

PETITORIO

J3 008180 00

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 03006180 00000000

Folios: 57

Fecha (AMB): 2003-02-04 17:09:37

Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTACIÓN
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONESFORMULARIO 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 ☐Número Cual

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 ☐Número Cual

Número 79.782.747 Btá 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/GB01/03506

Fecha Agosto 3, 2001

Publicación Internacional No. WO 02/12231

Fecha Febrero 14, 2002

⑥ Título (54) FARMACEUTICO NOVEDOSO

NUEVO TITULO: Sales de fosfato de derivados de Tiazolidindiona

⑦ Clasificación Internacional (51)

A61K31/44 ; A61P3/08.

⑧ Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

GB

(32) Fecha

Agosto 4, 2000

(31) Número de Solicitud

0019223.7

⑨ Comprobante de pago No. 61393; 67394; 67395; 67250, 50674, 50886

Fecha 23-10-01; 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
- ☐ Arte final 12 x 12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud Internacional.
- ☒ Otros: Búsqueda Internacional

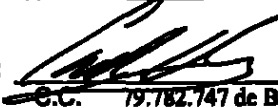
11

FIGURA CARACTERISTICA

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA: 

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

NIT : 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 83000100 00000000 Folios: 57
Fecha (AMD): 2003-02-04 17:09:37
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NNCI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 01 - 67,393
FECHA : OCTUBRE 23 DE 2001

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
JORGE LUIS GOMEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	5568713	23/10/2001	18,004,400.00

***** CONCEPTO *****

CANT. CONTABILITICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	83 INVOCACION DE UNA PRIORIDAD EN SI	50,000.00
	TOTAL :	\$ 50,000.00

SOM: CINCUENTA 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

Industria y Comercio

SUBDIRECCION

NIT : 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 03006100 00000000

Folios: 57

Fecha (AMD): 2003-02-04 17:09:37

Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACT 411 PRESENTAR
Remisionaria: 0000 INSTITUTION OF INTELLECTUAL PROPERTY

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 01 - 67,394
FECHA : OCTUBRE 23 DE 2001

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
JORGE LUIS GOMEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	5568713	23/10/2001	18,004,400.00

***** CONCEPTO *****

CANT. CONTABILISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	83 INVOCACION DE UNA PRIORIDAD EN SI	50,000.00
	TOTAL :	\$ 50,000.00

SON: CINCUENTA 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 - 67,395
FECHA : OCTUBRE 23 DE 2001

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 83006188 00000000 Folios: 57
Fecha (AMD): 2003-02-04 12:09:23
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Recomendación: 5000 INVOCACION DE UNA PRIORIDAD

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
JORGE LUIS GOMEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	5568713	23/10/2001	18,004,400.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	83 INVOCACION DE UNA PRIORIDAD EN SI	50,000.00
TOTAL :			50,000.00

SON: CINCUENTA 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



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 01 - 67,250
FECHA : OCTUBRE 23 DE 2001

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 83008108 00000000 Folios: 57
Fecha (GND): 2003-02-04 17:09:37
Tramite : 811 PCT-PATENT 379 FASE INCI 411 PRESENTAC.
Recomendacion: PARA NOTIFICACION DE MARCAS REGISTRADAS

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
JORGE LUIS GOMEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	5568713	23/10/2001	18,004,400.00

***** CONCEPTO *****

CANT. CONTABILISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	83 INVOCACION DE UNA PRIORIDAD EN SI	50,000.00
	TOTAL :	\$ 50,000.00

SON: CINCUENTA 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

7

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

NIT : 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 83000100 00000000

Folios: 37

Fecha (NBI): 2003-02-04 17:09:37

Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NUCI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 01 - 50,874
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.	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

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 01 - 50,886
FECHA : AGOSTO 16 DE 2001

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Folios: 57
Radicacion : 83884188 00000000
Fecha (AMD): 2003-02-04 17:09:37
Tramite : 411 PCT-PATENT 379 FASE NNCI 411 PRESENTAC
Subordinaria: PARA DISTRIBUCION 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.	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

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, Notario autorizado y apoderado.

Traducción fiel del documento en inglés, con copia en archivo. Fecha: 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,

C E R T I F I C O:

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 QUE DE ESTE
CIRCULO HAGO CONSTAR QUE ESTA
FOTOCOPIA CONCORDA CON EL
ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
ENE 2003

BOGOTA, D.C. - COLOMBIA
UNA MANADA DE RASTRITA
NOTARIA GINE (11)

SCRIVEN
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

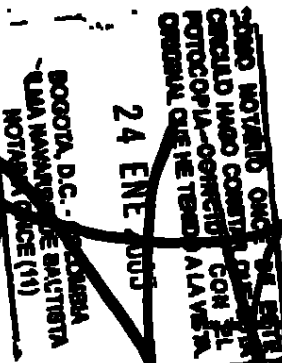
6. the/le 18 October 2002

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]

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, 8th Floor
BOGOTÁ, D.C. COLOMBIA
TELEPHONE (57-1) 634-1500
FACSIMILE (57-1) 376-2211
NIT 860.068.840-3
OFFICE: BOGOTÁ@BAKERNET.COM
WWW.BAKERNET.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 end it empowers them to take all steps necessary before said authorities for the objects stated, to file petitions, prepare descriptions, make protests, declarations, appeals and objections, pay imposts, apply for certifications, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. To the said mandatories sufficient power is granted hereby to receive notifications for and on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the patents, and to do everything that may be required, before administrative or judicial officers of any class giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions if necessary.

Done and subscribed in

Brentford, Middlesex, England

On the (day) day of (month)

16 OCT 2002

2002

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

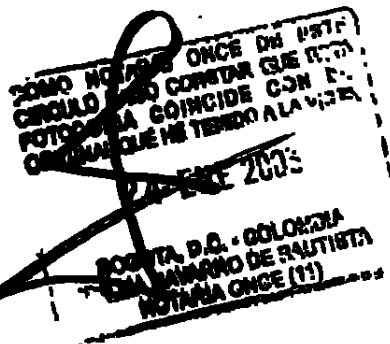
Patentes de Invencción, Patentes de Modelo de Utilidad, Registro de Diseños Industriales, fusiones, cambios de nombre, cesiones, presentación y trámite de oposiciones, cambios de dirección.

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

Dado y firmado en

A los días del mes de

2002



Marlen Neira Castro
MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Idiomas - 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 02/12231 A1

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

(21) International Application Number: PCT/GB01/03506

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

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0019223.7 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, Deirde [IE/GB]; GlaxoSmithKline
Pharmaceuticals, Old Powder Mills, Near Leigh, Ton-
bridge, Kent TN11 9AN (GB).

(74) Agent: RUTTER, Keith; SmithKline Beecham, Corpo-
rate Intellectual Property, 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, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GR, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SI, 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-[4-2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidine-2,4-dione
L(+) 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 02/12231 A1

13
le
H

NOVEL PHARMACEUTICAL

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 "L(+) Tartrate") that is particularly stable and hence is suitable for bulk preparation and handling. The L(+) Tartrate also has a high melting point and possesses good bulk flow properties. The L(+) 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 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, L(+) tartrate salt or a solvate thereof.

Suitably, the L(+) 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 L(+) tartrate provides an infrared spectrum substantially in accordance with Figure 1.

In one favoured aspect, the L(+) tartrate provides a Raman spectrum substantially in accordance with Figure 2.

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

In one favoured aspect, the L(+) tartrate provides a Solid State ¹³C NMR spectrum substantially in accordance with Figure 4.

In one favoured aspect, the L(+) Tartrate provides a melting point in the range of from 180 to 185°C, such as 180 to 183 °C, for example 182.1 °C

In a preferred aspect, the invention provides 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidine-2,4-dione, L(+) 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 ¹³C NMR spectrum substantially in accordance with Figure 4.

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

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

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

Also, the invention provides the L(+) 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 L(+) Tartrate or solvate thereof in a pharmaceutically acceptable form, especially in bulk form, such form being particularly capable of being milled. The invention therefore also provides the L(+) Tartrate or solvate thereof in a milled form.

Furthermore, the invention provides the L(+) 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 L(+) Tartrate or a solvate thereof, characterised in that 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidine-2,4-dione (Compound (I)) or a salt thereof, preferably dispersed or dissolved in a suitable solvent, is reacted with a source of L(+) tartrate ion and thereafter, if required, a solvate of the resulting L(+) Tartrate is prepared; and the L(+) Tartrate or a solvate thereof is recovered.

A suitable reaction solvent is an alkanol, for example propan-2-ol, or a hydrocarbon, such as toluene, a ketone, such as acetone, an ester, such as ethyl acetate, an ether such as tetrahydrofuran, a nitrile such as acetonitrile, or a halogenated hydrocarbon

14
15

such as dichloromethane or water, or an organic acid such as acetic acid; or a mixture thereof.

Conveniently, the source of L(+) tartrate ion is L(+) tartaric acid. The L(+) 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 L(+) tartrate ion is provided by a suitably soluble base salt of L(+) tartaric acid for example ammonium L(+) tartrate, or the L(+) 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 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 L(+) Tartrate are prepared according to conventional procedures.

Recovery of the required compound generally comprises crystallisation from an appropriate solvent, conveniently the reaction solvent, usually assisted by cooling. For example, the L(+) tartrate may be crystallised from an alcohol such as ethanol or propan-2-ol or a nitrile such as acetonitrile or a mixture thereof. 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, preferably 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 L(+) Tartrate or a solvate thereof but this is not essential.

When the mono tartrate salt comprises 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.

L(+) tartaric acid is a commercially available compound.

When used herein the term "Tonset" is generally determined by Differential Scanning Calorimetry and has a meaning generally understood in the art, as for

example expressed in *Pharmaceutical Thermal Analysis, Techniques and Applications*, Ford and Timmins, 1989 as "The temperature corresponding to the 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 L(+) Tartrate or a solvate thereof for use as an active therapeutic substance.

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

15
16

The L(+) 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.

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 L(+) 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 L(+) 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 L(+) 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 L-(+)-tartrate

A mixture of 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy] benzyl]thiazolidine-2,4-dione (3.82 g) and denatured ethanol (120 ml) was stirred and heated to reflux to give a clear solution. The solution was cooled to 70°C and L-(+)-tartaric acid (1.6 g) was added. After heating to reflux for 10 minutes the mixture was cooled to 21°C over a period of approximately 1 hour. The product was collected by filtration and dried under vacuum at 21°C for 3 hours to give 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy] benzyl]thiazolidine-2,4-dione L-(+)-tartrate (4.93 g) as a white crystalline solid.

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

A mixture of 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy] benzyl]thiazolidine-2,4-dione (2.0 g), L-(+)-tartaric acid (0.84g), acetone (90 ml) and deionised water (5 ml) was stirred and heated to reflux to give a clear solution. The reaction mixture was then cooled to 21°C and solvent was evaporated under reduced pressure. Toluene (100 ml) was added and the mixture stirred and the solvent evaporated under reduced pressure. Denatured ethanol (20 ml) and acetonitrile (20 ml) were added to the residue and the mixture stirred and warmed to 60°C 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 L-(+)-tartrate as a white crystalline solid.

¹H NMR (d⁶ - DMSO) : consistent with the L-(+)-Tartrate.

Example 3 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidine-2,4-dione L-(+)-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 heated to reflux for ten minutes at which point a clear solution was observed. A solution of L-(+)-tartaric acid (2.1 g) in propan-2-ol (30 ml), at 60 - 70°C, was added to the reaction mixture, stirred and heated to reflux for 5 minutes. The mixture was 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 L-(+)-tartrate as a white crystalline solid (6.7 g).

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

A solution of L-(+)-tartaric acid (8.4 g) in propan-2-ol (70 ml) was added to a stirred suspension of 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidine-2,4-dione (20.0 g) in propan-2-ol (400 ml) at reflux. The reaction mixture was stirred at reflux until a clear solution was observed, then cooled to 21°C. The white solid was collected by filtration, washed with propan-2-ol (100 ml) then dried under vacuum for 2 hours at 21°C to provide 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidine-2,4-dione L-(+)-tartrate (27.0 g, 95%) as a white crystalline solid.

Characterising data recorded for the product of Example 2

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

3384, 1751, 1699, 1646, 1621, 1544, 1512, 1465, 1415, 1377, 1357, 1304, 1267, 1233, 1168, 1076, 1059, 1032, 998, 927, 901, 835, 773, 752, 716, 688, 618, 589, 556, 527, 506 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:

3385, 3133, 2935, 2786, 1750, 1692, 1645, 1619, 1609, 1544, 1510, 1466, 1415, 1384, 1357, 1303, 1267, 1232, 1210, 1167, 1153, 1141, 1074, 1058, 1032, 998, 926, 898, 830, 750, 714, 685, 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, 3042, 2920, 1747, 1699, 1610, 1584, 1545, 1471, 1439, 1389, 1357, 1319, 1293, 1235, 1207, 1176, 1146, 1035, 982, 930, 901, 828, 773, 741, 659, 637, 620, 604, 506, 468, 431, 397, 348, 281, 99 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,

18/17

Time per step: 2.5 seconds. Characteristic XRPD angles and relative intensities are recorded in Table 1.

Table 1

Angle	Rel. Intensity
2 θ °	%
6.4	8.8
7.8	11.6
9.7	3.3
10.6	5
12.2	12.5
12.8	11.3
13.1	7.4
14.0	5.5
14.7	5
15.9	24.4
16.5	100
17.5	31.5
17.9	10.6
18.2	11.9
18.6	39.7
19.4	26.4
21.3	20.4
21.6	23.2
22.6	76.3
23.3	7.5
23.7	16.7
24.3	49.5
25.2	32.6
25.7	40.5
26.4	11.9
27.2	24.8
27.4	21.3
28.3	13.3
29.2	28
29.7	10.3
30.4	9
30.7	14.9
31.1	13.7

31.6	12.9
32.2	10.9
33.3	15.7
33.9	16.2

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

181.0, 179, 177.2, 174.7, 173.0, 158.2, 150.3, 144.7, 141.6, 139.2, 136.1, 131.7, 118.1, 113.8, 111, 110, 74.6, 73.7, 73.0, 64.6, 55.8, 50.7, 40.5, 38.7, 36.7, 34.9 ppm.

Properties of the L(+) tartrate, recorded for the product of Example 4

Solid State Stability of the L(+) 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 97% initial).

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

Flow Properties of the L(+) Tartrate:

The ratio between the bulk density and the tapped bulk density (Hausner Ratio) of the L(+) 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 L(+) Tartrate

The melting point of the L(+) 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: 182.1°C

T_{onset} of the L(+) Tartrate

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

18
+9

T_{onset} (10°C/minute, closed pan): 187 °C

CLAIMS:

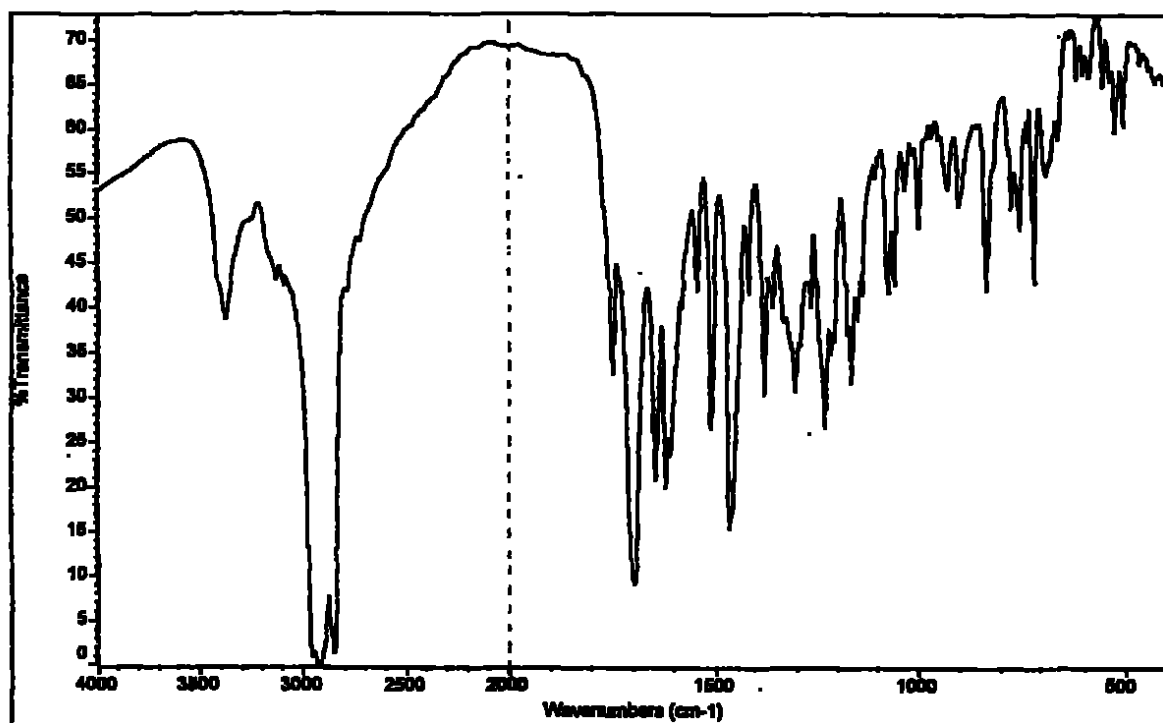
1. A compound 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidine-2,4-dione, L(+) tartrate salt or a solvate thereof.
2. A compound according to claim 1, characterised in that it provides:
 - (i) an infrared spectrum substantially in accordance with Figure 1;
 - (ii) a Raman spectrum substantially 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 L(+) 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 is reacted with a source of L(+) tartrate ion and thereafter, if required, a solvate of the resulting L(+) Tartrate is prepared; and the L(+) Tartrate or a solvate thereof is recovered.

19
20

9. A pharmaceutical composition comprising 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidine-2,4-dione L(+) 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 L(+) 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 L(+) 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.

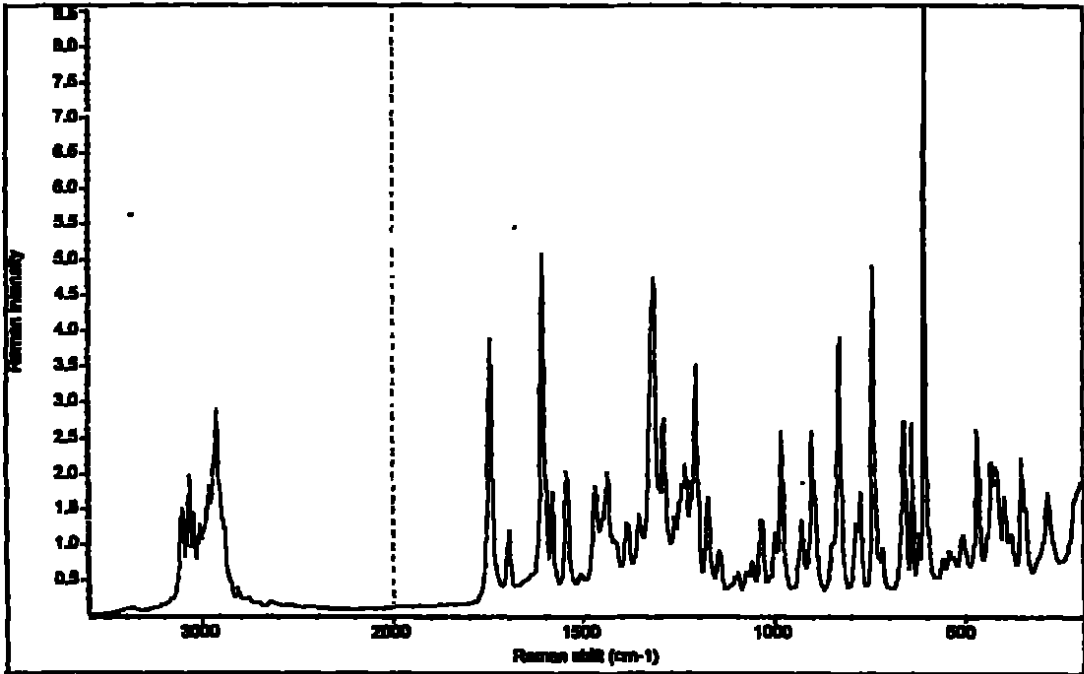
20
21

Figure 1 Infrared spectrum of the L(+)- Tartrate



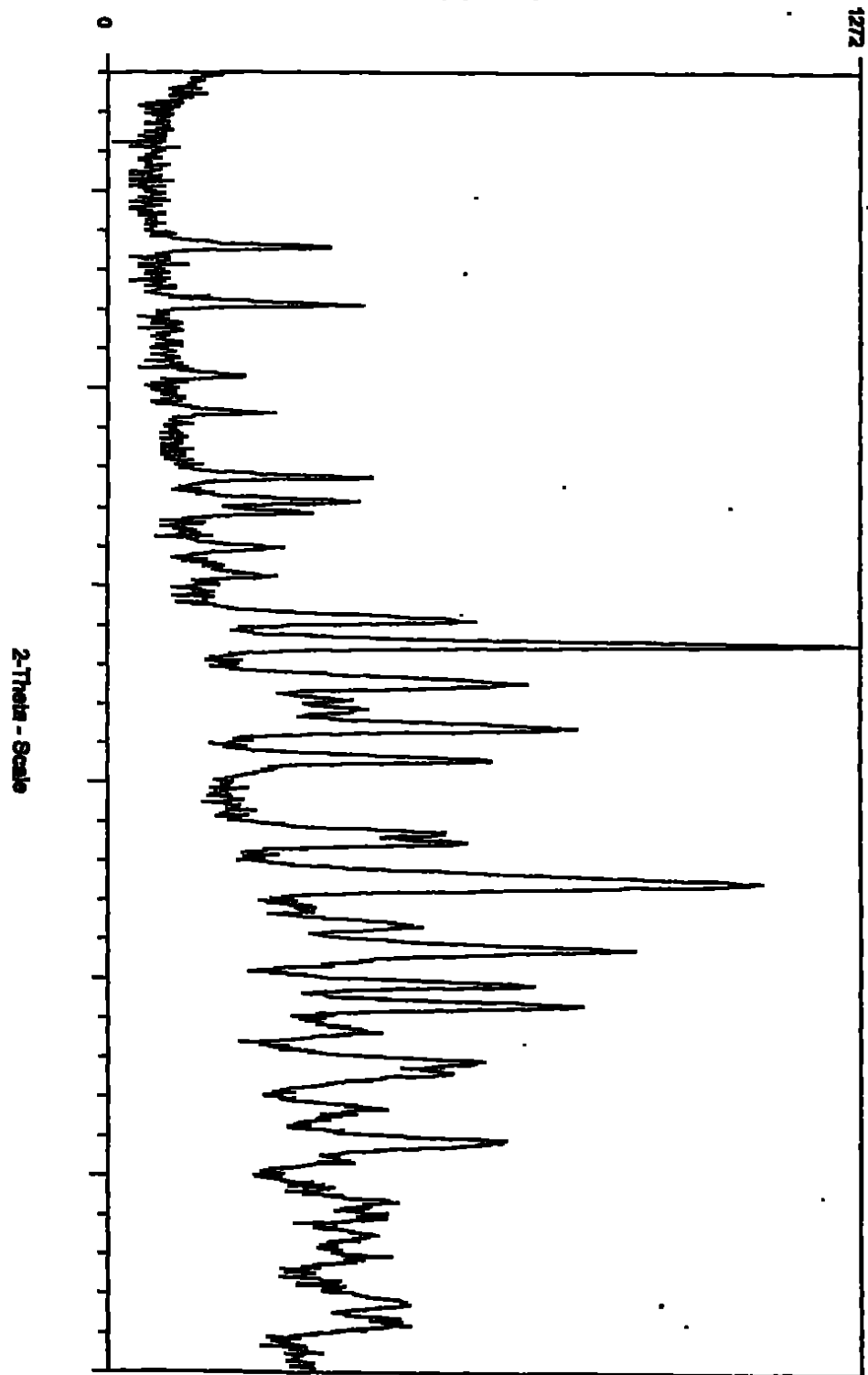
21
22

Figure 2 Raman spectrum of the L(+) Tartrate

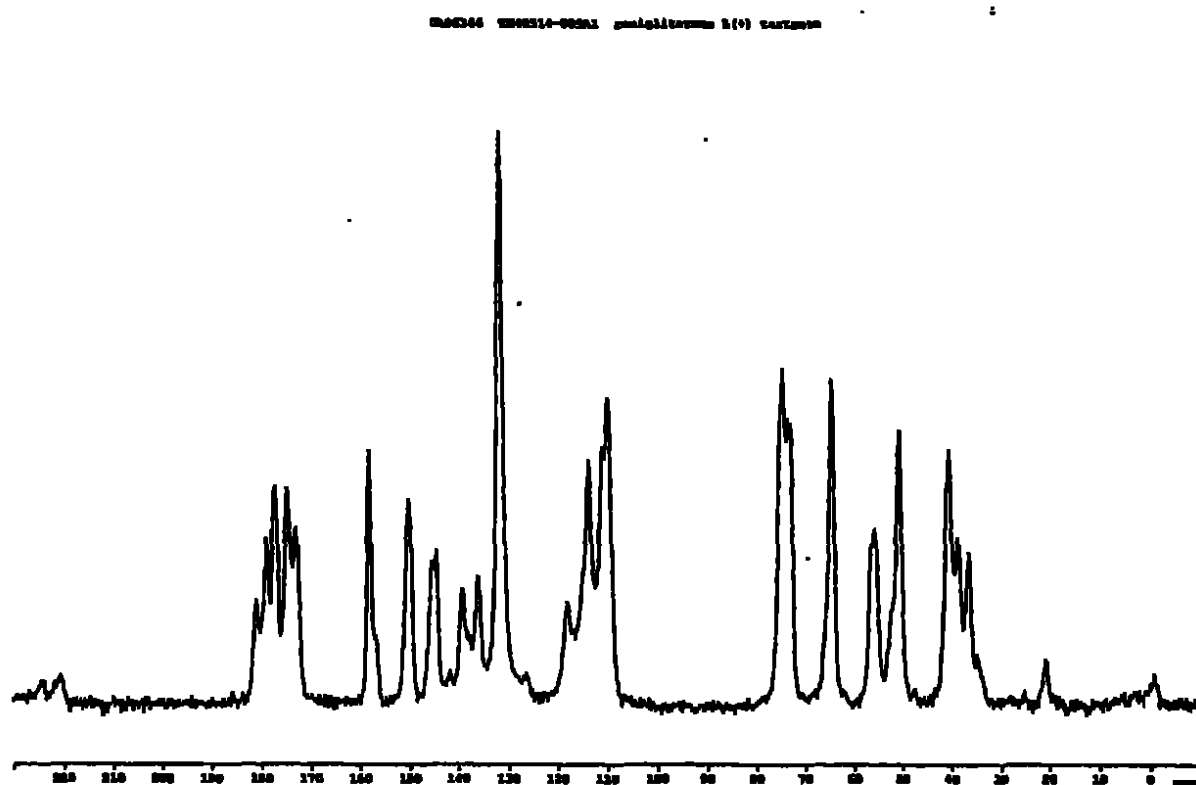


23

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



22

23
24**Figure 4** Solid-State ^{13}C NMR spectrum of the L(+)-Tartrate

FARMACEUTIC N VEDOSO**MEMORIA DESCRIPTIVA**

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

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

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

 Ahora se ha descubierto que el Compuesto (I) forma una novedosa sal de tartrato (en lo sucesivo también referida como el "L(+) Tartrato") que es particularmente estable y por lo tanto, es adecuada para
20 preparación y manejo volumétricos. El L(+) Tartrato también tiene un alto punto de fusión y posee buenas propiedades de flujo volumétrico. Por lo tanto, el L(+) Tartrato es sorprendentemente dócil a procesamiento farmacéutico a gran escala y especialmente a molienda a gran escala.

La novedosa forma se puede preparar a través de un procedimiento eficiente, económico y reproducible particularmente adecuado para preparación a gran escala.

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

En consecuencia, la presente invención provee 5-[4-[2-(N-metil-
N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]tiazolidin-2,4-diona, sal de L(+) tartrato o un
10 solvato del mismo.

De manera conveniente, el L(+) tartrato es una sal de mono-tartrato.

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

En un aspecto favorable, el L(+) tartrato provee un espectro infrarrojo sustancialmente de acuerdo con la figura 1.

En un aspecto favorable, el L(+) tartrato provee un espectro Raman sustancialmente de acuerdo con la figura 2.

20 En un aspecto favorable, el L(+) tartrato provee un patrón de difracción de polvo por rayos X (XRPD) sustancialmente de acuerdo con el cuadro 1 o figura 3.

En un aspecto favorable, el L(+) tartrato provee un espectro de ^{13}C RMN en estado sólido sustancialmente de acuerdo con la figura 4.

En un aspecto favorable, el L(+) tartrato provee un punto de fusión en la escala de 180 a 185°C, tal como 180 a 183°C, por ejemplo
5 182.1°C.

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

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

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

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

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

La presente invención abarca el L(+) Tartrato o solvato del mismo aislado en forma pura o cuando se combina con otros materiales. Por lo tanto, en un aspecto, se provee el L(+) Tartrato o solvato del mismo en
20 forma aislada.

En un aspecto adicional, se provee el L(+) Tartrato o solvato del mismo en una forma purificada.

Incluso en otro aspecto, se provee el L(+) Tartrato o solvato del mismo en forma cristalina.

Además, la invención provee el L(+) 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.

Más aún, la invención también provee el L(+) Tartrato o solvato del mismo en una forma farmacéuticamente aceptable, especialmente en forma volumétrica, dicha forma siendo particularmente capaz de ser molida. Por lo tanto, la invención también provee el L(+) Tartrato o solvato del mismo en una forma molida.

Además, la invención provee el L(+) Tartrato o solvato del mismo en una forma farmacéuticamente aceptable, especialmente en forma volumétrica, dicha forma teniendo buenas propiedades de flujo, especialmente buenas propiedades de flujo volumétrico.

Un solvato adecuado es un hidrato.

La invención también provee un procedimiento para preparar el L(+) Tartrato o un solvato del mismo, caracterizado porque 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]tiazolidin-2,4-diona (Compuesto (I)) o una sal del mismo, de preferencia disperso o disuelto en un solvente adecuado, se hace reaccionar con una fuente de ion de L(+) Tartrato y posteriormente, si se requiere, se prepara un solvato del L(+) Tartrato resultante; y se recupera el L(+) Tartrato o un solvato del mismo.

30

Un solvente de reacción 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, o un hidrocarburo halogenado tal como diclorometano o agua, o un ácido orgánico tal como ácido acético; o una mezcla de los mismos.

Convenientemente, la fuente de ion de L(+) tartrato es ácido L(+) tartárico. El ácido L(+) tartárico de preferencia se añade como un sólido o en 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 ion de L(+) tartrato se provee a través de una sal de base adecuadamente soluble de ácido L(+) tartárico, por ejemplo L(+) tartrato de amonio, o la sal de ácido L(+) tartárico de una amina, por ejemplo etilamina o dietilamina.

La concentración de compuesto (I) de preferencia está en la escala de 2 a 25% peso/volumen, de preferencia en la escala de 5 a 20%. La concentración de soluciones de ácido tartárico de preferencia está en la escala de 5 a 130% peso/volumen.

La reacción normalmente se realiza a temperatura ambiente o a una temperatura elevada, por ejemplo a la temperatura de reflujo del solvente, aunque se puede utilizar cualquier temperatura conveniente que provea el producto requerido.

Los solvatos, tales como hidratos, del L(+) tartrato se preparan de acuerdo con procedimientos convencionales.

La recuperación del compuesto requerido generalmente comprende cristalización a partir de un solvente adecuado, convenientemente el solvente de reacción, normalmente asistido por enfriamiento. Por ejemplo, el L(+) tartrato se puede cristalizar a partir de un alcohol tal como etanol o propan-2-ol o un nitrilo tal como acetonitrilo o una mezcla de los mismos. Se puede obtener un rendimiento mejorado de la sal mediante evaporación de alguna parte o de todo el solvente o mediante cristalización a temperatura elevada seguido de enfriamiento controlado, de preferencia en etapas. Se puede utilizar el control cuidadoso de temperatura de precipitación para mejorar la reproducibilidad de la forma de producto.

La cristalización también se puede iniciar a través de siembra con cristales del L(+) tartrato o un solvato del mismo, pero esto no es esencial.

Cuando la sal de mono tartrato comprende otro ion de salación monovalente tal como un catión de amonio o metal alcalino, dicho ion convenientemente se forma al hacer reaccionar la sal de mono tartrato con una solución del ion de salación monovalente seleccionado, por ejemplo, un ion de amonio o de metal. Alternativamente, el compuesto (I) puede ser tratado con una sal de monotartrato del dicho ion de salación monovalente.

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

El ácido L(+) tartárico es un compuesto comercialmente disponible.

Cuando se utilice en la presente, el término " T_{Inicio} " es generalmente determinado por Calorimetría de Barrido Diferencial y tiene un significado generalmente entendido en la técnica, como se expresa por ejemplo en Pharmaceutical Thermal Analysis, Techniques and Applications", Ford and Timmins, 1989 como "La temperatura que corresponde a la intersección de la línea de base de pretransición con el borde delantero extrapolado de la transición".

Cuando se utiliza en la presente con respecto a ciertos compuestos, el término "buenas propiedades de flujo" está adecuadamente caracterizado porque dicho compuesto tiene una relación Hausner inferior o igual a 1.5, especialmente inferior o igual a 1.25.

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

Cuando se utilice 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.

De preferencia, diabetes mellitus significa diabetes mellitus tipo

II.

Las condiciones asociadas con diabetes incluyen resistencia a la insulina e hiperglucemia y obesidad. Otras condiciones asociadas con diabetes incluyen hipertensión, enfermedad cardiovascular, especialmente

aterosclerosis, ciertos trastornos de la alimentación, en particular la regulación de apetito e ingestión de alimentos en sujetos que sufren de trastornos asociados con baja alimentación, tal como anorexia nerviosa, y trastornos asociados con alimentación excesiva, tales como obesidad y anorexia bulimia.

- 5 Condiciones adicionales asociadas con diabetes incluyen síndrome ovárico policístico y resistencia a la insulina inducida por esteroides.

- Las complicaciones de condiciones asociadas con diabetes mellitus abarcadas en la presente incluyen enfermedad renal, especialmente enfermedad renal asociada con el desarrollo de diabetes tipo II que incluye
- 10 nefropatía diabética, glomerulonefritis, esclerosis glomerular, síndrome nefrótico, nefrosclerosis hipertensiva y enfermedad renal en etapa final.

- Como se mencionó anteriormente, el compuesto de la invención tiene propiedades terapéuticas útiles. Por consiguiente, la presente invención provee el L(+) tartrato o un solvato del mismo para uso como una sustancia
- 15 terapéutica activa.

Particularmente, la presente invención provee el L(+) tartrato o un solvato del mismo para uso en el tratamiento y/o profilaxis de diabetes mellitus, condiciones asociadas con diabetes mellitus y ciertas complicaciones de la misma.

- 20 El L(+) tartrato o un solvato del mismo se puede administrar per se o de preferencia, como una composición farmacéutica que también comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable. Los métodos adecuados para formular el L(+) tartrato o un solvato del mismo, generalmente

son aquellos descritos para el compuesto (I) en las publicaciones antes mencionadas.

Por consiguiente, la presente invención también provee una composición farmacéutica que comprende el L(+) tartrato o un solvato del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable para el mismo.

El L(+) tartrato o un solvato del mismo normalmente es administrado en forma de dosificación unitaria.

El compuesto activo puede ser administrado a través de cualquier vía, pero normalmente a través de las vías orales y parenterales.

10 Para dicho uso, el compuesto normalmente será empleado en forma de una composición farmacéutica en asociación con un vehículo, diluyente y/o excipiente farmacéutico, aunque la forma exacta de la composición dependerá naturalmente del modo de administración.

Las composiciones se preparan mediante combinación y están

15 debidamente adaptadas para administración oral, parenteral o tópica, y como tales pueden estar en forma de tabletas, cápsulas, preparaciones líquidas orales, polvos, gránulos, trociscos, pastillas, polvos reconstituibles, soluciones o suspensiones inyectables y de infusión, supositorios y dispositivos transdérmicos. Se prefieren las composiciones oralmente administrables, en

20 particular composiciones orales moldeadas, debido a que son más convenientes para uso general.

Las tabletas y cápsulas para administración oral normalmente son presentadas en una dosis unitaria, y contienen excipientes

convencionales tales como agentes aglutinantes, llenadores, diluyentes, agentes de formación de tableta, lubricantes, desintegrantes, colorantes, saborizantes, y agentes de humectación. Las tabletas pueden ser revestidas de acuerdo con métodos reconocidos en la técnica.

5 Los llenadores adecuados para uso incluyen celulosa, manitol, lactosa y otros agentes similares. Los desintegrantes adecuados incluyen almidón, polivinilpirrolidona, y derivados de almidón tales como glicolato de almidón de sodio. Los lubricantes adecuados incluyen por ejemplo, estearato de magnesio. Los agentes de humectación adecuados farmacéuticamente
10 aceptables incluyen laurilsulfato de sodio.

 Las composiciones orales sólidas se pueden preparar a través de métodos convencionales de mezcla, llenado, formación de tabletas o similares. Se pueden utilizar operaciones de mezcla repetidas para distribuir el agente activo en todas aquellas composiciones que emplean grandes
15 cantidades de llenadores. Desde luego, dichas operaciones son convencionales en la técnica.

 Las preparaciones líquidas orales pueden estar en forma, por ejemplo, de suspensiones acuosas o aceitosas, soluciones, emulsiones, jarabes, o elixires, o pueden ser presentadas como un producto seco para
20 reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes de 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 emulsionadores, por ejemplo lecitina, monooleato de sorbitan, o acacia; vehículos no acuosos (los cuales pueden incluir aceites comestibles), por ejemplo, aceite de almendra, aceite de coco fraccionado, ésteres grasos 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 dosificación unitarias fluidas que contienen un compuesto de la presente invención y un vehículo estéril. El compuesto, dependiendo del vehículo y la concentración, puede ser ya sea suspendido o disuelto. Las soluciones parenterales normalmente son preparadas mediante disolución del compuesto activo en un vehículo y esterilización por filtro antes de llenar en un frasco adecuado o ampolla y sellado. Ventajosamente, adyuvantes tales como anestésico local, conservadores y agentes reguladores de pH, también se disuelven en el vehículo. Para mejorar la estabilidad, la composición se puede congelar después de llenar el frasco y se puede remover el agua al vacío.

Las suspensiones parenterales se preparan de manera sustancialmente similar, excepto que el compuesto activo se suspende en el vehículo en lugar de ser disuelto y esterilizado mediante exposición a óxido de etileno antes de suspensión en el vehículo estéril. Ventajosamente, se incluye un agente tensioactivo o agente de humectación en la composición para facilitar la distribución uniforme del compuesto activo.

Como es de práctica común, las composiciones normalmente estarán acompañadas por instrucciones escritas o impresas para uso en el tratamiento médico referido.

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

La presente invención provee además un método para el
tratamiento y/o profilaxis de diabetes mellitus, condiciones asociadas con
10 diabetes mellitus y ciertas complicaciones de la misma, en un mamífero humano o no humano que comprende administrar una cantidad efectiva, no tóxica, de L(+) Tartrato o un solvato del mismo a un mamífero humano o no humano en necesidad del mismo.

De manera conveniente, el ingrediente activo puede ser
15 administrado como una composición farmacéutica antes definida, y esto forma un aspecto particular de la presente invención.

En un aspecto adicional, la presente invención provee el uso de
L(+) Tartrato o un solvato del mismo para la elaboración de un medicamento
para el tratamiento y/o profilaxis de diabetes mellitus, condiciones asociadas
20 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 L(+) Tartrato o un solvato del mismo se puede tomar en cantidades a manera de

proveer el compuesto (I) en dosis adecuadas, tales como aquellas descritas en EP 0,306,228, WO94/05659 o WO98/55122.

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

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

EJEMPLOS

10 **EJEMPLO 1**

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

Una mezcla de 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]tiazolidin-2,4-diona (3.82g) y etanol desnaturalizado (120 ml) se agitó y calentó a reflujo para dar una solución clara. La solución se enfrió a 70°C y se añadió ácido L-(+)-tartárico (1.6 g). Después de calentar a reflujo durante 10 minutos, la mezcla se enfrió a 21°C durante un periodo de aproximadamente 1 hora. El producto se recolectó mediante filtración y se

15

20 secó al vacío a 21°C durante 3 horas para dar L-(+)-tartrato de 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]tiazolidin-2,4-diona (4.93 g) como un sólido cristalino blanco.

EJEMPLO 2**L-(+)-tartrato 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 (2.0 g), ácido L-(+)- tartárico (0.84 g), acetona (90 ml) y agua desionizada (5 ml) se agitó y calentó a reflujo para dar una solución clara. Luego la mezcla de reacción se enfrió a 21°C y el

10 solvente se evaporó bajo presión reducida. Se añadió tolueno (100 ml) y la mezcla se agitó y el solvente se evaporó bajo presión reducida. Se añadieron al residuo etanol desnaturalizado (20 ml) y acetonitrilo (20 ml) y la mezcla se agitó y templó a 60°C y luego se enfrió a 21°C. El producto se recolectó mediante filtración y se secó al vacío para dar L-(+)-tartrato de 5-[4-[2-(N-

15 metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]tiazolidin-2,4-diona como un sólido cristalino blanco.

¹H RMN (d⁶ – DMSO): consistente con el L-(+)-tartrato.

EJEMPLO 3**L-(+)-tartrato 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 (5.0 g) y propan-2-ol (100 ml) se agitó y se calentó a reflujo durante 10 minutos, punto en el cual se observó una solución clara. Se añadió a la mezcla de reacción una solución de ácido L-(+) tartárico (2.1 g) en propan-2-ol (30 ml), a 60-70°C, se agitó y calentó a 10 reflujo durante 5 minutos. La mezcla se enfrió a 21°C durante un periodo de 90 minutos. El producto se recolectó mediante filtración, se lavó con propan-2-ol (50 ml) y se secó al vacío para proveer L-(+)-tartrato de 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]tiazolidin-2,4-diona como un sólido cristalino blanco (6.7 g).

15

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

20 Una solución de ácido L-(+)-tartárico (8.4 g) en propan-2-ol (70 ml) se añadió a una suspensión agitada de 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]tiazolidin-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 observó una

solución clara, luego se enfrió a 21°C. El sólido blanco se recolectó mediante filtración, se lavó con propan-2-ol (100 ml), luego se secó al vacío durante 2 horas a 21°C para proveer L-(+)-tartrato de 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]tiazolidin-2,4-diona (27.0 g, 95%) como un sólido
5 cristalino blanco.

Datos característicos registrados para el producto del ejemplo 2

El espectro de absorción infrarroja de una dispersión de aceite mineral del producto se obtuvo utilizando un espectrómetro Nicolet 710 FT-IR
10 a una resolución de 2 cm⁻¹, (figura 1). Los datos se digitalizaron a intervalos de 1 cm⁻¹. Se observaron bandas en:

3384, 1751, 1699, 1646, 1621, 1544, 1512, 1465, 1415, 1377, 1357, 1304, 1267, 1233, 1168, 1076, 1059, 1032, 998, 927, 901, 835, 773, 752, 716, 688, 618, 589, 556, 527, 506 cm⁻¹.

15 El espectro infrarrojo del producto sólido se registró utilizando espectrómetro Perkin-Elmer Spectrum One FT-IR equipado con un accesorio de ATR universal. Se observaron bandas en:

3385, 3133, 2935, 2786, 1750, 1692, 1645, 1619, 1609, 1544, 1510, 1466, 1415, 1384, 1357, 1303, 1267, 1232, 1210, 1167, 1153, 1141,
20 1074, 1058, 1032, 998, 926, 898, 830, 750, 714, 685, 658 cm⁻¹.

El espectro Raman del producto (figura 2) se registró con la muestra en un tubo de RMN utilizando un espectrómetro Nicolet 960 E.S.P. FT-Raman, a una resolución de 4 cm⁻¹ con excitación de un láser Nd:V04

(1064 nm) con una salida de potencia de 400 mW. Se observaron bandas en: 3101, 3065, 3042, 2920, 1747, 1699, 1610, 1584, 1545, 1471, 1439, 1389, 1357, 1319, 1293, 1235, 1207, 1176, 1146, 1035, 982, 930, 901, 828, 773, 741, 659, 637, 620, 604, 506, 468, 431, 397, 348, 281, 99 cm⁻¹.

- 5 El patrón de difracción de polvo por rayos X del producto (figura 3) se registró utilizando las siguientes condiciones de adquisición: ánodo de tubo: Cu, tensión generadora; 40 kV, corriente generadora: 40mA, ángulo de partida: 2.0 °2θ, ángulo de término: 35.0 °2θ, tamaño de etapa: 0.02 °2θ, tiempo por etapa: 2.5 segundos. Los ángulos de XRPD característicos e
- 10 intensidades relativas están registrados en el cuadro 1.

4341

CUADRO 1

5	Angulo	Intensidad Rel.
	20°	%
	6.4	8.8
	7.8	11.6
	9.7	3.3
	10.6	5
	12.2	12.5
	12.8	11.3
	13.1	7.4
	14.0	5.5
10	14.7	5
	15.9	24.4
	16.5	100
	17.5	31.5
	17.9	10.6
	18.2	11.9
	18.6	39.7
	19.4	26.4
	21.3	20.4
	21.6	23.2
15	22.6	76.3
	23.3	7.5
	23.7	16.7
	24.3	49.5
	25.2	32.6
	25.7	40.5
	26.4	11.9
	27.2	24.8
	27.4	21.3
	28.3	13.3
20	29.2	28
	29.7	10.3
	30.4	9
	30.7	14.9
	31.1	13.7
	31.6	12.9
	32.2	10.9
	33.3	15.7
	33.9	16.2

El espectro de RMN en estado sólido del producto (figura 4) se registró en un instrumento Bruker AMX360 operando a 90.55 MHz: El sólido se empacó en un rotor de MAS de zirconia de 4 mm equipado con una tapa Kel-F y giro de rotor a aproximadamente 10 kHz. El espectro de ^{13}C MAS se adquirió mediante polarización cruzada de protones acoplados Hartmann-Hahn (tiempo de contacto de CP 3 ms, tiempo de repetición 15 s) y los protones se desacoplaron durante adquisición utilizando una secuencia compuesta de fase modulada de dos impulsos (TPPM). Los cambios químicos se refirieron externamente a la señal de carboxilato de glicina a 176.4 ppm con relación a TMS y se observaron en:

181.0, 179, 177.2, 174.7, 173.0, 158.2, 150.3, 144.7, 141.6, 139.2, 136.1, 131.7, 118.1, 113.8, 111, 110, 74.6, 73.7, 73.0, 64.6, 55.8, 50.7, 40.5, 38.7, 36.7, 34.9 ppm.

15

Propiedades del L(+) tartrato, registradas para el producto del ejemplo 4

Estabilidad en estado sólido del L(+) Tartrato

La estabilidad en estado sólido de la sustancia de fármaco se determinó al almacenar aproximadamente 1.0 g del material en una botella de vidrio a i) 40°C/75°C de Humedad Relativa (RH), exposición abierta, durante 1 mes y b) a 50°C, cerrada, durante 1 mes. El material se analizó mediante CLAR para contenido final y productos de degradación en ambos casos.

20

a) 40°C/75% RH: No se observó degradación importante (análisis de CLAR 97% inicial).

b) 50°C: No se observó degradación importante (análisis de CLAR 98% inicial).

5

Propiedades de flujo del L(+) Tartrato:

La relación entre la densidad volumétrica y la densidad volumétrica derivada (Relación Hausner) del L(+) Tartrato se determinó utilizando métodos estándares ("Pharmaceutics - The Science of Dosage Form Design", editor M.

10 Aulton, 1988, publicado por: Churchill Livingstone).

Relación Hausner: 1.2

Punto de fusión del L(+) Tartrato

El punto de fusión del L(+) Tartrato se determinó de acuerdo con
15 el método descrito en la Farmacopea de E.U.A., USP 23, 1995, <741> "Melting range or temperature, Procedure for Class Ia", utilizando un instrumento de punto de fusión Buchi 545.

Punto de fusión: 182.1°C.

20

T_{inicio} del L(+) Tartrato

El T_{inicio} de la sustancia de fármaco se determinó a través de Calorimetría de Barrido Diferencial utilizando un aparato Perkin-Elmer DSC7.

T_{inicio} (10°C/minuto, bandeja cerrada): 187°C.

NOVEDAD DE LA INVENCION**REIVINDICACIONES**

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

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

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

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

5.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en una forma de dosificación sólida.

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

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

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

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

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

11.- El uso de L(+)-tartrato de 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]tiazolidin-2,4-diona o un solvato del mismo, para la elaboración 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 INVENCIÓN

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

10

15

20

MC/aom*igp*yac*mmf*flu*agt*

P03/120F

PATENT C OPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:

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

GlaxoSmithKline
Corporate IP

17 JUN 2002

Received NPS

NOTIFICATION OF TRANSMISSION 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/P32631

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/GB 01/03506

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.

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.

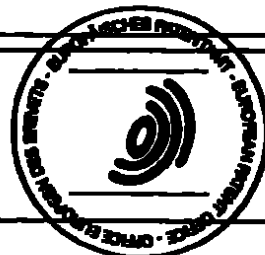
Name and mailing address of the IPEA/



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 eprnu d
Fax: (+49-89) 2399-4465

Authorized officer

VEIEZ M
Tel. (+49-89) 2399 2828



PATENT COOPERATION TREATY

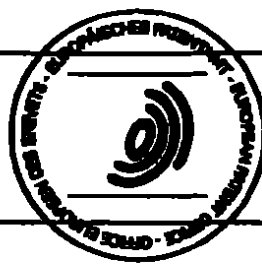
PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference KR/P32631	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/GB 01/ 03506	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 <u>2</u> 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)

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No PCT/GB 01/03506

53

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).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. # Application No
PCT/GB 01/03506

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 SHERMO) 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.
- *A* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

11 October 2001

Date of mailing of the international search report

22/10/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5618 Patentium 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 apo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Steendijk, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Intern... Application No

PCT/GB 01/03506

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

52
56

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:



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 03000100 00000000

Folios: 57

Fecha (MM): 2003-02-04 17:09:37

Fecha: Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE HACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES



2020
Bogotá, D.C.,

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

Oficio N° 07734

ASUNTO:	Radicación N°	03-8180
	Solicitud internacional	PCT/GB01/03508
	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.

19 SET. 2003

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