI 951004 A	03-03-1995
			FI 982413 A	06-11-1998
			WO 9405659 A1	17-03-1994
			GR 3030794 T3	30-11-1999
			HK 1012363 A1	05-05-2000
			HU 72639 A2	28-05-1996
			IL 106904 A	30-09-1997
			JP 11147885 A	02-06-1999
			JP 2828777 B2	25-11-1998
			JP 8501095 T	06-02-1996
			LU 90712 A9	12-03-2001
			MX 9305397 A1	31-01-1995
			NO 950852 A	03-03-1995
			NO 974646 A	03-03-1995
			NZ 255505 A	22-08-1997
			PL 307812 A1	26-06-1995
			RU 2128179 C1	27-03-1999
			SG 48302 A1	17-04-1998
			SI 9300452 A	30-06-1994
			SK 27795 A3	09-08-1995
			TW 385309 B	21-03-2000
			US 5741803 A	21-04-1998
			US 5910592 A	08-06-1999
			ZA 9306509 A	16-06-1994
EP 0306228	A	08-03-1989	AT 186724 T	15-12-1999
			AU 2173888 A	09-03-1989
			BR 1100841 A3	20-06-2000
			CA 1328452 A1	12-04-1994
			CA 1339902 A1	09-06-1998
			CZ 9103916 A3	17-03-1993
			DE 3856378 D1	23-12-1999
			DE 3856378 T2	11-05-2000
			DK 490288 A	05-03-1989
			DK 200001556 A	18-10-2000
			EP 0306228 A1	08-03-1989
			EP 0842925 A1	20-05-1998
			ES 2137915 T3	01-01-2000
			GR 3031873 T3	29-02-2000
			HK 1011029 A1	03-11-2000
			JP 10194970 A	28-07-1998

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

In International Application No
PCT/GB 01/03991

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0306228 A		JP 10194971 A	28-07-1998
		JP 1131169 A	24-05-1989
		JP 2614497 B2	28-05-1997
		JP 2817840 B2	30-10-1998
		JP 9183771 A	15-07-1997
		JP 2837139 B2	14-12-1998
		JP 9183726 A	15-07-1997
		JP 9183772 A	15-07-1997
		KR 164207 B1	15-01-1999
		KR 164275 B1	15-01-1999
		KR 169463 B1	15-01-1999
		LU 90711 A9	05-03-2001
		NZ 226027 A	26-03-1992
		PT 88410 A ,B	31-07-1989
		SG 59988 A1	22-02-1999
		SK 391691 A3	11-12-2000
		US 6288095 B1	11-09-2001
		US 5646169 A	08-07-1997
		US 5002953 A	26-03-1991
		US 5521201 A	28-05-1996
		US 5232925 A	03-08-1993
		US 5194443 A	16-03-1993
		US 5756525 A	26-05-1998
		US 5260445 A	09-11-1993
		ZA 8806536 A	26-07-1989

**LA SAL DE CLORHIDRATO DE 5-[4-[2-(N-METIL-N-(2-
PIRIDIL)AMINO)ETOXI]BENCIL]TIAZOLIDIN-2,4-DIONA**

MEMORIA DESCRIPTIVA

5

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

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

15 La solicitud de patente internacional, número de publicación WO94/05659, describe ciertas sales de los compuestos del documento EP 0,306,228, y en particular la sal de ácido maleico.

Se ha descubierto ahora que el compuesto (I) forma una sal clorhidrato novedosa (referida también más adelante como el "clorhidrato")
20 que es particularmente estable y por lo tanto es adecuada para preparación y manejo globales. El clorhidrato tiene también un alto punto de fusión, muestra particularmente buena solubilidad acuosa y posee buenas propiedades de flujo global. El clorhidrato está por lo tanto sorprendentemente sujeto a

procesamiento farmacéutico a gran escala y especialmente a molienda a gran escala.

La forma novedosa se puede preparar mediante un procedimiento eficiente, económico y reproducible, en particular adecuado
5 para preparación a gran escala.

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

10 Por lo tanto, la presente invención provee clorhidrato de 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]tiazolidin-2,4-diona caracterizado porque:

(i) provee un espectro infrarrojo sustancialmente de conformidad con la figura 1; y/o

15 (ii) un espectro de Raman sustancialmente de conformidad con la figura 2; y/o

(iii) un patrón de difracción de polvos de rayos X (XRPD) sustancialmente de conformidad con la figura 3; y

(iv) un espectro de ^{13}C RMN en estado sólido sustancialmente
20 de conformidad con la figura 4.

En un aspecto favorecido, el clorhidrato provee un espectro infrarrojo sustancialmente de conformidad con la figura 1.

En un aspecto adicional, el clorhidrato provee un espectro de Raman sustancialmente de conformidad con la figura 2.

En un aspecto favorecido, el clorhidrato provee un patrón de difracción en polvo de rayos X (XRPD) sustancialmente de conformidad con la
5 figura 3.

En un aspecto favorecido, el clorhidrato provee un espectro de ^{13}C RMN en estado sólido sustancialmente de conformidad con la figura 4.

El clorhidrato también provee un punto de fusión en la escala de alrededor de 160 a 168°C, tal como 163 a 167°C, por ejemplo 167°C.

10 La presente invención abarca el clorhidrato aislado en forma pura o cuando se mezcla con otros materiales. De este modo en un aspecto se provee clorhidrato en forma aislada.

En un aspecto adicional se provee el clorhidrato en una forma purificada.

15 En aún otro aspecto adicional se provee el clorhidrato en forma cristalina.

También, la invención provee el clorhidrato en una forma farmacéuticamente aceptable sólida, tal como una forma de dosis sólida, especialmente cuando se adapta para administración oral.

20 Además, la invención también provee el clorhidrato en una forma farmacéuticamente aceptable, especialmente en forma a granel, dicha forma siendo particularmente capaz de ser molida. La invención por lo tanto también provee el clorhidrato en una forma molida.

Además, la invención provee el clorhidrato en una forma farmacéuticamente aceptable, especialmente en forma global, dicha forma teniendo buenas propiedades de flujo, especialmente buenas propiedades de flujo globales.

5 La invención también provee un procedimiento para preparar el clorhidrato, caracterizado porque 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]tiazolidin-2,4-diona (compuesto I) o sal de la misma, preferiblemente disperso o disuelto en un solvente adecuado, se hace reaccionar con una fuente de ion de cloruro y después el clorhidrato se
10 recupera

De manera adecuada, el compuesto (I) se utiliza en la reacción, especialmente en una forma protonada.

De manera adecuada, una sal del compuesto (I) se utiliza en la reacción.

15 El compuesto (I) preferiblemente está presente en una forma protonada

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

En forma conveniente, la fuente del ion de cloruro es una solución de cloruro ácido, en un solvente apropiado, generalmente el solvente

de reacción, por ejemplo propan-2-ol. Alternativamente, la fuente del ion de cloruro puede ser una solución acuosa de cloruro ácido, tal como ácido clorhídrico concentrado.

Una fuente alternativa de ion de cloruro para una sal del compuesto I es provista por una sal de base de ácido clorhídrico por ejemplo cloruro de amonio, o la sal de ácido clorhídrico de una amina, por ejemplo, etilamina o dietilamina.

La concentración del compuesto (I) preferiblemente se encuentra en la escala de 3 a 25% en peso/volumen, más preferiblemente en la escala de 5 a 20%. La concentración de las soluciones de ácido clorhídrico preferiblemente se encuentra en la escala de 3 a 50% en peso/volumen.

La reacción generalmente se lleva a cabo a temperatura ambiente o a una temperatura elevada, aunque cualquier temperatura conveniente que provea el producto requerido puede emplearse. Una temperatura preferida se encuentra en la escala de 20-120°C, tal como 40°C a 90°C, por ejemplo 70°C.

La recuperación del compuesto requerido generalmente comprende cristalización de un solvente apropiado, convenientemente el solvente de reacción, generalmente mediante enfriamiento a una temperatura en la escala de 0°C a 40°C, por ejemplo 20°C. Por ejemplo, el clorhidrato puede cristalizarse a partir de un alcohol tal como propan-2-ol, un nitrilo tal como acetonitrilo o un éter tal como tetrahidrofurano.

20
22

En una forma preferida la recuperación comprende cristalización inicial a una temperatura elevada tal como 50°C a 90°C, preferiblemente 65°C a 75°C y de ahí en adelante el enfriamiento a una segunda temperatura, de manera adecuada en la escala de 0°C a 40°C, para completar la cristalización.

5 La cristalización también puede iniciarse mediante siembra con cristales del clorhidrato pero no es esencial.

El compuesto (I) se prepara de conformidad con procedimientos conocidos, tales como los que se describen en los documentos EP 0,306,228 WO94/05659. Las descripciones de los documentos EP 0,306,228 y
10 WO94/05659, se incorporan en la presente como referencia.

Cuando se usa en la presente, el término " $T_{de inicio}$ " se determina en general mediante calorimetría de barrido diferencial, y tiene un significado entendido generalmente en la técnica, tal como se expresa, por ejemplo, en "Pharmaceutical Thermal Analysis, Techniques and Applications", Ford y
15 Timmins, 1989, como "la temperatura que corresponde a la intersección de la línea de base de pre-transición con el borde saliente extrapolado de la transición".

Cuando se usa en la presente con respecto a ciertos compuestos, el término "buenas propiedades de flujo", es caracterizado
20 adecuadamente por dicho compuesto que tiene una relación de Hausner menor que o igual a 1.5, especialmente menor que o igual a 1.25.

El término "relación de Hausner", es un término aceptado en la técnica.

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

5 La diabetes mellitus significa de preferencia diabetes mellitus tipo II.

Las condiciones asociadas con la diabetes incluyen hiperglicemia y resistencia a la insulina y obesidad. Otras condiciones asociadas con la diabetes incluyen hipertensión, enfermedad cardiovascular, especialmente aterosclerosis, ciertos trastornos de la alimentación, en particular la regulación del apetito y la ingestión de alimentos en sujetos que sufren de trastornos asociados con la sub-alimentación, tal como anorexia nerviosa, y trastornos asociados con la sobrealimentación, tales como obesidad y anorexia bulímica. Otras condiciones asociadas con la diabetes incluyen síndrome ovárico poliquístico y resistencia a la insulina inducida por esteroides.

Las complicaciones de las condiciones asociadas con la diabetes mellitus abarcadas en la presente, incluyen enfermedad renal, especialmente enfermedad renal asociada con el desarrollo de diabetes tipo II, incluyendo nefropatía diabética, glomerulonefritis, esclerosis glomerular, síndrome nefrótico, nefroesclerosis hipertensiva y enfermedad renal de fase terminal.

Como se mencionó anteriormente, el compuesto de la invención tiene propiedades terapéuticas útiles: por consiguiente, la presente invención

28
29

provee el clorhidrato para su uso como una sustancia terapéutica activa.

Más particularmente, la presente invención provee el clorhidrato, para su uso en el tratamiento y/o profilaxis de diabetes mellitus, condiciones asociadas con diabetes mellitus, y ciertas complicaciones de la misma.

5 El clorhidrato se puede administrar *per se* o, de preferencia, como una composición farmacéutica que comprende también un portador farmacéuticamente aceptable. La formulación del clorhidrato es generalmente como se describe para el compuesto (I), en las publicaciones mencionadas anteriormente.

10 Por consiguiente, la presente invención provee también una composición farmacéutica que comprende el clorhidrato, y un portador farmacéuticamente aceptable para el mismo.

El clorhidrato se administra normalmente en forma de dosificación unitaria.

15 El compuesto activo se puede administrar mediante cualquier vía adecuada, pero usualmente mediante las vías oral o parenteral. Para dicho uso, el compuesto se usará normalmente en forma de una composición farmacéutica en asociación con un portador, diluyente y/o excipiente farmacéutico, aunque la forma exacta de la composición dependerá
20 naturalmente del modo de administración.

Las composiciones se preparan mediante mezcla, y están adecuadamente adaptadas para administración oral, parenteral o tópica, y como tales pueden estar en forma de tabletas, cápsulas, preparaciones

25

líquidas orales, polvos, gránulos, trociscos, pastillas, polvos reconstituibles, soluciones o suspensiones inyectables o infusibles, supositorios y dispositivos transdérmicos. Se prefieren las composiciones oralmente administrables, en particular las composiciones orales configuradas, puesto que son más
5 convenientes para uso general.

Las tabletas y cápsulas para administración oral se presentan usualmente en una dosis unitaria, y contienen excipientes convencionales tales como agentes aglutinantes, llenadores, diluyentes, agentes de tableteado, lubricantes, desintegradores, colorantes, saborizantes y agentes
10 humectantes. Las tabletas pueden ser recubiertas de acuerdo a métodos bien conocidos en la técnica.

Llenadores adecuados para su uso incluyen celulosa, manitol, lactosa y otros agente similares. Desintegradores adecuados incluyen almidón, polivinilpirrolidona y derivados de almidón tales como almidón
15 glicolato de sodio. Lubricantes adecuados incluyen, por ejemplo, estearato de magnesio. Agentes humectantes farmacéuticamente aceptables adecuados, incluyen lauril sulfato de sodio.

Se pueden preparar composiciones orales sólidas mediante métodos convencionales de mezclado, llenado, tableteado, o similares. Se
20 pueden usar operaciones de mezclado repetidas para distribuir el agente activo en las composiciones que usan grandes cantidades de llenadores. Dichas operaciones son, de hecho, convencionales en la técnica.

Las preparaciones líquidas orales pueden estar en forma, por

26

ejemplo, de suspensiones, soluciones, emulsiones, jarabes o elixires acuosos u oleosos, o se pueden presentar como un producto seco para reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes de su uso. 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 emulsificantes, por ejemplo, lecitina, monooleato de sorbitán o acacia; vehículos no acuosos (los cuales pueden incluir aceites comestibles), por ejemplo, aceite de almendra, 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 saborizantes o colorantes convencionales.

Para administración parenteral, se preparan formas de dosis unitaria de fluido que contienen un compuesto de la presente invención y un vehículo estéril. El compuesto, dependiendo del vehículo y la concentración, puede ser suspendido o disuelto. Las soluciones parenterales se preparan normalmente disolviendo el compuesto activo en un vehículo, y esterilizando mediante filtración antes del llenado en una ampollita o recipiente adecuado, y sellando. En forma ventajosa, adyuvantes tales como un anestésico local, conservadores y agentes reguladores de pH, se disuelven también en el vehículo. Para mejorar la estabilidad, la composición puede ser congelada después del llenado en el frasco, y el agua removida bajo vacío.

27

Las suspensiones parenterales se preparan sustancialmente de la misma forma, excepto que el compuesto activo es suspendido en el vehículo en lugar de ser disuelto y esterilizado mediante exposición a óxido de etileno antes de la suspensión en el vehículo estéril. En forma ventajosa, se incluye un agente tensioactivo o agente humectante en la composición, para facilitar la distribución uniforme del compuesto activo.

Como es la práctica común, las composiciones usualmente irán acompañadas de instrucciones escritas o impresas para su uso en el tratamiento médico involucrado.

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

La presente invención provee además un método para el tratamiento y/o profilaxis de diabetes mellitus, condiciones asociadas con diabetes mellitus, y ciertas complicaciones de la misma, en un mamífero humano o no humano, el cual comprende administrar una cantidad efectiva y no tóxica de clorhidrato, a un mamífero humano o no humano que necesita del mismo.

Las composiciones se formulan de conformidad con métodos convencionales, tales como aquéllos descritos en textos de referencia estándares, pro ejemplo, las British and US Pharmacopoeias, Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co.), Martindale The Complete

Drug Reference (London, The Pharmaceutical Press) y Harry's Cosmeticology (Leonard Hill Books). De manera conveniente, el ingrediente activo puede administrarse como una composición farmacéutica de aquí en adelante definida, y ésta forma un aspecto particular de la presente invención.

5 En un aspecto adicional la presente invención provee el uso de clorhidrato para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de diabetes mellitus, condiciones relacionadas con diabetes mellitus y ciertas complicaciones de la misma.

10 En el tratamiento y/o profilaxis de diabetes mellitus, condiciones relacionadas con diabetes mellitus y ciertas complicaciones de la misma el clorhidrato puede tomarse en cantidades para proveer un compuesto I en dosis adecuadas, tales como aquéllas descritas en EP 0,306,228 y WO94/05659.

15 Se indican efectos toxicológicos no adversos en los tratamientos antes mencionados para los compuestos de la invención.

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

29 33

EJEMPL 1**Clorhidrato de 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]tiazolidin-2,4-diona**

5 Una mezcla de 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]tiazolidin-2,4-diona (9.0 g) y propan-2-ol (180 ml) se agitó y se calentó a 75°C. Una solución de cloruro ácido en propan-2-ol (7.5 ml, 5-6N) se agregó y la mezcla se agitó durante 1 hora a 75°C y posteriormente se enfrió a 21°C. El producto se recolectó mediante filtración,

10 se lavó con propan-2-ol(25 ml) y se secó bajo vacío sobre pentóxido fosforoso durante 16 horas para dar el compuesto del título (9.8 g) como un sólido cristalino blanco.

Contenido de cloruro iónico: 8.7% p/p

Contenido de agua (Karl-Fisher): 0.3% p/p

15 ¹H-RMN (d⁸-DMSO): consistente con clorhidrato de 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]tiazolidin-2,4-diona que contiene propan-2-ol-2.1% p/p.

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

5 Una mezcla de 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]tiazolidina-2,4-diona (6.0 g) y propan-2-ol (120 ml) se calentó a 50°C antes de que una solución de cloruro ácido en propan-2-ol (5.0 ml, 5-6 N) se agregara. La temperatura de reacción se elevó a 70°C y la agitación continuó a esta temperatura durante 2 horas, tiempo durante el cual

10 se observó como iniciaba la cristalización. Después de enfriar a 21°C, el producto se recolectó mediante filtración, se lavó con propan-2-ol (20 ml) y se secó al vacío sobre pentóxido fosforoso, para dar clorhidrato de 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]tiazolidina-2,4-diona (6.31 g) como un sólido cristalino blanco.

15

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

20 Una mezcla de 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]tiazolidin-2,4-diona (6.0 g) y acetonitrilo (120 ml) se agitó y se calentó a 50°C y una solución de cloruro ácido en propan-2-ol (5.0 ml, 5-6N) se agregó. La mezcla de reacción se calentó a 70°C y se agitó a

35
31

esta temperatura durante 60 minutos, tiempo durante el cual se observó como iniciaba la cristalización. Después de enfriar a 21°C, el producto se recolectó mediante filtración, se lavó con acetonitrilo (20 ml) y posteriormente se secó al vacío sobre pentóxido fosforoso para dar clorhidrato de 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]tiazolidin-2,4-diona (5.7 g) como un sólido cristalino blanco.

EJEMPLO 4

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

10

Una mezcla de 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]tiazolidin-2,4-diona (6.0 g) y tetrahidrofurano (120 ml) se agitó y calentó a 65°C. Una solución de cloruro ácido en propan-2-ol (5.0 ml, 5-6N) se agregó y la mezcla de reacción se agitó a 65°C durante 2 horas y posteriormente se enfrió a 21°C. El producto se recolectó mediante filtración, se lavó con tetrahidrofurano (20 ml) y se secó al vacío sobre pentóxido fosforoso para dar clorhidrato de 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]tiazolidin-2,4-diona (6.25 g) como un sólido cristalino blanco.

20

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

5 Acido clorhídrico concentrado (0.85 ml) se agregó a una solución agitada de 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]tiazolidin-2,4-diona (3.0 g) en propan-2-ol (90 ml) a reflujo. La solución se mantuvo a reflujo durante 15 minutos y posteriormente se enfrió a 0°C en donde se observó la precipitación de un aceite. La mezcla entonces se calentó a 55°C para
10 producir una solución clara antes de enfriarse a 50°C para iniciar la cristalización. La mezcla se enfrió adicionalmente a 21°C y el sólido se recolectó mediante filtración para producir clorhidrato de 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]tiazolidin-2,4-diona (2.61 g) como un sólido cristalino blanco.

15

Datos característicos registrados para el producto del ejemplo 1

Se obtuvo el espectro de absorción infrarroja de una dispersión de aceite mineral del producto usando un espectrómetro Nicolet 710 FT-IR a una resolución de 2 cm⁻¹ (figura 1). Los datos fueron digitalizados a intervalos
20 de 1 cm⁻¹. Se observaron bandas a 2748, 1742, 1697, 1640, 1604, 1543, 1511, 1413, 1351, 1329, 1251, 1232, 1205, 1179, 1159, 1108, 1057, 1028, 996, 973, 925, 902, 817, 764, 737, 710, 662, 617, 601, 591, 557, 525, 505 cm⁻¹.

Se registró el espectro infrarrojo del producto sólido usando un espectrómetro Perkin-Elmer Spectrum One FT-IR adaptado con un accesorio de ATR universal. Se observaron bandas a 2748, 1742, 1687, 1639, 1603, 1543, 1510, 1461, 1413, 1328, 1301, 1250, 1231, 1205, 1179, 1158, 1056, 1028, 996, 973, 925, 901, 817, 762, 738, 709, 661 cm^{-1} .

Se registró el espectro de Raman del producto (figura 2) con la muestra en un recipiente de vidrio usando un espectrómetro Perkin-Elmer 2000R FT-Raman, a una resolución de 4 cm^{-1} con excitación a partir de un rayo láser Nd:YAG (1064 nm) con una salida de energía de 400 mW: Se observaron bandas a 3100, 3056, 2931, 1744, 1610, 1586, 1544, 1461, 1440, 1377, 1351, 1319, 1289, 1253, 1232, 1208, 1177, 1095, 1028, 998, 980, 925, 900, 840, 825, 772, 740, 714, 664, 637, 619, 606, 469, 430, 397, 340, 300 cm^{-1} .

Se registró el patrón del difractograma de polvos de rayos X del producto (figura 3), usando las siguientes condiciones de adquisición: ánodo del tubo: Cu, tensión del generador: 40 kV, corriente del generador: 40 mA, ángulo de inicio: $2.0^\circ 2\theta$, ángulo final: $35.0^\circ 2\theta$, tamaño del paso: $0.02^\circ 2\theta$, tiempo por paso: 2.5 segundos. Las intensidades relativas y los ángulos de XRPD característicos, se dan en el cuadro 1.

CUADR 1

	Angulo	Intensidad rel
	2-Theta	%
	5.5	15.4
	6.7	14.1
	8.7	3.3
5	11.1	39.4
	12.0	9.2
	12.7	20.3
	13.5	40.8
	14.7	40.8
	15.1	14.5
	15.5	38.1
	16.3	30.2
	16.8	18.5
	17.4	27.1
	17.7	34.6
10	18.2	28.7
	18.5	26
	18.8	38.8
	19.8	31
	20.3	11.7
	21.2	16.7
	21.7	28.4
	21.9	26
	22.5	14.7
	23.2	26.2
	23.6	90.8
	24.2	100
15	25.1	49.6
	25.5	68.5
	25.9	29.3
	26.4	16.8
	27.3	25.6
	27.8	15.4
	28.1	28.8
	28.8	21.6
	29.3	44.1
	29.9	20.9
	30.5	17.8
20	30.9	16.8
	31.8	24
	32.9	18.7
	33.1	22
	34.3	22.7

35

Se registró el espectro de RMN en estado sólido del producto (figura 4) en un instrumento Bruker AMX360 operando a 90.55 MHz. El sólido fue empacado en un rotor MAS de zirconia de 4 mm, adaptado con una tapa Kel-F y rotor girando a aproximadamente 10 kHz. Se adquirió el espectro de ^{13}C MAS mediante polarización cruzada a partir de protones acoplados de Hartmann-Hahn (tiempo de contacto de CP 3 ms, tiempo de repetición 15 s), y los protones fueron desacoplados durante la adquisición usando una secuencia mixta modulada de fase de dos pulsos (TPPM). Los cambios químicos fueron referidos externamente a la señal de carboxilato de glicina a 176.4 ppm respecto a TMS, y se observaron a 39.0, 52.5, 54.9, 64.1, 67.3, 111.6, 114.4, 131.0, 137.0, 144.2, 151.3, 156.4, 158.5, 171.6, 175.5, 177.9 ppm.

Propiedades del clorhidrato, registradas para el producto del ejemplo 1

Estabilidad en estado sólido del clorhidrato

Se determinó la estabilidad de la sustancia de fármaco en estado sólido, almacenando aproximadamente 1.0 g del material en un matraz de vidrio a a) 40°C/75% de humedad relativa (RH), exposición abierta, durante 1 mes, y b) a 50°C, cerrada, durante 1 mes. En ambos casos, el material se puso a prueba mediante CLAR para productos de degradación y contenido final.

36

a) 40°C/75% de RH: No se observó degradación significativa (prueba de CLAR, 100% inicial).

b) 50°C: No se observó degradación significativa (prueba de CLAR, 101% inicial).

5

Solubilidad del clorhidrato

La solubilidad del material se determinó al agregar agua en alícuotas de 1 a 1000 ml a aproximadamente 100 mg de sustancia del fármaco hasta que el polvo se disolvió. La solubilidad visual se confirmó

10 mediante una prueba de CLAR de una solución saturada.

Solubilidad 25 mg/ml.

Punto de fusión del clorhidrato

Se determinó el punto de fusión del clorhidrato de conformidad con el método descrito en la Farmacopea de los Estados Unidos, USP 23, 1995, <741> "Melting range or temperature, Procedure for Class Ia", usando un instrumento de punto de fusión Buchi 545.

Punto de fusión: 167°C.

20

41
37T_{de inicio} del clorhidrato

Se determinó la T_{de inicio} de la sustancia de fármaco mediante calorimetría de barrido diferencial, usando un aparato Perkin-Elmer DSC.

Producto del ejemplo 1: T_{de inicio} (10°C/minuto, crisol abierto):

5 165°C.

Producto del ejemplo 2: T_{de inicio} (10°C/minuto, crisol abierto):

163°C.

NOVEDAD DE LA INVENCION**REIVINDICACIONES**

5 1.- Un compuesto de 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-
piridil)amino)etoxi]bencil]tiazolidin-2,4-diona, sal de clorhidrato caracterizado
porque provee: (i) un espectro infrarrojo sustancialmente de conformidad con
la figura 1; y/o (ii) un espectro de Raman sustancialmente de conformidad con
la figura 2; y/o (iii) un patrón de difracción de polvos de rayos X (XRPD)
10 sustancialmente de conformidad con la figura 3; y (iv) un espectro de ¹³C RMN
en estado sólido sustancialmente de conformidad con la figura 4.

2.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1,
caracterizado además porque provee dos o más de: (i) provee un espectro
infrarrojo sustancialmente de conformidad con la figura 1; y/o (ii) un espectro
15 de Raman sustancialmente de conformidad con la figura 2; y/o (iii) un patrón
de difracción de polvos de rayos X (XRPD) sustancialmente de conformidad
con la figura 3; (iv) un espectro de ¹³C RMN en estado sólido sustancialmente
de conformidad con la figura 4; y (v) un punto de fusión en la escala de 160 a
168°C.

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

4.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 ó 2,
caracterizado además porque está en forma sólida de dosificación.

45
39

5.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 ó 2, caracterizado además porque está en una forma farmacéuticamente aceptable capaz de ser molida o en una forma molida.

6.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 ó 2, 5 caracterizado además porque está en una forma farmacéuticamente aceptable y tiene buenas propiedades de flujo.

7.- Un procedimiento para preparar el clorhidrato, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]tiazolidin-2,4-diona (compuesto I) o sal de la 10 misma, preferiblemente dispersa o disuelta en un solvente adecuado, se hace reaccionar con una fuente de ion de cloruro, y de ahí en adelante se recupera el clorhidrato.

8.- Una composición farmacéutica que comprende el clorhidrato de conformidad con la reivindicación 1, y un portador farmacéuticamente 15 aceptable del mismo.

9.- Un clorhidrato, de conformidad con la reivindicación 1, para utilizarse como una sustancia terapéutica activa.

10.- El uso del clorhidrato como el que se reclama en la reivindicación 1, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o 20 profilaxis de diabetes mellitus, condiciones relacionadas con diabetes mellitus y ciertas complicaciones de la misma.

CH
40**RESUMEN DE LA INVENCION**

Se describe un compuesto farmacéutico novedoso, clorhidrato de 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]tiazolidin-2,4-diona, un
5 procedimiento para preparar dicho compuesto, una composición farmacéutica que comprende dicho compuesto y el uso de dicho compuesto en la medicina.

PM/yac*igp*ecj*kra*

P03/292F

PATENT COOPERATION TREATY

41

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:

GIDDINGS, Peter John
GlaxoSmithKline
Corporate Intellectual Property
980 Great West Road
Brentford
Middlesex TW8 9GS
GRANDE BRETAGNE

GlaxoSmithKline Corporate IP Received 13 JUN 2002	
13 JUN 2002	NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF THE INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT (PCT Rule 71.1)
ATTY: <i>WPC</i>	DP
IPR: <i>10</i>	IPR: <i>10</i>
ATTY CHARGE: <i>10</i>	ATTY CHARGE: <i>10</i>

PCT

Applicant's or agent's file reference
KP/P32654

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/GB01/03991

International filing date (day/month/year)
05/09/2001

Priority date (day/month/year)
06/09/2000

Applicant
SMITHKLINE BEECHAM P.L.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 39(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-80298 Munich
Tel. +49 89 2369 - 0 Tlx 523656 epmu d
Fax +49 89 2369 - 4465

Authorized officer
THORNTON, J

Tel. +49 89 2369-8072



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

48
42

Applicant's or agent's file reference KR/P32654	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/GB01/03891	International filing date (day/month/year) 05/09/2001	Priority date (day/month/year) 06/09/2000
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 5 sheets, including this cover sheet. ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of 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 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement - VI ☐ Certain documents cited - VII ☐ Certain defects in the international application - VIII ☐ Certain observations on the international application		
Date of submission of the demand 21/03/2002	Date of completion of this report 11.08.2002	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tlx 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Authorized officer Fritz, M Telephone No. +49 89 2399 2782 	

43 ~~44~~

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. PCT/GB01/03991

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17):*

Description, pages:

1-10 as originally filed

Claims, No.:

1-10 as originally filed

Drawings, sheets:

1/4-4/4 as originally filed

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language: , which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23.1(b)).
☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
☐ filed together with the international application in computer readable form.
☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages:
☐ the claims, Nos.:

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. PCT/GB01/03991

- 44 30
- ☐ the drawings, sheets:
5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c)):
- (Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.)*

6. Additional observations, if necessary:

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes:	Claims	1-10
	No:	Claims	
Inventive step (IS)	Yes:	Claims	1-10
	No:	Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims	1-10
	No:	Claims	

2. Citations and explanations
see separate sheet

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/GB01/03991

45 sk

Re Item V

**Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step
r industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**

D1: WO 94 05659 A (SMITHKLINE BEECHAM PLC ;POOL COLIN RIPLEY (GB);
ROMAN ROBIN SHERWO) 17 March 1994 (1994-03-17) cited in the application
D2: EP-A-0 306 228 (BEECHAM GROUP PLC) 8 March 1989 (1989-03-08) cited in
the application

The present application discloses the hydrochloride salt of 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidine-2,4-dione (claims 1-6), a process for the preparation thereof (claim 7), pharmaceutical compositions thereof (claim 8), the aforementioned compound for use as an active therapeutic substance (claim 9) as well as the use thereof for the preparation of a medicament (claim 10)

The maleic acid salt of 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidine-2,4-dione is disclosed in example 1 of D1; the hydrochloride salt is, however, unknown.

Therefore the subject-matter of claims 1-10 according to the present case is novel in the sense of Article 33(2) PCT.

The problem of the present application was to provide a further salt of 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidine-2,4-dione.

This problem has been solved, as can be seen in the description.

As it is generally stated in D1 on p. 1 (lines 20 - 25) that the compounds (I) (which are salts of 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidine-2,4-dione) are particularly stable with respect to their formulation and bulk handling qualities, and D2 furthermore suggests (among others) also the salts of 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidine-2,4-dione with hydrochloric acid (D1, p. 2, lines 13-15) the solution disclosed in the present application has to be considered obvious for a man skilled in the art.

By consequence an inventive step in the sense of Article 33(3) PCT cannot be acknow-

46 52

INTERNATIONAL PRELIMINARY

International application No. PCT/GB01/03991

EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET

ledged for the subject-matter of claims 1-10.

Furthermore the following objections are raised:

The term "substantially" used in claims 1 and 2 is vague and unclear and leaves the reader in doubt as to the meaning of the technical features to which it refers, thereby rendering the definition of the subject-matter of said claims unclear (Article 6 PCT).

The relative term "good" employed in claim 3 is vague and unclear and leaves the reader in doubt as to the meaning of the technical feature to which it refers, thereby rendering the definition of the subject-matter of said claims unclear (Article 6 PCT).

This term could be precised (cf. description, p. 3, lines 23-25).

Claims 1-2 contain references to the the drawings.

According to Rule 6.2(a) PCT, claims should not contain such references except where absolutely necessary, which is not the case here.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Patent Application No.

PC1/GB 01/03991

47

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D417/12 A61K31/44 A61P3/00

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K

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

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

EPO-Internal, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 94 05659 A (SMITHKLINE BEECHAM PLC ;POOL COLIN RIPLEY (GB); ROMAN ROBIN SHERMO) 17 March 1994 (1994-03-17) cited in the application page 2, line 13 - line 15; example 1	1-10
X	EP 0 306 228 A (BEECHAM GROUP PLC) 8 March 1989 (1989-03-08) cited in the application claims 1,12; example 30	1-10



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claims or which is cited to establish the publication date of another claim or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

3 December 2001

Date of mailing of the international search report

10/12/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. Box 5518 Patentplan 2
NL - 3720 HV Bilthoven
Tel: (+31-70) 340-2040, Tx: 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-2016

Authorized officer

Fritz, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

In International Application No
PCT/GB 01/03991

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9405659	A	17-03-1994	
		AP 513 A	30-07-1996
		AT 182147 T	15-07-1999
		AU 674880 B2	16-01-1997
		AU 4973093 A	29-03-1994
		BR 1100916 A3	04-07-2000
		CA 2143849 A1	17-03-1994
		CN 1101911 A ,B	26-04-1995
		CN 1183275 A ,B	03-06-1998
		CN 1183413 A ,B	03-06-1998
		CN 1183276 A ,B	03-06-1998
		CZ 9500565 A3	15-11-1995
		DE 69325658 D1	19-08-1999
		DE 69325658 T2	30-12-1999
		DK 658161 T3	29-11-1999
		EP 0658161 A1	21-06-1995
		EP 0960883 A1	01-12-1999
		ES 2133410 T3	16-09-1999
		FI 951004 A	03-03-1995
		FI 982413 A	06-11-1998
		WO 9405659 A1	17-03-1994
		GR 3030794 T3	30-11-1999
		HK 1012363 A1	05-05-2000
		HU 72639 A2	28-05-1996
		IL 106904 A	30-09-1997
		JP 11147885 A	02-06-1999
		JP 2828777 B2	25-11-1998
		JP 8501095 T	06-02-1996
		LU 90712 A9	12-03-2001
		MX 9305397 A1	31-01-1995
		NO 950852 A	03-03-1995
		NO 974646 A	03-03-1995
		NZ 255505 A	22-08-1997
		PL 307812 A1	26-06-1995
		RU 2128179 C1	27-03-1999
		SG 48302 A1	17-04-1998
		SI 9300452 A	30-06-1994
		SK 27795 A3	09-08-1995
		TH 385309 B	21-03-2000
		US 5741803 A	21-04-1998
		US 5910592 A	08-06-1999
		ZA 9306509 A	16-06-1994
EP 0306228	A	08-03-1989	
		AT 186724 T	15-12-1999
		AU 2173888 A	09-03-1989
		BR 1100841 A3	20-06-2000
		CA 1328452 A1	12-04-1994
		CA 1339902 A1	09-06-1998
		CZ 9103916 A3	17-03-1993
		DE 3856378 D1	23-12-1999
		DE 3856378 T2	11-05-2000
		DK 490288 A	05-03-1989
		DK 200001556 A	18-10-2000
		EP 0306228 A1	08-03-1989
		EP 0842925 A1	20-05-1998
		ES 2137915 T3	01-01-2000
		GR 3031873 T3	29-02-2000
		HK 1011029 A1	03-11-2000
		JP 10194970 A	28-07-1998

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

In International Application No
PCT/GB 01/03991

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0306228 A		JP 10194971 A	28-07-1998
		JP 1131169 A	24-05-1989
		JP 2614497 B2	28-05-1997
		JP 2817840 B2	30-10-1998
		JP 9183771 A	15-07-1997
		JP 2837139 B2	14-12-1998
		JP 9183726 A	15-07-1997
		JP 9183772 A	15-07-1997
		KR 164207 B1	15-01-1999
		KR 164275 B1	15-01-1999
		KR 169463 B1	15-01-1999
		LU 90711 A9	05-03-2001
		NZ 226027 A	26-03-1992
		PT 88410 A ,B	31-07-1989
		SG 59988 A1	22-02-1999
		SK 391691 A3	11-12-2000
		US 6288095 B1	11-09-2001
		US 5646169 A	08-07-1997
		US 5002953 A	26-03-1991
		US 5521201 A	28-05-1996
		US 5232925 A	03-08-1993
		US 5194443 A	16-03-1993
		US 5756525 A	26-05-1998
		US 5260445 A	09-11-1993
		ZA 8806536 A	26-07-1989

49

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION	()	()
MODELO DE UTILIDAD	()	()
Indicación de que se solicita la concesión de una patente	()	()
Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
Descripción de la invención.	()	()
Dibujos de ser estos pertinentes.	()	()
Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()		INCOMPLETA ()
DISEÑO INDUSTRIAL ()		
Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	()	()
Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño	()	()
Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()		INCOMPLETA ()
ESQUEMA DE TRAZADO ()		
Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado	()	()
Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud	()	()
Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()		INCOMPLETA ()

Firma Responsable

Fecha



52
51

2020
Bogotá, D.C.,

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

Oficio N° 05833

ASUNTO:	Radicación N°	03-018885
	Solicitud internacional	PCTGB01/03991
	Fecha inicio fase nacional	08/04/2003
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	330
	Folios	001

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

- ☐ La solicitud no contiene la traducción de los anexos del reporte de examen preliminar internacional (Art. 36.2.b) del tratado PCT).
- ☐ La solicitud no contiene los dibujos. (Art. 26-d) Decisión 486 y numeral 5.2.5, capítulo quinto del título décimo de la Circular Única de la SIC).
- ☐ La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486).

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

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


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

25 JUL 2003

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