



3 008182 00

PETITORIO

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 03000102 00000000

Folios: 48

Fecha (NPI): 2003-02-04 17:12:07

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

licación

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1

SOLICITUD DE :

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☐

Capítulo I.

☒

Capítulo II.

2

SOLICITANTE

(71)

Nombre: SMITHKLINE BEECHAM P.L.C.

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

Nacionalidad o Domicilio: Britanica

Lugar de Constitución: Reino Unido

Teléfono:

Fax:

E-Mail

IDENTIFICACION

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: Avda 82 No. 10-62 Piso 6

Teléfono: 634-1500

Fax: 376-2211

E-Mail: patents.bogota@bakernet.com

IDENTIFICACION

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número 79.782.747 Bú TP 74.295

4

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: ANDREW SIMON CRAIG; TIM CHIEN TING HO.

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

Nacionalidad o Domicilio: BRITANICA

5 PCT (85)

Solicitud Internacional No. PCT/GB01/03511

Fecha Agosto 3, 2001

Publicación Internacional No. WO 02/12232

Fecha Febrero 14, 2002

6

Título (54) FARMACEUTICO NOVEDOSO

NUEVO TITULO: Sal de Tartrato de derivados de Tiazolidindiona

7

Clasificación Internacional (51)

C07D417/12, A61K31/44

8

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

GB

(32) Fecha

Agosto 4, 2000

(31) Número de Solicitud

0019224.5

9

Comprobante de pago No. 67248;3089,57854

Fecha 23-10-01; 23-01-01; 13-08-00

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

10

ANEXOS

2

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

11

FIGURA CARACTERISTICA

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA: 

C.C. 79.782.747 de Btá T.P. 74295

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 01 - 67,249
 FECHA : OCTUBRE 23 DE 2001

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO Folios: 48
 Radicacion : 83008102 00000000
 Fecha (AMH): 2003-02-04 17:12:07
 Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
 Dependencia: 2829 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

***** 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

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

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO

Radicacion : 03000102 00000000 Folios: 40

Fecha (UMB): 2003-02-04 17:12:07

Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176039-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 3,089
FECHA : ENERO 23 DE 2001

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	CARNO	SUCURSAL	CUENTA	No. PAGO	VR. PAGO
INDUSTRIAS ALIMENTICIAS	NCONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00110-6	827000	528,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. HISTORICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-04 PRESENTACION DE OBSERVACIONES	12 MARCAS Y LEHAS COMERCIALES	176,000.00
	TOTAL :	176,000.00

500: CIENTO SETENTA Y SEIS 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

RC 16 3

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

NIT : 800176989-2 Radicacion : 83000162 00000000 Folios: 48
Fecha (AMB): 2000-02-04 17:12:07
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE INCI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 57,854
FECHA : SEPTIEMBRE 13 DE 2000

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	MJ. PAGO	Vr. PAGO
JORGE LUIS GOMEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BUCOTA	050-00110-6	2985636	21,460,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. CONTABILITICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-04 PRESENTACION DE OBSERVACIONES	12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	176,000.00
	TOTAL :	\$ 176,000.00

SON: CIENTO SETENTA Y SEIS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____



RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador: 334 12 21
Fax: 281 31 25
e-mail: info@sic.gov.co
Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia

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

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

CERTIFICADO DE NOTARIO PUBLICO DE DE PINNA:

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

Notario Público de Londres, Inglaterra -

Sello en alto relieve del Notario De Pinna.

Al reverso:

APOSTILLA

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

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

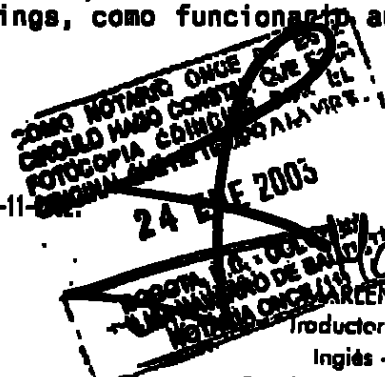
CERTIFICADO

5. En Londres
 6. El 18 de octubre de 2002.
 7. Por el Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la Mancomunidad.
 8. Bajo el No. G042110
 9. Sello de la oficina de Asuntos exteriores y de la Mancomunidad.
 10. Firma ilegible de J. Ireland- Por el Secretario de Estado
- Si se usa este documento en un país no miembro de la Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961, debe pasar por la sección consular de la misión que representa ese país.

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

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

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



Marlén Neira C.
 Traductor e Intérprete Oficial
 Inglés - Español - Inglés
 Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987

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

CERTIFICO:

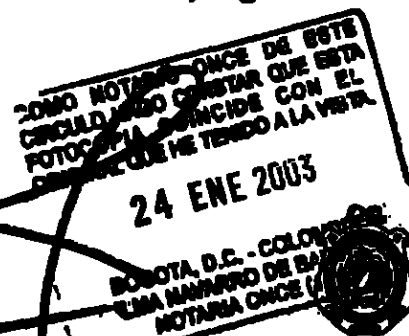
QUE el Poder que se adjunta fue firmado en nombre y representación de la Sociedad inglesa denominada "SMITHKLINE BEECHAM p.l.c.", Sociedad legalmente constituida y existente de acuerdo con las leyes de Inglaterra, e inscrita en la Oficina de Registro de Sociedades bajo el número 2337959, con domicilio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

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

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

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


JAMES KERR MILLIGAN
Notario Público de Londres, Inglaterra



SCRIVENER
NOTARIES

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

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

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

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

5. **at London/à Londres**

6. the/le 18 October 2002

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

8. Number/ous No **G042110**

9. Stamp:
timbre:

10. Signature: J. Ireland



24 EN 20

ALGO ROTANDO EN LA CUBA
CAROL HAD COMPLETADO CON EL
FOTOCOPIA QUINCE CON EL
GENERAL QUE HE HECHO LA VISITA

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. 110-82, 8TH FLOOR
BOGOTA, D.C. COLOMBIA
TELEPHONE (57-1) 634-1500
FACSIMILE (57-1) 376-2211
NIT 860.068.640-3
OFFICE: BOGOTA@BAKERNET.COM
WWW.BAKERNET.COM

POWER OF ATTORNEY

The undersigned.

SmithKline Beecham p.Lc.

located in

980 Great West Road
Brentford
Middlesex TW8 9GS
United Kingdom

declares that it hereby grants to

CARLOS REINALDO OLARTE ANDIÖR

ALVARO CORREA ORDOÑEZ

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

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

to which 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 16 day of OCT (month)

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 YIO

ALVARO CORREA ORDOÑEZ

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

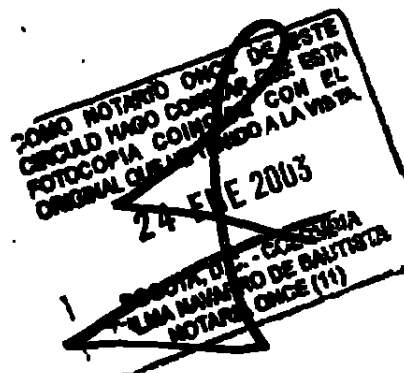
Patentes de Invención, Patentes de Modelo de Utilidad, Registro de Diseños Industriales, fusiones, cambios de nombre, cesiones, presentación y trámite de oposiciones, cambios de dirección.

a cuyo efecto los faculta para dar ante dichas autoridades, todos los pasos necesarios al objeto indicado, elevar solicitudes, formular descripciones, protestas, declaraciones, apelaciones y reclamos, oblar imposts, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, deslitr 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 OCT

2002



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

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
14 February 2002 (14.02.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/12232 A1(51) International Patent Classification: C07D 417/12,
A61K 31/44, A61P 3/08(74) Agent: RUTTER, Keith; Corporate Intellectual Property,
SmithKline Beecham, Two New Horizons Court, Brent-
ford, Middlesex TW8 9EP (GB).

(21) International Application Number: PCT/GB01/03511

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

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0019224.5 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).(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, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KR, KG, KP, 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).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): CRAIG, Andrew,
Simon [GB/GB]; GlaxoSmithKline Pharmaceuticals, Old
Powder Mills, Near Leigh, Tonbridge, Kent TN11 9AN
(GB). HO, Tim, Chien, Thag [GB/GB]; GlaxoSmithK-
line Pharmaceuticals, Old Powder Mills, Near Leigh, Ton-
bridge, Kent TN11 9AN (GB).

Published:

— with international search report

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

WO 02/12232 A1

(54) Title: TARTRATE SALT OF THIAZOLIDINEDIONE DERIVATIVE

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

TARTRATE SALT 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 "DL-Tartrate"). Surprisingly, the crystalline structure of the DL-Tartrate is distinct from that of either the D-tartrate or the L-tartrate salts or solid mixtures of the D-and L-tartrate salts.

The novel DL-Tartrate is a stable, high melting crystalline material hence is suitable for bulk preparation and handling. The DL-Tartrate is amenable to large scale pharmaceutical processing, especially in manufacturing processes which require or generate heat, for example milling, fluid bed drying, spray drying, hot melt processing and sterilisation by autoclaving. The DL-Tartrate can also be prepared by an efficient, economic and reproducible process particularly suited to large-scale preparation.

The novel DL-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, DL-Tartrate salt or a solvate thereof.

Suitably, the DL-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 DL-Tartrate provides an infrared spectrum substantially in accordance with Figure 1.

In one favoured aspect, the DL-Tartrate provides a Raman spectrum substantially in accordance with Figure 2.

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

13 10

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

In one favoured aspect, the DL- Tartrate provides a melting point in the range of from 190 to 195°C, such as 190 to 193 °C, for example 191.7 °C

In a preferred aspect, the invention provides 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidine-2,4-dione, DL-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 DL-Tartrate or solvate thereof isolated in pure form or when admixed with other materials. Thus in one aspect there is provided the DL-Tartrate or solvate thereof in isolated form.

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

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

Also, the invention provides the DL-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 DL-Tartrate or solvate thereof in a pharmaceutically acceptable form, especially in bulk form, such form being particularly capable of pharmaceutical processing, especially in manufacturing processes which require or generate heat, for example milling; for example heat-drying especially fluid-bed drying or a spray drying; for example hot melt processing; for example heat-sterilisation such as autoclaving.

Furthermore, the invention provides the DL-Tartrate or solvate thereof in a pharmaceutically acceptable form, especially in bulk form and especially in form having been processed in a manufacturing process requiring or generating heat, for example in a milled form; for example in heat-dried form, especially a fluid-bed dried form or a spray dried form; for example in a form having being hot melt processed; for example in a form having being heat-sterilised by such as autoclaving.

A suitable solvate is a hydrate.

The invention also provides a process for preparing the DL-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 DL tartrate ion and thereafter, if required, a solvate of the resulting DL-Tartrate is prepared; and the DL-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 such as dichloromethane or water, or an organic acid such as acetic acid; or a mixture thereof.

Conveniently, the source of DL-tartrate ion is DL-tartaric acid. The DL-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 DL-tartrate ion is provided by a suitably soluble base salt of tartaric acid for example ammonium tartrate, or the 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 range of 4 to 40% 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 DL-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 DL- tartrate may be crystallised from an alcohol such as ethanol or a ketone such as acetone or water 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, optionally in stages. Careful control of precipitation temperature may be used to improve the reproducibility product form.

Crystallisation can also be initiated by seeding with crystals of the DL-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.

DL 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 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 DL-Tartrate or a solvate thereof for use as an active therapeutic substance.

More particularly, the present invention provides the DL-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 DL-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 DL-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 DL-Tartrate or a solvate thereof and a pharmaceutically acceptable carrier therefor.

The DL-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 glycolate. 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

15-12

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 DL-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 DL-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 DL-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.

1613

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

A mixture of 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidine-2,4-dione (10 g) and ethanol (300 ml) was stirred and heated to reflux to give a clear solution. A hot solution of DL-tartaric acid (4.2 g) in ethanol (80 ml) (prepared by heating to reflux for 15 minutes) was added. The solution was stirred at reflux until crystallisation was observed and the mixture was then cooled to 21°C and stirred at this temperature for 2.5 hours. The product was collected by filtration, washed with ethanol (100 ml) and dried under vacuum over phosphorus pentoxide for 4 hours to provide 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy] benzyl]thiazolidine-2,4-dione DL-tartrate (14.2 g) as a white crystalline solid.

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

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

A mixture of 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidine-2,4-dione (3.0 g) and acetone (50 ml) was heated at reflux with stirring for 50 minutes. To this was added a hot clear solution of DL-tartaric acid (1.27 g) in water (6.0 ml). The reaction mixture was heated at reflux for 5 minutes, then cooled to 21°C. The white solid was collected by filtration, washed with acetone (50 ml) then dried under reduced pressure for 1.8 hours at 21°C to afford 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidine-2,4-dione DL-tartrate (4.0 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: 3451, 1751, 1696, 1639, 1630, 1610, 1539, 1513, 1461, 1414, 1378, 1352, 1287, 1269, 1234, 1208, 1175, 1155, 1133, 1076, 1058, 1000, 922, 902, 839, 750, 713, 673, 600, 525, 508 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: 3457, 3070, 2785, 1750, 1694, 1639, 1628, 1610, 1543, 1512, 1462, 1414, 1352, 1314, 1287, 1270, 1233, 1208, 1185, 1175, 1153, 1132, 1075, 1057, 1039, 1001, 983, 922, 902, 838, 827, 775, 749, 712, 668 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:VO4 laser (1064 nm) with a power output of 400mW. Bands were observed at: 3103, 3046, 2956, 2924, 2901, 2859, 1749, 1712, 1610, 1584, 1545, 1463, 1444, 1384, 1353, 1333, 1316, 1292, 1240, 1208 1185, 1174, 1152, 1112, 1095, 1039, 984, 922, 902, 828, 778, 742, 667, 637, 622, 601, 540, 471, 422, 401, 347, 282, 108 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: $2.0^\circ 2\theta$, End angle: $35.0^\circ 2\theta$, Step size: $0.02^\circ 2\theta$, Time per step: 2.5 seconds. Characteristic XRPD angles and relative intensities are recorded in Table 1.

Table 1

Angle 2-Theta °	Rel. Intensity %
8.4	15.3
8.3	1.7
10.4	3.2
12.4	5
12.7	4.9
13.4	27.8
14.0	18.9
14.4	8.3
15.2	8.5
16.1	10.1
16.6	13.2
17.1	23.6
17.8	100
18.4	10
18.6	24.3
19.6	5
20.0	28.8
20.3	12.3
20.9	22.7
21.8	26.2
22.1	41.8
22.9	17.2
23.5	14.3
23.8	34.4

1714

24.0	22.3
24.4	15.4
24.9	39.6
25.6	14.5
25.9	16.8
26.7	24.5
26.9	26.3
27.7	12.2
27.9	10.6
28.8	33.8
29.1	12.7
30.0	11.9
30.6	17.4
31.5	9.3
32.0	7.3
32.5	6.1
33.4	7.4
34.2	8.7
34.6	10

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: 177.9, 176.7, 174.6, 169.9, 156.3, 147.9, 137.5, 132.5, 126.3, 117.1, 116.1, 112.6, 111.1, 109.8, 107.2, 74.2, 72.3, 65.9, 55.7, 49.5, 40.2, 38.3, 35.1 ppm.

Properties of the DL-Tartrate, recorded for the product of Example 1

Solid State Stability of the DL-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 99% initial).

Melting Point of the DL-Tartrate

The melting point of the DL-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: 191.7°C

Tonset of the DL-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): 202 °C

Solubility of the DL-Tartrate

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

Solubility: 1mg/ml.

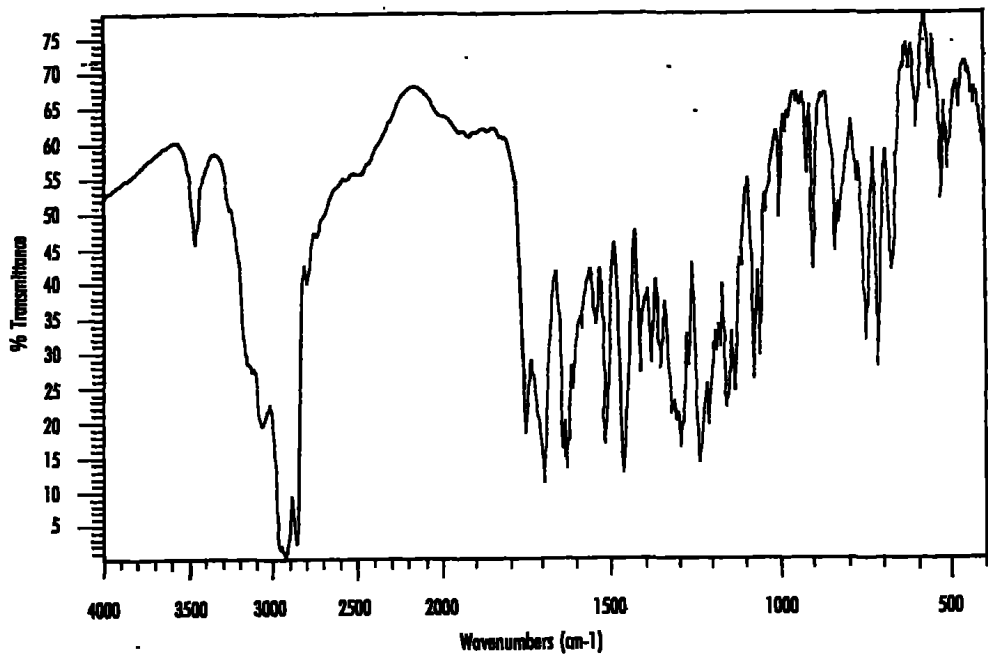
18-15

CLAIMS:

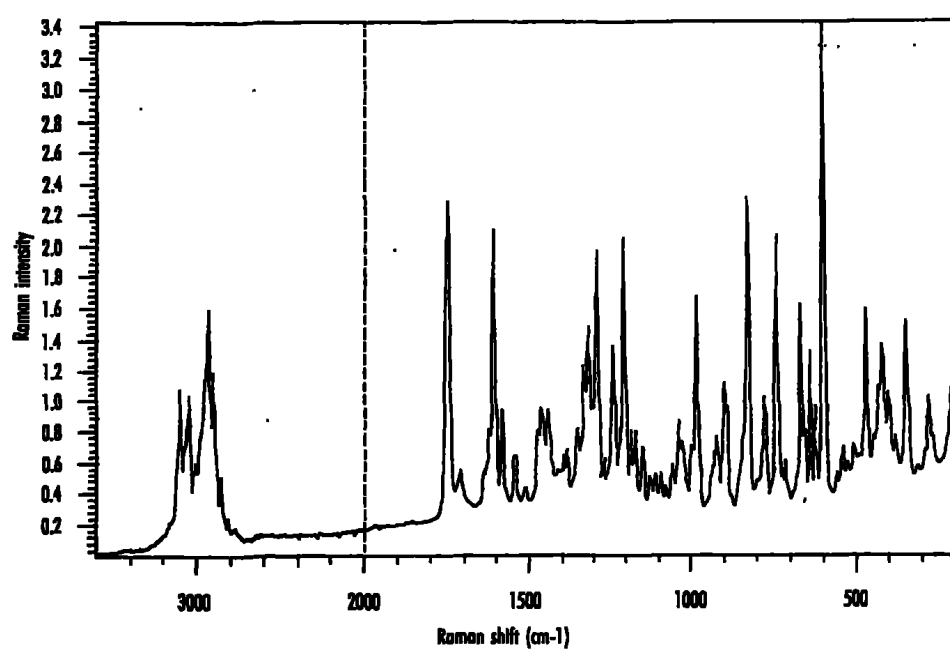
1. A compound 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidine-2,4-dione, DL-Tartrate salt or a solvate thereof.
2. A compound according to claim 1, characterised in that it provides:
 - (i) an infrared spectrum substantially in accordance with Figure 1;
 - (ii) a Raman spectrum substantially 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 form being capable of pharmaceutical processing in a manufacturing process that requires or generates heat, for example milling; for example heat-drying especially fluid-bed drying or a spray drying; for example hot melt processing; for example heat-sterilisation such as autoclaving.
7. A compound according to any one of claims 1 to 3, in a form having been processed in a manufacturing process requiring or generating heat, for example in a milled form; for example in heat-dried form, especially a fluid-bed dried form or a spray dried form; for example in a form having being hot melt processed; for example in a form having being heat-sterilised by such as autoclaving.

8. A compound according to any one of claims 1 to 3, in a pharmaceutically acceptable form having good flow properties.
9. A process for preparing the DL-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 DL tartrate ion and thereafter, if required, a solvate of the resulting DL-Tartrate is prepared; and the DL-Tartrate or a solvate thereof is recovered.
10. A pharmaceutical composition comprising 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidine-2,4-dione DL- tartrate or a solvate thereof and a pharmaceutically acceptable carrier therefor.
11. A compound 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidine-2,4-dione DL- tartrate or a solvate thereof for use as an active therapeutic substance.
12. A use of 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidine-2,4-dione DL- 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.

Fig. 1 Infrared spectrum of the DL-Tartrate



2/4

Fig. 2 Raman spectrum of the DL-Tartrate

17

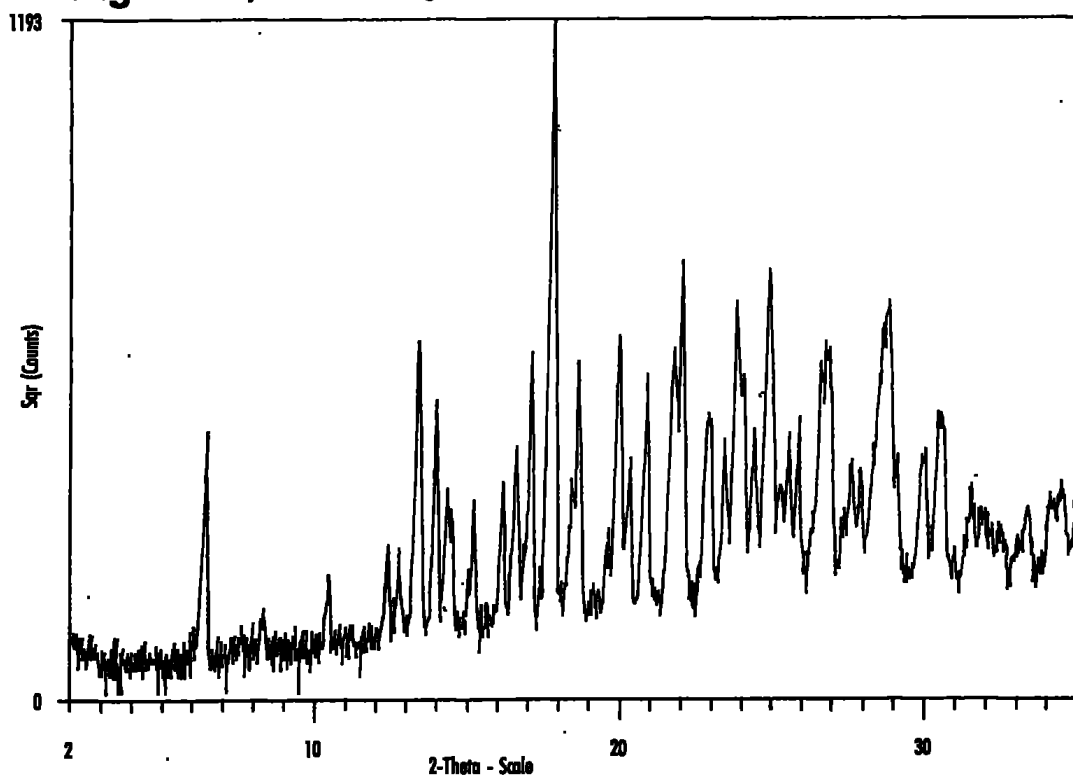
WO 02/12232

PCT/GB01/03511

3/4

20

Fig. 3 X-Ray Powder Diffractogram of the DL-Tartrate



SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

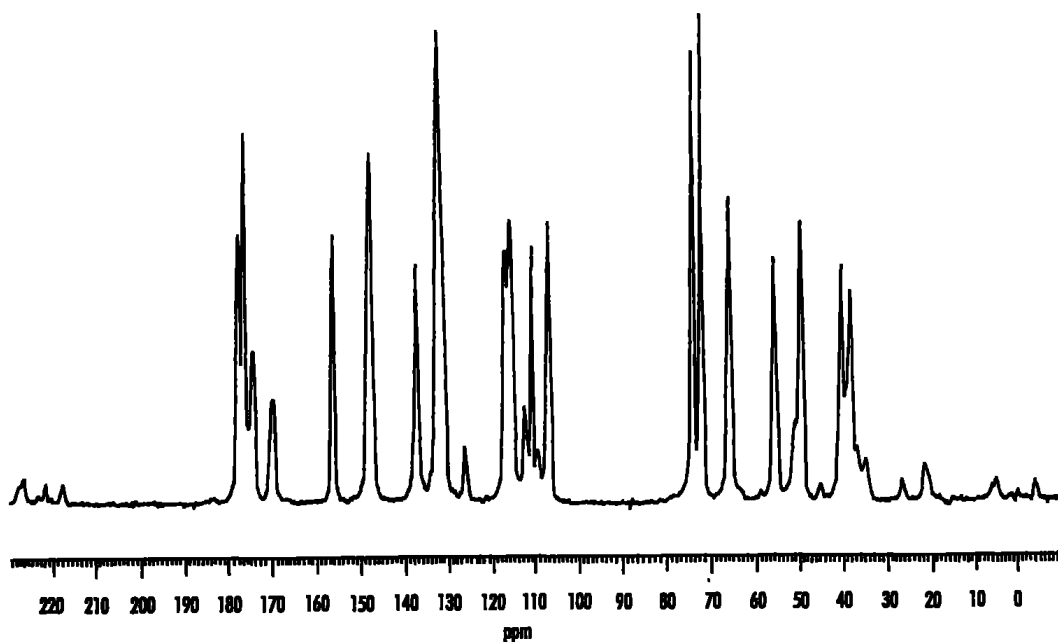
Fig. 4 Solid State ^{13}C NMR spectrum of the DL-Tartrate

0A06367 TH48514-142b1 Rosiglitazone DL-tartrate

4/4

PCT/GB01/05311

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)



18
15
22**FARMACEUTIC N VEDOS****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 sal de tartrato novedosa (de aquí en adelante también mencionada como "DL-tartrato"). De manera sorprendente, la estructura cristalina del DL-Tartrato es
20 diferente a la de las sales de D-Tartrato o L-Tartrato o mezclas sólidas de sales de D- y L-tartrato.

 El DL-Tartrato novedoso es un material cristalino de gran temperatura de fusión, estable, en consecuencia es adecuado para

preparación y manejo volumétrico. El DL-Tartrato es dócil a procesamiento farmacéutico a gran escala, especialmente en procedimientos de fabricación que requieren o generan calor, por ejemplo, molienda, secado de lecho fluidizado, secado por aspersion, procedimiento de fusión en caliente y esterilización por autoclave. El "DL-tartrato también puede prepararse mediante procedimientos, eficientes, económicos y reproducibles particularmente adecuados para la preparación a gran escala.

El DL-Tartrato novedoso también tiene propiedades farmacéuticas 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 DL-Tartrato o un solvato del mismo.

De manera conveniente, el DL-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 alcalino.

En un aspecto favorable, el DL-Tartrato provee un espectro infrarrojo sustancialmente de acuerdo con la figura 1.

En un aspecto favorable, el DL-Tartrato provee un espectro Raman sustancialmente de acuerdo con la figura 2.

En un aspecto favorable, el DL-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 DL-Tartrato provee un espectro de ¹³C RMN en estado sólido sustancialmente de acuerdo con la figura 4.

En un aspecto favorable, el DL-Tartrato provee un punto de fusión en la escala de 190 a 195°C, tal como 190 a 193°C, por ejemplo 191.7°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 DL-Tartrato, caracterizado porque provee:

(i) un espectro infrarrojo sustancialmente de conformidad con la 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

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

La presente invención abarca el DL-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 DL-Tartrato o solvato del mismo en forma aislada.

En un aspecto adicional, se provee el DL-Tartrato o solvato del mismo en una forma purificada.

Incluso en otro aspecto, se provee el DL-Tartrato o solvato del mismo en forma cristalina.

5 Además, la invención provee el DL-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.

 Además, la invención también provee el DL-Tartrato o solvato del mismo en una forma farmacéuticamente aceptable, especialmente en forma
10 volumétrica, dicha forma siendo capaz particularmente de procesamiento farmacéutico, especialmente en procedimientos de fabricación que requieren o generan calor, por ejemplo molienda; por ejemplo secado con calor especialmente secado de lecho fluidizado o un secado por aspersión; por ejemplo procesamiento de fusión en caliente; por ejemplo esterilización por
15 caliente tal como autoclave.

 Además, la invención provee el DL-Tartrato o solvato del mismo en una forma farmacéuticamente aceptable, especialmente en forma volumétrica, y especialmente en forma que ha sido procesada en un procedimiento de fabricación que requiere o genera calor, por ejemplo en una
20 forma molida; por ejemplo en forma de secado por calor, especialmente una forma de secado de lecho fluidizado o una forma de secado por aspersión; por ejemplo en una forma que ha sido procesada por fusión en cliente; por ejemplo en una forma que ha sido esterilizada por calor tal como autoclave.

Un solvato adecuado es un hidrato.

La invención también provee un procedimiento para preparar el DL-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 DL-Tartrato y posteriormente, si se requiere, se prepara un solvato del DL-Tartrato resultante; y se recupera el DL-Tartrato o un solvato del mismo.

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 DL-Tartrato es ácido DL-Tartárico. El ácido DL-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 DL-Tartrato se provee a través de una sal de base adecuadamente soluble de ácido tartárico, por ejemplo tartrato de amonio, o la sal de ácido tartárico de una amina, por ejemplo etilamina o dietilamina.

La concentración del 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 4 a 40% 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 DL-Tartrato se preparan de acuerdo con procedimientos convencionales.

La recuperación del compuesto requerido generalmente comprende cristalización a partir de un solvente adecuado o mezclas de solventes, convenientemente el solvente de reacción, normalmente asistido por enfriamiento. Por ejemplo, el DL-Tartrato se puede cristalizar a partir de un alcohol tal como etanol o una cetona tal como acetona o agua 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, opcionalmente 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 DL-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 DL-Tartárico es un compuesto comercialmente disponible.

10 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
15 intersección de la línea de base de pretransición con el borde delantero extrapolado de la transición".

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

10 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 nefropatía diabética, glomerulonefritis, esclerosis glomerular, síndrome nefrótico, nefroesclerosis hipertensiva y enfermedad renal en etapa final.

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

20 Particularmente, la presente invención provee el DL-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.

El DL-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 DL-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 DL-Tartrato o un solvato del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable para el mismo.

10 El DL-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 adecuada, pero normalmente a través de las vías orales y parenterales. 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 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

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.

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 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 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

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

3329

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.

5 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 aceptable" abarca compuestos, composiciones e ingredientes para uso tanto
10 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 diabetes mellitus y ciertas complicaciones de la misma, en un mamífero
15 humano o no humano que comprende administrar una cantidad efectiva, no tóxica, de DL-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 administrado como una composición farmacéutica antes definida, y esto forma
20 un aspecto particular de la presente invención.

 En un aspecto adicional, la presente invención provee el uso de DL-Tartrato o un solvato del mismo para la elaboración de un medicamento

24/30

para el 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 DL-
- 5 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.

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

EJEMPLOS

EJEMPLO 1

DL 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-
- 20 piridil)amino)etoxi]bencil]tiazolidin-2,4-diona (10 g) y etanol (300 ml) se agitó y calentó bajo reflujo para dar una solución clara. Una solución caliente de ácido DL-Tartárico (4.2 g) en etanol (80 ml) (preparada al calentar bajo reflujo durante 15 minutos) se agregó. La solución se agitó a reflujo hasta que se

3531

observó cristalización y la mezcla entonces se enfrió a 21°C y se agitó a esta temperatura durante 2.5 horas. El producto se recolectó mediante filtración, se lavó con etanol (100 ml) y se secó bajo vacío sobre pentóxido fosforoso durante 4 horas para proveer DL-tartrato de 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]tiazolidin-2,4-diona (14.2 g) como un sólido blanco cristalino.

H^1 RMN (d_6 -DMSO): consistente con DL-tartrato de 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]tiazolidin-2,4-diona.

10

EJEMPLO 2

DL 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 (3.0 g) y acetona (50 ml) se calentó y se puso bajo reflujo con agitación durante 50 minutos. A ésta se le agregó una solución clara caliente de ácido DL-tartárico (1.27 g) en agua (6.0 ml). La mezcla de reacción se calentó bajo reflujo durante 5 minutos, posteriormente se enfrió a 21°C. El sólido blanco se recolectó mediante filtración, se lavó con acetona (50 ml) posteriormente se secó bajo presión reducida durante 1.8 horas a 21°C para producir DL-tartrato de 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]tiazolidin-2,4-diona (4.0 g) como un sólido blanco cristalino.

Datos característicos registrados para el producto del ejemplo 1

El espectro de absorción infrarroja de una dispersión de aceite mineral del producto se obtuvo utilizando un espectrómetro Nicolet 710 FT-IR a una resolución de 2 cm^{-1} , (figura 1). Los datos se digitalizaron a intervalos de 1 cm^{-1} . Se observaron bandas en: 3451, 1751, 1696, 1639, 1630, 1610, 1539, 1513, 1461, 1414, 1378, 1352, 1287, 1269, 1234, 1208, 1175, 1155, 1133, 1076, 1058, 1000, 922, 902, 839, 750, 713, 673, 600, 525, 508 cm^{-1} .

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: 3457, 3070, 2785, 1750, 1694, 1639, 1628, 1610, 1543, 1512, 1462, 1414, 1352, 1314, 1287, 1270, 1233, 1208, 1185, 1175, 1153, 1132, 1075, 1057, 1039, 1001, 983, 922, 902, 838, 827, 775, 749, 712, 668 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: 3103, 3046, 2956, 2924, 2901, 2859, 1749, 1712, 1610, 1584, 1545, 1463, 1444, 1384, 1353, 1333, 1316, 1292, 1240, 1208, 1185, 1174, 1152, 1112, 1095, 1039, 984, 922, 902, 828, 778, 742, 667, 637, 622, 601, 540, 471, 422, 401, 347, 282, 108 cm^{-1} .

El patrón de difracción de polvo por rayos X del producto (figura 3) se registró utilizando las siguientes condiciones de adquisición: ánodo de

37 33

tubo: Cu, tensión generadora: 40 kV, corriente generadora: 40 mA, 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 intensidades relativas están registrados en el cuadro 1.

5

CUADRO 1

10

15

Angulo	Intensidad rel.
2-Teta°	%
6.4	15.3
8.3	1.7
10.4	3.2
12.4	5
12.7	4.9
13.4	27.8
14.0	18.9
14.4	8.3
15.2	8.5
16.1	10.1
16.6	13.2
17.1	23.6
17.8	100
18.4	10
18.6	24.3
19.6	5
20.0	28.8
20.3	12.3
20.9	22.7
21.8	26.2

5

10

22.1	41.8
22.9	17.2
23.5	14.3
23.8	34.4
24.0	22.3
24.4	15.4
24.9	39.6
25.8	14.5
25.9	16.8
26.7	24.5
26.9	26.3
27.7	12.2
27.9	10.6
28.8	33.8
29.1	12.7
30.0	11.9
30.6	17.4
31.5	9.3
32.0	7.3
32.5	6.1
33.4	7.4
34.2	8.7
34.8	10

El espectro de RMN de estado sólido del producto (figura 4) se registró en un instrumento Bruker AMX360 que opera 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 ca.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 al 176.4 con relación a TMS y se observaron en:

177.9, 176.7, 174.6, 169.9, 156.3, 147.9, 137.5, 126.3, 117.1,
116.1, 112.6, 111.1, 109.8, 107.2, 74.2, 72.3, 65.9, 55.7, 49.5, 40.2, 38.3, 35.1
ppm.

5 Propiedades de DL-Tartrato, registradas para el producto del
ejemplo 1

Estabilidad de estado sólido del DL-Tartrato

La estabilidad de estado sólido de la sustancia de fármaco se
determinó al almacenar aproximadamente 1.0 g del material en una botella de
10 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.

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

15 b) 50°C: No se observó degradación importante (análisis de
CLAR 99% inicial).

Punto de fusión del DL-Tartrato

El punto de fusión del DL-Tartrato se determinó de acuerdo con
20 el método descrito en la U.S. Pharmacopoeia, USP 23, 1995, <741> "Melting
range or temperature, Procedure for Class Ia", utilizando un instrumento de
punto de fusión Buchi 545.

Punto de fusión: 191.7°C.

T_{Inicio} del DL-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, recipiente cerrado): 202°C.

5

Solubilidad del DL-tartrato

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

10

mediante una prueba de CLAR de una solución saturada.

Solubilidad: 1 mg/ml.

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 DL-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 Raman
10 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 ^{13}C RMN de 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; (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 ^{13}C RMN de estado sólido sustancialmente de
20 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 forma que sea capaz de procesamiento farmacéutico en un procedimiento de fabricación que requiere o genera calor, por ejemplo molienda; por ejemplo secado por calor especialmente secado por lecho fluidizado o un secado por aspersión; por ejemplo procesamiento de fusión en caliente; por ejemplo esterilización por calor tal como autoclave.

7.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en una forma que ha sido procesada en un procedimiento de fabricación que requiere o genera calor, por ejemplo en una forma molida; por ejemplo en forma de secado por calor, especialmente un secado del lecho fluidizado o una forma de secado por aspersión; por ejemplo en una forma que ha sido procesada por fusión en caliente; por ejemplo en una forma que ha sido esterilizada por calor tal como autoclave.

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

9.- Un procedimiento para preparar el DL-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 DL-Tartrato y posteriormente, si se requiere, se prepara un solvato del DL-Tartrato resultante; y se recupera el DL-Tartrato o un solvato del mismo.

10.- Una composición farmacéutica que comprende DL-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.

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

12.- El uso de DL-Tartrato de 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-
piridil)amino)etoxi]bencil]tiazolidin-2,4-diona, o un solvato del mismo, para la
10 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 INVENCION

Un compuesto novedoso farmacéutico DL-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

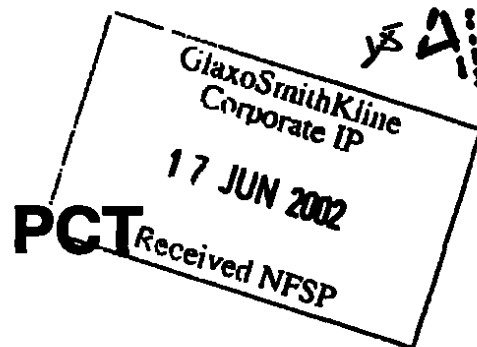
20

PM/mmff*aom*agt*

P03/121F

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY



To:

RUTTER, Keith
SMITHKLINE BEECHAM
Corporate Intellectual Property
980 Great West Road
Brentford
Middlesex TW8 9GS
GRANDE BRETAGNE

14 JUN 2002
KR
O

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/P32632		IMPORTANT NOTIFICATION	
International application No. PCT/GB 01/ 03511	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 IPRA/  European Patent Office D-80298 Munich Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523636 epara 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/P32632	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/GB 01/ 03511	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: 523636 epmu d Fax: (+49-89) 2399-4465	Authorized officer TZSCHOPPE D A Tel. (+49-89) 2399 2828



4743

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. PCT/GB 01/03511

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

47
48
46

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D417/12 A61K31/44 A61P3/08		International Application No PCT/GB 01/03511
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	1-12
☐ Further documents are listed in the continuation of text C. ☒ Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claims or which is cited to establish the publication date of another claim or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is considered with one or more other such documents, each contribution 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 5516 Platzmann 2 NL - 6280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2543, Tx: 31 651 apo nl, Fax: (+31-70) 340-0818		Authorized officer Steendijk, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

Int. Patent Application No
PCT/GB 01/03511

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 9300482 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

47-45
49

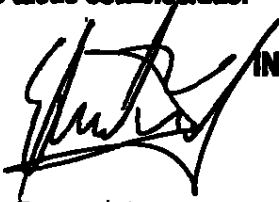
**REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL
TRAMITE**

		USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION	MODELO DE UTILIDAD	()	()
- Indicación de que se solicita la concepción 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
Radicacon : 03000102 00000000 Folios: 48
Fecha (MM/AA) : 2003-02-04 17:12:07
Fecha: Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE INCI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES



2020
Bogotá, D.C.,

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

Oficio N° 07735

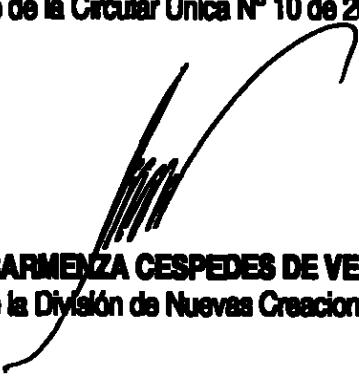
ASUNTO:	Radicación N°	03-8182
	Solicitud internacional	PCT/GB01/03511
	Fecha inicio fase nacional	04/03/2003
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

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. 28-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. 28-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 28-27 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.

REC SET 2303

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