

PETITORIO

03 008178 00

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIASUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación: 03000178 00000000 Folios: 55 ción
Fecha (ORD): 2003-02-04 17:07:31
Trámite: 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI _411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONESFORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

692 1

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 Btd TP 74.295

④

INVENTOR (ES)

(72)

Nombre: 1. DONALD COLIN MACKENZIE; 2. MARIE BERNADETTE CHOUDARY; 3. ANDREW SIMON CRAIG; 4. TIM CHIEN TING HO; 5. DEIRDRE O'KEEFFE

Dirección: 1. New Frontiers Science Park South, Third Avenue, Harlow, Essex CM19 5AW Reino Unido.
2, 3, 4, 5. Old Powder Mills, Near Leigh, Tonbridge, Kent TN11 9AN Reino Unido.

Nacionalidad o Domicilio: 1, 2, 3, 4, BRITANICA; 5. IRLANDES

⑤ PCT (85)

Solicitud Internacional No. PCT/GB01/03515

Fecha Agosto 3, 2001

Publicación Internacional No. WO 02/12234

Fecha Febrero 14, 2002

⑥ Título (54)

COMPUESTO FARMACEUTICO NOVEDOSO

NUEVO TITULO: "Sales de Tartrato derivado de Ticazolidinona."

⑦ Clasificación Internacional (51)

007D417/12 // A61K31/44

⑧ Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

GB

(32) Fecha

Agosto 4, 2000

(31) Número de Solicitud

0019228.6

⑨ Comprobante de pago No. 50882; 50883; 50884; 50885

Fecha 16-08-01

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

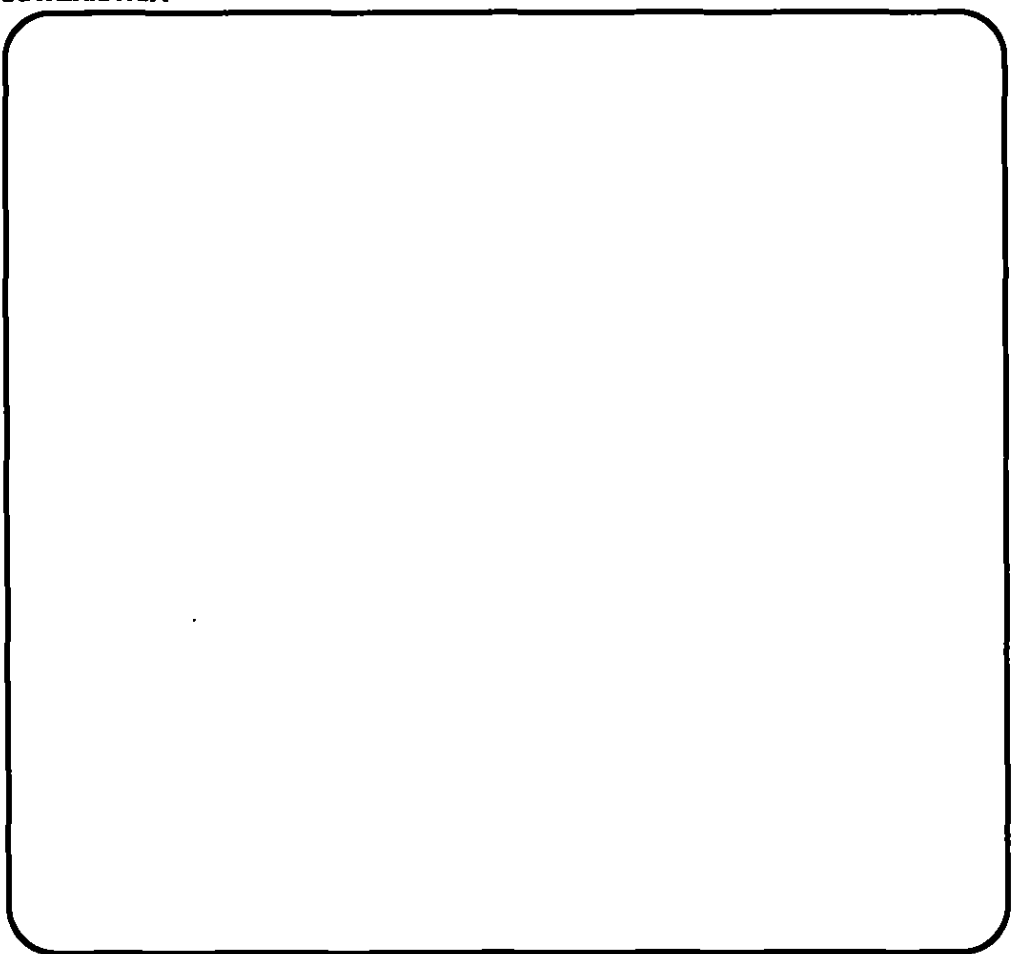
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Poderes, si fuere el caso
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen preliminar (IPEA)
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Acta 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.
- ☒ Otras: Búsqueda Internacional

11

FIGURA CARACTERISTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA:
C.C. 79.782.747 de Bñ T.P. 74295

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 01 - 50,882
FECHA : AGOSTO 16 DE 2001

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 83088178 00000000 Folios: 55
Fecha (AMB): 2003-02-04 17:07:31
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE MACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ALVARO CORREA ORDONEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	5568707	16/08/2001	13,721,200.00

***** CONCEPTO *****

CANT. CONTABILISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	82 INVOCACION DE UNA PRIORIDAD EN NU	100,000.00
	TOTAL :	\$ 100,000.00

SOM: CIEN 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@slc.gov.co
www.slc.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

NIT : 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 83886178 88888888

Folios: 55

Fecha (ARM): 2003-02-04 17:07:31

Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC

Dependencia: 2820 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 01 - 50,883
FECHA : AGOSTO 16 DE 2001

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ALVARO CORREA ORDONEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	5568707	16/08/2001	13,721,200.00

***** C O N C E P T O *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	82 INVOCACION DE UNA PRIORIDAD EN NU	100,000.00
	TOTAL :	\$ 100,000.00

SON: CIENTO 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

6



5

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

NIT : 800176089-2

Radicacion : 03006178 00000000 Folios: 55
Fecha (PMD): 2003-02-04 17:07:31
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE INCI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 01 - 50,884
FECHA : AGOSTO 16 DE 2001

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ALVARO CORREA ORDONEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	5568707	16/08/2001	13,721,200.00

***** CONCEPTO *****

CANT. CONTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	82 INVOCACION DE UNA PRIORIDAD EN NU	100,000.00
	TOTAL :	\$ 100,000.00

SOM: CIENTO 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

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 01 - 50,885
 FECHA : AGOSTO 16 DE 2001

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 83008178 00000000 Folios: 35
 Fecha (AMD): 2003-02-04 17:07:31
 Trámite : 811 PCT-PATENT 379 FASE NOCI 411 PRESENTAC
 Dependencias: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ALVARO CORREA ORDONEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	5568707	16/08/2001	13,721,200.00

***** CONCEPTO *****

CANT. CONTABILISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	82 INVOCACION DE UNA PRIORIDAD EN NU	100,000.00
	TOTAL :	\$ 100,000.00

SOM: CIENTO 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.

9

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

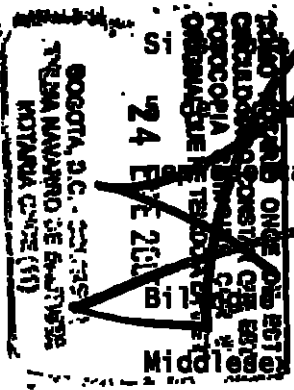
Si este documento en un país no miembro de la Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961, debe pasar por la sección consular de la misión que tiene en ese país.

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

Bilingüe en 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.
Marlén 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, 10

CERTIFICO:

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

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

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

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

JAMES KERR MILLIGAN
Notario Público de Londres, Inglaterra

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

24 ENE 2003

BOGOTA, D.C. - COLOMBIA
LMA NAVARRO DE BAUTISTA
NOTARIA ONCE (11)

SCAIVENES
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

Certified/Attesté

5. at London/à Londres

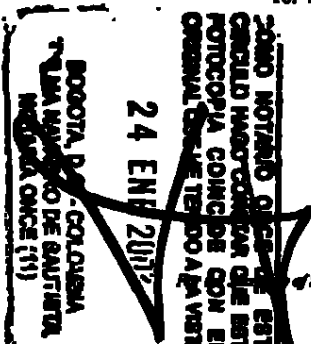
6. the/le 18 October 2002

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

8. Number/sous No **G042110**

9. Stamp:
timbre:

10. Signature: J. Ireland



[Handwritten signature]

of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is a 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 52 No. 10-52, 5TH FLOOR
BOGOTA, D.C. COLOMBIA
TELEPHONE (57-1) 634-1500
FACSIMILE (57-1) 376-2211
NIT 860.068.840-3
OFFICE: BOGOTA@BAKERMCKENZIE.COM
WWW.BAKERMCKENZIE.COM

POWER OF ATTORNEY

The undersigned.

SmithKline Beecham p.l.c.

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

declares that it hereby grants to

CARLOS REINALDO OLARTE AND/OR

ALVARO CORREA ORDOÑEZ

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

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

to which and it empowers them to take all steps necessary before said authorities for the objects stated, to file petitions, prepare descriptions, make protests, declarations, appeals and objections, pay imposts, apply for certifications, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. To the said 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 16 day of October (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:

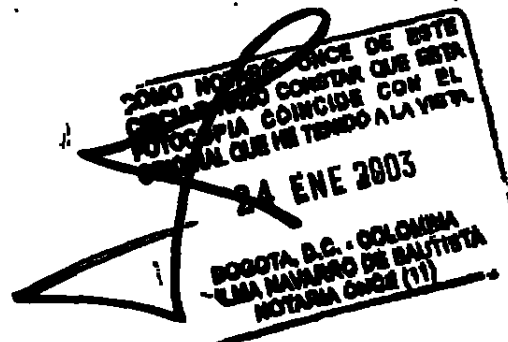
Patentes de Invencción, Patentes de Modelo de Utilidad, Registro de Diseños Industriales, fusiones, cambios de nombre, cesiones, presentación y trámite de oposiciones, cambios de dirección.

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

Dado y firmado en

A los 16 días del mes de Octubre

2002



Marlen Neira
MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
14 February 2002 (14.02.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/12234 A1

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

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

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

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

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

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

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): CHOUDARY,
Bernadette, Marie [GB/GB]; GlaxoSmithKline Pharma-
ceuticals, Old Powder Mills, Near Leigh, Tonbridge, Kent
TN11 9AN (GB). CRAIG, Andrew, Simon [GB/GB];
GlaxoSmithKline Pharmaceuticals, Old Powder Mills,
Near Leigh, Tonbridge, Kent TN11 9AN (GB). HO, Tim,
Chien, Ting [GB/GB]; GlaxoSmithKline Pharmaceuticals,
Old Powder Mills, Near Leigh, Tonbridge, Kent TN11
9AN (GB). MACKENZIE, Donald, Colin [GB/GB];
GlaxoSmithKline Pharmaceuticals, New Frontiers Science
Park South, Third Avenue, Harlow, Essex CM19 5AW

(GB). O'KEEFFE, Delirdre [IE/GB]; GlaxoSmithKline
Pharmaceuticals, Old Powder Mills, Near Leigh, Ton-
bridge, Kent TN11 9AN (GB).

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

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GE, GR, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK,
SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA,
ZW.

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian
patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European
patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE,
IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF,
CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD,
TG).

Published:

— with international search report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: TARTRATE SALTS OF THIAZOLIDINEDIONE DERIVATIVE

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

WO 02/12234 A1

TARTRATE SALTS OF THIAZOLIDINEDIONE DERIVATIVE

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

In a preferred aspect, the invention provides 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidine-2,4-dione, D(-) Tartrate salt, characterised in that it provides:

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

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

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

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

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

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

Furthermore, the invention provides the D(-) Tartrate or solvate thereof in a pharmaceutically acceptable form, especially in bulk form, such form having good flow properties, especially good bulk flow properties..

A suitable solvate is a hydrate.

The invention also provides a process for preparing the D(-) Tartrate or a solvate thereof, characterised in that 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidine-2,4-dione (Compound (I)), or a salt thereof, preferably dispersed or dissolved in a suitable solvent, is reacted with a

12
15

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

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

Conveniently, the source of D(-) tartrate ion is D(-) tartaric acid. The D(-) tartaric acid is preferably added as a solid or in solution, for example in water or a lower alcohol such as methanol, ethanol, or propan-2-ol, or a mixture of solvents. An alternative source of D(-) tartrate ion is provided by a suitably soluble base salt of D(-) tartaric acid for example ammonium D(-) tartrate, or the D(-) tartaric acid salt of an amine, for example ethylamine or diethylamine.

The concentration of Compound (I) is preferably in the range 2 to 25% weight/volume, more preferably in the range 5 to 20%. The concentration of D(-) tartaric acid solutions are preferably in the range of 5 to 130% weight/volume.

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

Solvates, such as hydrates, of the D(-) Tartrate are prepared according to conventional procedures.

Recovery of the required compound generally comprises crystallisation from an appropriate solvent or mixture of solvents, conveniently the reaction solvent, usually assisted by cooling. For example, the D(-) tartrate may be crystallised from an alcohol such as propan-2-ol or ethanol. An improved yield of the salt may be obtained by evaporation of some or all of the solvent or by crystallisation at elevated temperature followed by controlled cooling, optionally in stages. Careful control of precipitation temperature may be used to improve the reproducibility of the product form.

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

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

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

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

D(-) tartaric acid is a commercially available compound.

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

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

"Hausner ratio" is an art accepted term.

When used herein the term 'prophylaxis of conditions associated with diabetes mellitus' includes the treatment of conditions such as insulin resistance, impaired glucose tolerance, hyperinsulinaemia and gestational diabetes.

Diabetes mellitus preferably means Type II diabetes mellitus.

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

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

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

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

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

Accordingly, the present invention also provides a pharmaceutical composition comprising the D(-) Tartrate or a solvate thereof and a pharmaceutically acceptable carrier therefor.

The D(-) Tartrate or a solvate thereof is normally administered in unit dosage form.

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

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

Tablets and capsules for oral administration are usually presented in a unit dose, and contain conventional excipients such as binding agents, fillers, diluents, tableting agents, lubricants, disintegrants, colourants, flavourings, and wetting agents. The tablets may be coated according to well known methods in the art.

Suitable fillers for use include cellulose, mannitol, lactose and other similar agents. Suitable disintegrants include starch, polyvinylpyrrolidone and starch derivatives such as sodium starch glycollate. Suitable lubricants include,

for example, magnesium stearate. Suitable pharmaceutically acceptable wetting agents include sodium lauryl sulphate.

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

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

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

Parenteral suspensions are prepared in substantially the same manner except that the active compound is suspended in the vehicle instead of being dissolved and sterilised by exposure to ethylene oxide before suspending in the sterile vehicle. Advantageously, a surfactant or wetting agent is included in the composition to facilitate uniform distribution of the active compound.

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

14
17

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

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

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

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

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

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

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

EXAMPLES:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

15
18

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

Characterising data recorded for the product of Example 1:

The infrared absorption spectrum of a mineral oil dispersion of the product was obtained using a Nicolet 710 FT-IR spectrometer at 2 cm⁻¹ resolution (Figure 1).

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

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

The infrared spectrum of the solid product was recorded using Perkin-Elmer Spectrum One FT-IR spectrometer fitted with a universal ATR accessory. Bands were observed at:

3384, 2937, 2787, 1751, 1694, 1645, 1620, 1609, 1543, 1511, 1466, 1415, 1384, 1357, 1303, 1267, 1232, 1217, 1167, 1153, 1141, 1075, 1059, 1032, 998, 927, 899, 832, 772, 751, 715, 686, 658 cm⁻¹.

The Raman spectrum of the product (Figure 2) was recorded with the sample in an NMR tube using a Nicolet 960 E.S.P. FT-Raman spectrometer, at 4 cm⁻¹ resolution with excitation from a Nd:V04 laser (1064 nm) with a power output of 400mW. Bands were observed at: 3101, 3065, 3043, 2920, 1748, 1700, 1610, 1584, 1545, 1471, 1439, 1390, 1358, 1320, 1293, 1236, 1207, 1177, 1146, 1060, 1035, 982, 930, 901, 828, 774, 741, 659, 638, 621, 604, 507, 468, 431, 397, 349, 281, 99.8 cm⁻¹.

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

Table 1

Angle	Rel. Intensity
2θ °	%
6.4	10.2

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

The solid-state NMR spectrum of the product (Figure 4) was recorded on a Bruker AMX360 instrument operating at 90.55 MHz. The solid was packed into a 4 mm

16
23

zirconia MAS rotor fitted with a Kel-F cap and rotor spun at ca. 10 kHz. The ^{13}C MAS spectrum was acquired by cross-polarisation from Hartmann-Hahn matched protons (CP contact time 3ms, repetition time 15 s) and protons were decoupled during acquisition using a two-pulse phase modulated (TPPM) composite sequence. Chemical shifts were externally referenced to the carboxylate signal of glycine at 176.4 ppm relative to TMS and were observed at:
181.2, 179.0, 177.4, 174.7, 173.0, 158.2, 156.9, 150.3, 145.6, 144.7, 141.9, 139.3, 136.1, 131.7, 126.6, 118.1, 113.7, 111.0, 110.0, 75.2, 74.6, 73.7, 73.0, 64.6, 56.6, 55.7, 50.8, 47.4, 40.6, 38.8, 36.7, 34.8 ppm.

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

Solid State Stability of the D(-) Tartrate

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

a) 40°C / 75% RH: No significant degradation observed (HPLC assay 96% initial).

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

Flow Properties of the D(-) Tartrate:

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

Hausner Ratio: 1.2

Melting Point of the D(-) Tartrate

The melting point of the D(-) Tartrate was determined according to the method described in the U.S. Pharmacopoeia, USP 23, 1995, <741> "Melting range or temperature, Procedure for Class Ia", using a Buchi 545 melting point instrument. Melting Point: 181.6°C

Tonset of the D(-) Tartrate

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

Tonset (10°C/minute, closed pan): 187 °C

CLAIMS:

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

17
20

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

9. A pharmaceutical composition comprising 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidine-2,4-dione D(-) tartrate or a solvate thereof.

and a pharmaceutically acceptable carrier therefor.

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

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

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

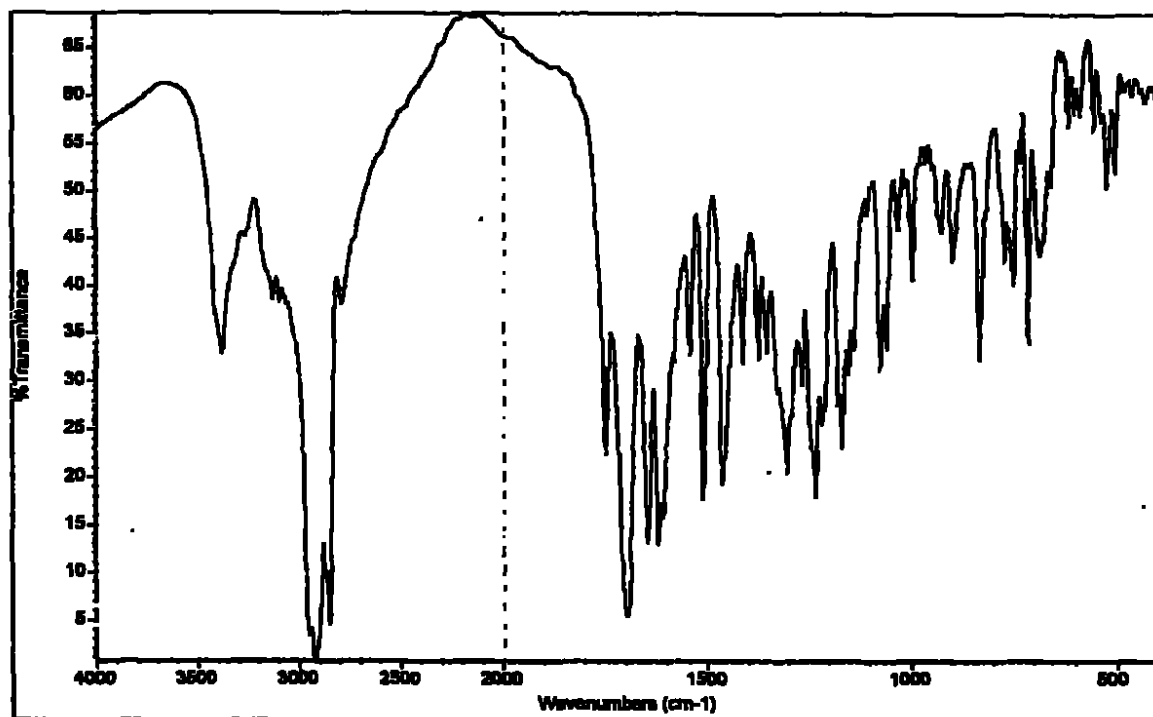


Figure 2 Raman spectrum of the D(-) Tartrate.

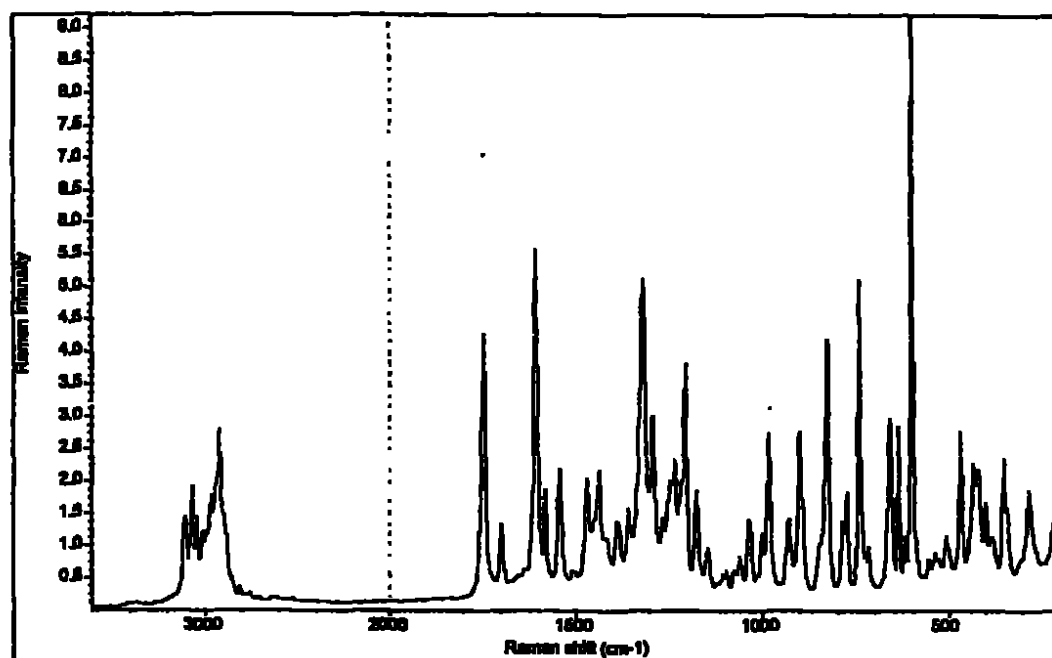
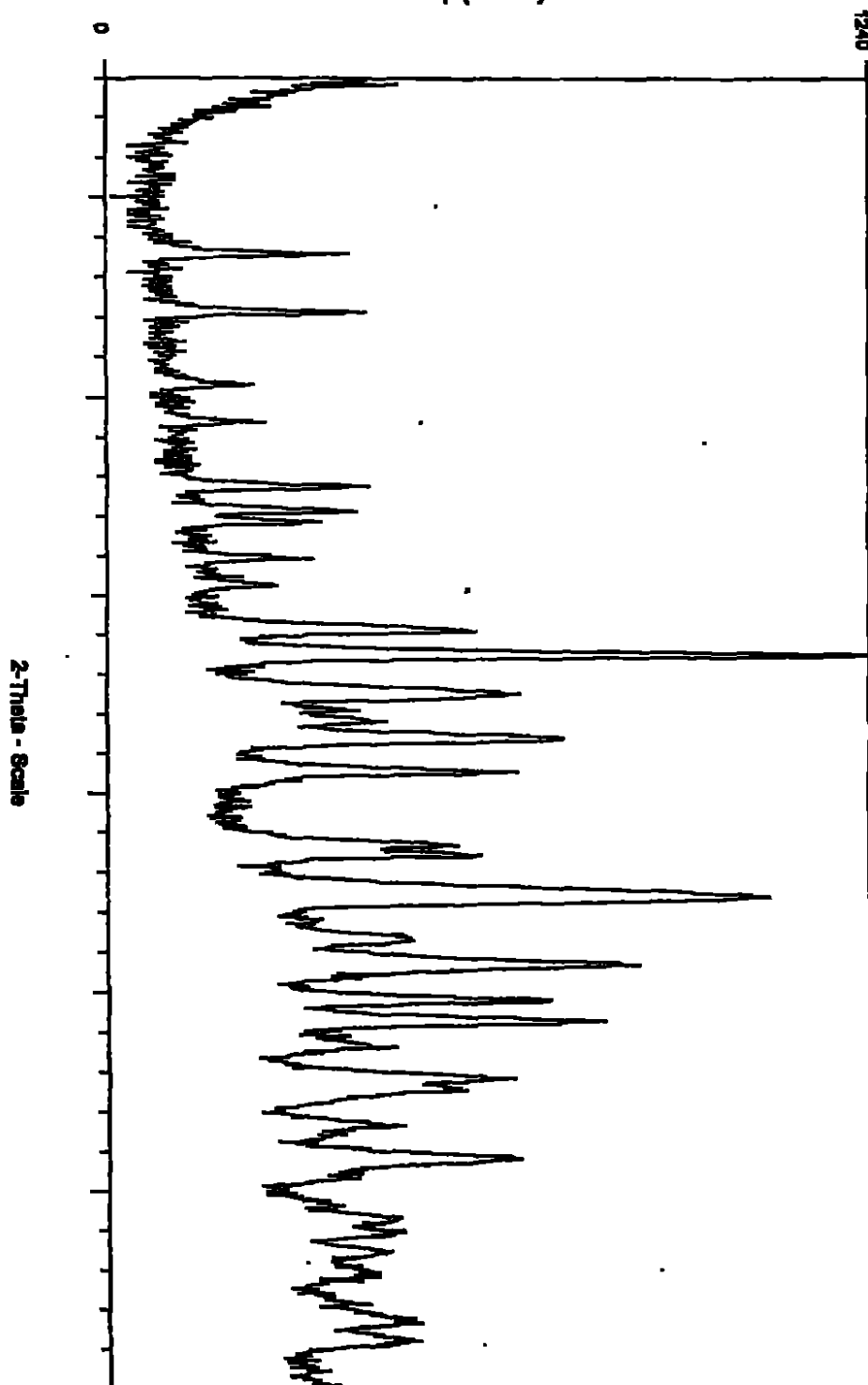
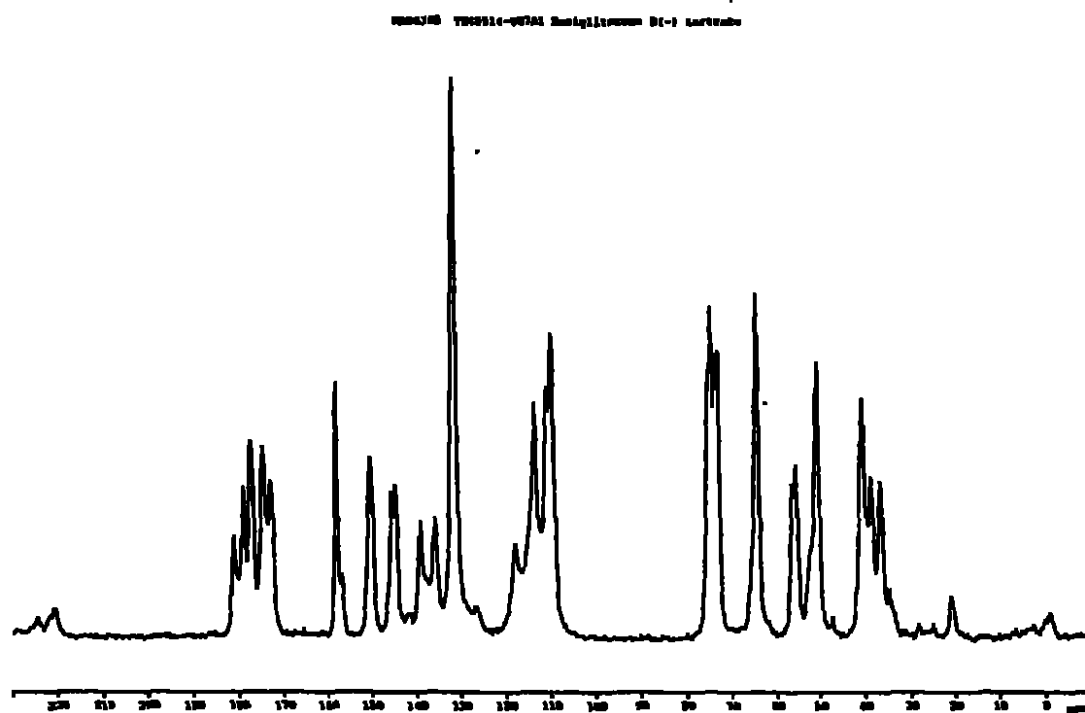


Figure 3 X-Ray Powder Diffractogram of the D(-) Tartrate
Sqr (Counts)



24
24 21

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



17
22
26**COMPUESTO FARMACEUTICO NOVEDOS****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
0,306,228, se refiere a ciertos derivados de tiazolidinodiona descritos por
10 tener actividad hipoglucémica 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)").

La solicitud de patente internacional, número de publicación
15 WO94/05659, describe ciertas sales de los compuestos del documento EP
0,306,228, uno de los cuales es la sal tartrato. La sal preferida del documento
WO94/05659, es la sal de ácido maleico.

Se ha descubierto ahora que el compuesto (I) forma una sal
tartrato novedosa (referida también más adelante como el "D(-) Tartrato") que
20 es particularmente estable y por lo tanto es adecuada para preparación y
manejo globales. El D(-) Tartrato tiene también un alto punto de fusión y
posee buenas propiedades de flujo global. El D(-) Tartrato 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 para preparación a gran escala.

5 El D(-) Tartrato 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.

Por consiguiente, la presente invención provee la sal tartrato de
10 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]tiazolidino-2,4-diona, o un solvato de la misma.

En forma adecuada, el D(-) Tartrato es una sal de mono-tartrato.

Las sales de mono-tartrato comprenden también opcionalmente otro ión de salación monovalente, tal como un catión de amonio o de metal
15 alcalino.

En un aspecto favorecido, el D(-) Tartrato provee un espectro infrarrojo sustancialmente de conformidad con la figura 1.

En un aspecto favorecido, el D(-) Tartrato provee un espectro de Raman sustancialmente de conformidad con la figura 2.

20 En un aspecto favorecido, el D(-) Tartrato provee un patrón de difracción de polvos de rayos X (XRPD) sustancialmente de conformidad con el cuadro 1 o la figura 3.

En un aspecto favorecido, el D(-) Tartrato provee un espectro de

¹³C RMN en estado sólido sustancialmente de conformidad con la figura 4.

En un aspecto favorecido, el D(-) Tartrato provee un punto de fusión en la escala de 180 a 185°C, tal como 180 a 183°C, por ejemplo, 181.6°C.

5 En un aspecto preferido, la invención provee la sal D(-) Tartrato de 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]tiazolidino-2,4-diona, caracterizada porque provee:

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

10 (ii) un espectro de Raman sustancialmente de conformidad con la figura 2; y

(iii) un patrón de difracción de polvos de rayos X (XRPD) sustancialmente de conformidad con el cuadro 1 o la figura 3; y

(iv) un espectro de ¹³C RMN en estado sólido sustancialmente de
15 conformidad con la figura 4.

La presente invención abarca el D(-) Tartrato o solvato del mismo aislado en forma pura, o cuando se mezcla con otros materiales. De esta manera, en un aspecto, se provee el D(-) Tartrato o solvato del mismo en forma aislada.

20 En otro aspecto, se provee el D(-) Tartrato, o solvato del mismo, en forma purificada.

En otro aspecto, se provee el D(-) Tartrato, o solvato del mismo, en forma cristalina.

Asimismo, la invención provee el D(-) Tartrato o solvato del mismo en una forma sólida farmacéuticamente aceptable, tal como una forma de dosificación sólida, especialmente cuando se adapta para administración oral.

5 Además, la invención provee también el D(-) Tartrato o solvato del mismo en una forma farmacéuticamente aceptable, especialmente en forma global, dicha forma siendo particularmente capaz de ser molida.

 Además, la invención provee el D(-) Tartrato o solvato del mismo en una forma farmacéuticamente aceptable, especialmente en forma global,
10 dicha forma teniendo buenas propiedades de flujo, especialmente buenas propiedades de flujo global.

Un solvato adecuado es un hidrato.

La invención provee también un procedimiento para la preparación del D(-) Tartrato o un solvato del mismo, caracterizado porque
15 [4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]tiazolidino-2,4-diona (compuesto (I)) o una sal del mismo, de preferencia dispersado o disuelto en un solvente adecuado, se hace reaccionar con una fuente de ión D(-) tartrato y después, si se requiere, se prepara un solvato del D(-) Tartrato resultante; y el D(-) Tartrato o un solvato del mismo, se recupera.

20 Un solvente de reacción adecuado es un alcohol, por ejemplo, propan-2-ol o etanol, 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, o un hidrocarburo halogenado tal como

diclorometano o agua, o un ácido orgánico tal como ácido acético; o una mezcla de los mismos.

En forma conveniente, la fuente del ión D(-) tartrato es ácido D(-) tartárico. El ácido D(-) tartárico se añade de preferencia como un sólido o en
5 solución, por ejemplo, en agua o un alcohol inferior tal como metanol, etanol o propan-2-ol, o una mezcla de solventes. Una fuente alternativa de ión D(-) tartrato es provista por una sal de base adecuadamente soluble de ácido D(-) tartárico, por ejemplo, D(-) tartrato de amonio, o la sal de ácido D(-) tartárico de una amina, por ejemplo, etilamina o dietilamina.

10 La concentración del compuesto (I) está de preferencia en la escala de 2 a 25% en peso/volumen, o más preferiblemente en la escala de 5 a 20%. La concentración de las soluciones de ácido D(-) tartárico, está de preferencia en la escala de 5 a 130% en peso/volumen.

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

Solvatos, tales como hidratos, del D(-) Tartrato, se preparan de conformidad con procedimientos convencionales.

20 La recuperación del compuesto requerido comprende en general cristalización a partir de un solvente o mezcla de solventes apropiados, en forma conveniente el solvente de reacción, usualmente asistido por enfriamiento. Por ejemplo, el D(-) tartrato se puede cristalizar a partir de un

alcohol tal como etanol o propan-2-ol. Se puede obtener un rendimiento mejorado de la sal evaporando todo el solvente, o parte del mismo, o mediante cristalización a temperatura elevada, seguida de enfriamiento controlado, opcionalmente en etapas. Se puede usar el control cuidadoso de la temperatura de precipitación para mejorar la reproducibilidad de la forma del producto.

La cristalización se puede iniciar también mediante siembra con cristales del D(-) Tartrato, o un solvato del mismo, pero esto no es esencial.

Cuando la sal de mono-tartrato comprende otro ión de salación monovalente, tal como un catión de metal alcalino o de amonio, dicho ión se forma convenientemente haciendo reaccionar la sal de mono-tartrato con una solución del ión de salación monovalente seleccionado, por ejemplo, un ión de metal o de amonio. En forma alternativa, el compuesto (I) se puede tratar con una sal de mono-tartrato de dicho ión de salación monovalente.

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 WO94/05659, se incorporan en la presente como referencia.

El ácido D(-) tartárico es un compuesto disponible comercialmente.

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 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".

5 **Cuando se usa en la presente con respecto a ciertos compuestos, el término "buenas propiedades de flujo", es caracterizado 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.**

10 **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.

15 **La diabetes mellitus significa de preferencia diabetes mellitus tipo II.**

20 **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 provee el D(-) Tartrato o un solvato del mismo, para su uso como una sustancia terapéutica activa.

Más particularmente, la presente invención provee el D(-) Tartrato, o un solvato del mismo, para su uso en el tratamiento y/o profilaxis de diabetes mellitus, condiciones asociadas con diabetes mellitus, y ciertas complicaciones de la misma.

El D(-) Tartrato o un solvato del mismo se puede administrar *per se* o, de preferencia, como una composición farmacéutica que comprende también un vehículo farmacéuticamente aceptable. Métodos adecuados para formular el D(-) Tartrato, o un solvato del mismo, son en general los que se describen para el compuesto (I), en las publicaciones mencionadas anteriormente.

Por consiguiente, la presente invención provee también una

composición farmacéutica que comprende el D(-) Tartrato, o un solvato del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable para el mismo.

El D(-) Tartrato o un solvato del mismo se administra normalmente en forma de dosificación unitaria.

5 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 vehículo, diluyente y/o excipiente farmacéutico, aunque la forma exacta de la composición dependerá
10 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 líquidas orales, polvos, gránulos, pastillas, polvos reconstituibles, soluciones o
15 suspensiones inyectables o infusibles, supositorios y dispositivos transdérmicos. Se prefieren las composiciones oralmente administrables, en particular las composiciones orales configuradas, puesto que son más convenientes para uso general.

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

5 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 ampolleta o recipiente adecuado,
10 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.

15 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.

20 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
5 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 D(-) Tartrato, o un solvato del mismo, a un mamífero humano o no humano que necesita del mismo.

10 En forma conveniente, el ingrediente activo se puede administrar como una composición farmacéutica definida anteriormente en la presente, y esto forma un aspecto particular de la presente invención.

En otro aspecto, la presente invención provee el uso del D(-) Tartrato o un solvato del mismo, en la fabricación de un medicamento para el
15 tratamiento y/o profilaxis de diabetes mellitus, condiciones asociadas con diabetes mellitus, y ciertas complicaciones de la misma.

En el tratamiento y/o profilaxis de diabetes mellitus, condiciones asociadas con diabetes mellitus y ciertas complicaciones de la misma, el D(-) Tartrato o un solvato del mismo se puede tomar en cantidades que provean el
20 compuesto (I) en dosis adecuadas, tal como se describe en los documentos EP 0,306,228, WO94/05659 o WO98/55122.

No se indican efectos toxicológicos adversos en los tratamientos mencionados anteriormente para los compuestos de la invención.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención, pero de ninguna manera la limitan.

EJEMPLOS

5

EJEMPLO 1

D-(-)-tartrato de 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]tiazolidino-2,4-diona

10 Una mezcla de 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]-bencil]tiazolidino-2,4-diona (2.0 g), ácido D-(-)-tartárico (0.84 g), acetona (90 ml) y agua desionizada (5 ml), se agitó y se calentó a 70°C para dar una solución clara. La mezcla de reacción se enfrió entonces a 21°C, y el solvente se removió bajo presión reducida. Se añadió tolueno (50 ml), y la mezcla se

15 agitó y el solvente se evaporó bajo presión reducida. Se añadieron al residuo acetato de etilo (50 ml) y etanol desnaturalizado (20 ml), y la mezcla se agitó y se calentó a reflujo y se enfrió entonces a 21°C. El producto se recogió mediante filtración y se secó bajo vacío para dar D-(-)-tartrato de 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]tiazolidino-2,4-diona como un sólido

20 cristalino de color blanco (1.2 g).

¹H RMN (d₆-DMSO): consistente con D-(-)-tartrato de 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]tiazolidino-2,4-diona.

EJEMPL 2**D-(-)-tartrato de 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]tiazolidino-2,4-diona**

5 Una mezcla de 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]-
bencil]tiazolidino-2,4-diona (4.5 g) y etanol desnaturalizado (120 ml), se
calentó a reflujo para dar una solución clara. La solución se enfrió a 70°C, y se
añadió ácido D-(-)-tartárico (1.9 g), y la mezcla agitada se calentó a reflujo. La
solución se enfrió a 45°C, se sembró con cristales de D-(-)-tartrato de 5-[4-[2-
10 (N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]tiazolidino-2,4-diona, y se sonicó
durante 5 minutos, para dar una suspensión de color blanco. La mezcla se
enfrió a 21°C, y el producto se recogió mediante filtración, se lavó con etanol
desnaturalizado (20 ml), y se secó bajo vacío durante 3 horas, para dar D-(-)-
tartrato de 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]tiazolidino-2,4-diona
15 como un sólido cristalino de color blanco (5.8 g).

EJEMPLO 3**D-(-)-tartrato 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]tiazolidino-2,4-diona (5.0 g) y propan-2-ol (100 ml), se agitó y se calentó
a reflujo hasta que se observara una solución clara. Se añadió una solución

de ácido D-(-)-tartárico (2.1 g) en propan-2-ol (30 ml), a 60-70°C, a la mezcla de reacción, la cual se agitó entonces a reflujo durante 5 minutos. La mezcla se enfrió entonces a 21°C durante un período de 90 minutos. El producto se recogió mediante filtración, se lavó con propan-2-ol (50 ml) y se secó bajo vacío para proveer D-(-)-tartrato de 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]tiazolidino-2,4-diona (6.7 g) como un sólido cristalino de color blanco.

EJEMPLO 4

10 D-(-)-tartrato de 5-[4-[2-(N-Metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]tiazolidino-2,4-diona

Se añadió una solución de ácido D-(-)-tartárico (8.4 g) en propan-2-ol (70 ml) a una suspensión agitada de 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]tiazolidino-2,4-diona (20.0 g) en propan-2-ol (400 ml) a reflujo. La mezcla de reacción se agitó a reflujo hasta que se observara una solución clara, y se enfrió entonces a 21°C. El sólido de color blanco se recogió mediante filtración, se lavó con propan-2-ol (100 ml) y se secó entonces bajo vacío durante 2 horas a 21°C, para proveer D-(-)-tartrato de 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]tiazolidino-2,4-diona (26.9 g) como un sólido cristalino de color blanco.

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

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 3384, 2937, 2787, 1751, 1694, 1645, 1620, 1609, 1543, 1511, 1466, 1415, 1384, 1357, 1303, 1267, 1232, 1217, 1167, 1153, 1141, 1075, 1059, 1032, 998, 927, 899, 832, 772, 751, 715, 686, 658 cm^{-1} .

Se registró el espectro de Raman del producto (figura 2) con la muestra en un tubo de RMN usando un espectrómetro Nicolet 960 E.S.P. FT-Raman, a una resolución de 4 cm^{-1} con excitación a partir de un rayo láser Nd: V04 (1064 nm) con una salida de energía de 400 mW: Se observaron bandas a 3101, 3065, 3043, 2920, 1748, 1700, 1610, 1584, 1545, 1471, 1439, 1390, 1358, 1320, 1293, 1236, 1207, 1177, 1146, 1060, 1035, 982, 930, 901, 828, 774, 741, 659, 638, 621, 604, 507, 468, 431, 397, 349, 281, 99.8 cm^{-1} .

42 38

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°2θ, ángulo final: 35.0°2θ, tamaño del paso: 0.02°2θ, tiempo por paso: 2.5 segundos. Las intensidades relativas y los ángulos de XRPD característicos, se dan en el cuadro 1.

CUADRO 1

10	Angulo	Intensidad relativa
	2θ°	%
	6.4	10.2
	7.9	11.6
	9.7	3.6
	10.8	4.3
	12.2	11.9
	12.8	10.4
	13.1	7.9
	14.1	7.3
	14.7	4.9
	15.8	22.9
	16.5	100
	17.5	29.7
15	17.9	11
	18.2	13.4
	18.6	36
	19.4	29.3
	21.3	21.4
	21.6	24.3
	22.6	75.9
	23.7	15.8
	24.3	49
	25.2	34
	25.7	43
	26.4	14.3
20	27.2	28.6
	27.4	22.3
	28.3	15.1
	29.2	28.6
	29.6	6.7
	30.4	9.4
	30.7	14.3
	31.1	14.9
	31.6	13.6
	32.1	12.4
	33.3	15.2
	33.8	16.6

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

Propiedades del D(-) Tartrato registradas para el producto del ejemplo 4

Estabilidad en estado sólido del D(-) Tartrato

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 i) 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.

a) 40°C/75% de RH: No se observó degradación significativa (prueba de CLAR, 96% inicial).

5 b) 50°C: No se observó degradación significativa (prueba de CLAR, 98% inicial).

Propiedades de flujo del D(-) Tartrato

Se determinó la relación entre la densidad global y la densidad global designada (relación de Hausner) del D(-) Tartrato, usando métodos estándar (véase "Pharmaceutics - The Science of Dosage Form Design", editor M. Aulton, 1988, publicado por Churchill Livingstone).

10

Relación de Hausner: 1.2.

Punto de fusión del D(-) Tartrato

15

Se determinó el punto de fusión del D(-) Tartrato 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.

20 Punto de fusión: 181.6°C.

T_{de inicio} del D(-) Tartrato

Se determinó la T_{de inicio} de la sustancia de fármaco mediante calorimetría de barrido diferencial, usando un aparato Perkin-Elmer DSC7.

T_{de inicio} (10°C/minuto, crisol cerrado): 187°C.

NUEVEDAD DE LA INVENCION**REIVINDICACIONES**

5 1.- Un compuesto, 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)-etoxi]bencil]tiazolidino-2,4-diona, sal D(-) tartrato, o un solvato del mismo.

2.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque provee: (i) un espectro infrarrojo sustancialmente de conformidad con la figura 1; (ii) un espectro de Raman
10 sustancialmente de conformidad con la figura 2; (iii) un patrón de difracción de polvos de rayos X (XRPD) sustancialmente de conformidad con el cuadro 1 o la figura 3; o (iv) un espectro de ¹³C RMN en estado sólido sustancialmente de conformidad con la figura 4.

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

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

5.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las

reivindicaciones 1 a 3, caracterizado además porque está en una forma sólida de dosificación.

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

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

8.- Un procedimiento para preparar el D(-) Tartrato, o un solvato del mismo, caracterizado porque 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]tiazolidino-2,4-diona (compuesto (I)), o una sal del mismo, se hace reaccionar con una fuente de ión D(-) tartrato y después, si se requiere, se prepara un solvato del D(-) Tartrato resultante; y el D(-) Tartrato o un solvato del mismo, se recupera.

9.- Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende D(-) tartrato de 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]tiazolidino-2,4-diona, o un solvato del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable para el mismo.

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

11.- El uso del D(-) tartrato de 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]tiazolidino-2,4-diona o un solvato del mismo, en la

fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de diabetes mellitus, condiciones asociadas con diabetes mellitus, y ciertas complicaciones de la misma.

RESUMEN DE LA INVENCION

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

10

15

20

MG

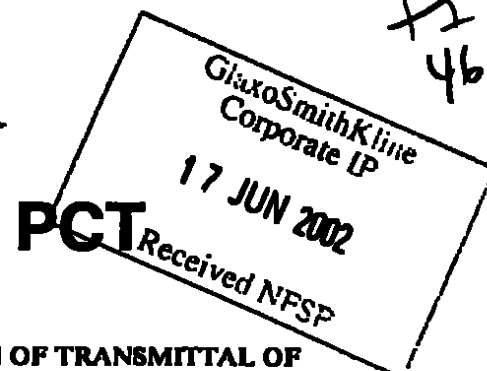
P03/123F

PATENT C OPERATION TREATY

51

46

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY



To: RUTTER, Keith SMITHKLINE BEECHAM Corporate Intellectual Property (CN9.25.1) 980 Great West Road Brentford Middlesex TW8 9GS GRANDE BRETAGNE		NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT (PCT Rule 71.1)	
Date of mailing (day/month/year)		11/06/2002	
Applicant's or agent's file reference KR/P32634		IMPORTANT NOTIFICATION	
International application No. PCT/GB 01/ 03515	International filing date (day/month/year) 03/08/2001	Priority date (day/month/year) 04/08/2000	
Applicant SMITHKLINE BEECHAM P.L.C. et al.			

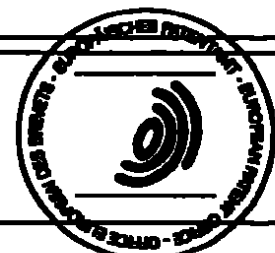
- The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes, if any, established on the international application.
- A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
- 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.
- 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) 2399-0, Tx: 523636 epnu d Fax: (+49-89) 2399-4463	Authorized officer VELEZ M Tel. (+49-89) 2399 2828
--	---



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference KR/P32634	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/GB 01/ 03515	International filing date (day/month/year) 03/08/2001	Priority date (day/month/year) 04/08/2000
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 2 sheets, including this cover sheet.
- ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consists 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 21/02/2002	Date of completion of this report 06/06/2002
Name and mailing address of the IPEA/  European Patent Office D-80298 Munich Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epma d Fax: (+49-89) 2399-4465	Authorized officer TZSCHOPPE D A Tel. (+49-89) 2399 2828

Form PCT/IPEA/409 (cover sheet) (July 1998)



I. Basis of the report

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

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

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

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

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07D A61K A61P

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

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 94 05659 A (SMITHKLINE BEECHAM PLC ; POOL COLIN RIPLEY (GB); ROMAN ROBIN SHERWO) 17 March 1994 (1994-03-17) cited in the application page 2, line 14	1-11

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

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

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

Date of the actual completion of the international search

26 September 2001

Date of mailing of the international search report

05/10/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. Box 1601
NL - 2280 HH Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-8040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-8016

Authorized officer

Steendijk, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

...formation on patent family members

Int'l Application No

PCT/GB 01/03515

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

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

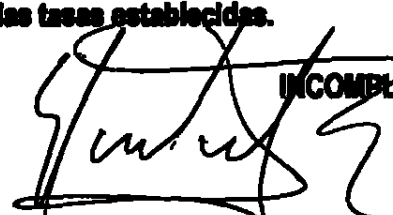
50

		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:



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 83000170 00000000 Folios: 55

Fecha:

Fecha (MM): 2003-02-04 17:07:31

Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC

Dependencia: 2026 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES



2020
Bogotá, D.C.,

Doctor:
Carlos R. Olarte
Apoderado
Smithkline Beecham P.L.C.

Oficio N° 07733

ASUNTO:	Radicación N°	03-8178
	Solicitud Internacional	PCT/GB01/03515
	Fecha Inicio fase nacional	04/03/2003
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	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 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).
- ☐ El solicitante debe presentar un nuevo título que permita identificar la materia de la cual trata la solicitud, ya que el título relacionado no se encuentra con la precisión necesaria para identificar claramente el objeto de la solicitud de patente. (Regla 4.3 PCT, Art 26-27 D-486, Circular única 5.2.9).

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.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha, 19 SET. 2003.