

Q.F.



Libertad y Orden

REPÚBLICA DE COLOMBIA
DIVISIÓN DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

PCT
PATENTE DE INVENCION


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

05-97262

TITULO: PROCESO PARA LA PREPARACIÓN DE UN POLIMORFO DE
MALEATO DE ROSIGLITAZONA

SOLICITANTE: GLAXO GROUP LIMITED

CLASIFICACION INTERNACIONAL: A61K31/427 . A61P3/06
1 A61P3/10.

DIRECCIÓN Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greeford, Middlesex
UB6 ONN, Inglaterra

APODERADO CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ, Septi mbre 26 d 2005

SS

OLARTE RAISBECK


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Indicacion: 0307259.2 000000000 Folios: 68
Fecha (PDI): 2005-09-26 17:05:42
Tramite: 1 011 PCT-PATON 378 FASE NAC 411 PRESEN/AC
Dependencia: 2000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

28 oct 05

SOLICITUD DE:

1



Patente de Invención.



Patente de Modelo de Utilidad.



Capítulo I.



Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: GLAXO GROUP LIMITED

Dirección: Glaxo Wellcome House, Berkeley
Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN

Nacionalidad o Domicilio: BRITANICA

Lugar de Constitución: INGLATERRA

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual _____

Número _____

3

**REPRESENTANTE
APODERADO**

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: World Trade Center Torre A,
Calle 100 No. 8A-37 Piso 10

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual _____

Número 79.782.747 Btá
TP 74.295

4

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA.

Dirección: VER PAGINA ADJUNTA.

Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA.

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/GB2004/001306

Fecha Marzo 25, 2004

Publicación Internacional No. WO 2004/085435

Fecha Octubre 7, 2004

6

**Título (54) PROCESO PARA LA PREPARACION DE UN POLIMORFO DE MALEATO
DE ROSIGLITAZONA.**

7

Clasificación Internacional (51) C07D 417/12

A61P3/06
A61K31/427; A61P3/10

8

Prioridad

SI ☒

NO ☐

(33) País de Origen

GB

(32) Fecha

Marzo 28, 2003

(31) Número de Solicitud

0307259.2

9

Comprobante de pago No. 70,399

Fecha

Septiembre 13, 2005

10

ANEXOS

☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

☐

Documento que acredita 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

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA: 

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

LISTA DE INVENTORES PCT/GB2004/001306

ANDREW SIMON CRAIG
Old Powder Mills, Near Leigh
Tonbridge
Kent TN11 9AN
GB
Nacionalidad: Británica

ROBERT GORDON GILES
Old Powder Mills, Near Leigh
Tonbridge
Kent TN11 9AN
GB
Nacionalidad: Británica

TIM CHIEN TING HO
Old Powder Mills
Near Leigh, Tonbridge
Kent TN11 9AN
United Kingdom
Nacionalidad: Británica

MICHAEL JOHN SASSE
Old Powder Mills, Near Leigh
Tonbridge
Kent TN11 9AN
GB
Nacionalidad: Británica

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 70,399
FECHA : SEPTIEMBRE 13 DE 2005

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Validacion : 85897612 80000000
Fecha (PUB) : 2005-09-26 17:06:42
Folios: 6a
Tramite : 011 PCI-PATENT .70. PASE NACE 411 PATENTAC
Dependencia: 1960 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEER	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	32743733	12/09/2005	3,647,000.00

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

CANT. HISTORICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50003-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	443,000.00
	TOTAL :	\$ 443,000.00

SON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

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

**APOSTILLA EN PODER DE REPRESENTACIÓN DE
GLAXO GROUP LIMITED**

PODER DE REPRESENTACION

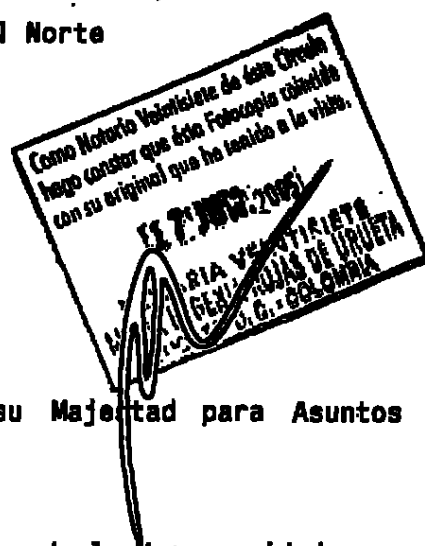
Bilingüe inglés- español otorgado en Brentford, Middlesex, Inglaterra el 13 de agosto de 2003 y firmado por Peter John Giddings, Apoderado y Funcionario autorizado.

Certificado de Notario De Pinna en español firmado por James Kerr Milligan

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 del Notario público
- CERTIFICADO**
5. En Londres
 6. El 14 agosto 2003
 7. Por el Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la Mancomunidad
 8. No. G229474
 9. Gran Sello de la Oficina de Asuntos exteriores y de la Mancomunidad
 10. Firma legible de J. Garbrah- Por el Secretario de Estado



Si el documento se usa en un país que no pertenece a la Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961 debe pasar por la sección consular de la Misión que representa el país.

Es traducción fiel del inglés, con copia archivo para confrontación. Bogotá 21 agosto-03.

Marlén Neira C

Marlén Neira C
MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Ofi-
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 O.

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

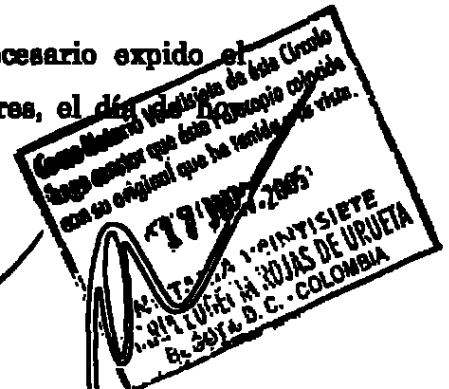
CERTIFICO:

QUE es auténtica la firma suscrita al pie del adjunto Poder, por ser del puño y letra del Señor Don **PETER JOHN GIDDINGS**, cuya identidad me consta, Apoderado de la Sociedad inglesa denominada "**GLAXO GROUP LIMITED**", Sociedad legalmente constituida y existente de acuerdo con las leyes de Inglaterra, e inscrita en la Oficina de Registro de Sociedades bajo el número **805979**, con domicilio social en **Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 ONN, Inglaterra;**

QUE el citado Señor Don **PETER JOHN GIDDINGS** está debidamente autorizado para firmar documentos de esta clase en nombre y representación de dicha Sociedad en virtud de un Poder otorgado por la referida Sociedad fechado 3 de julio de 2002.

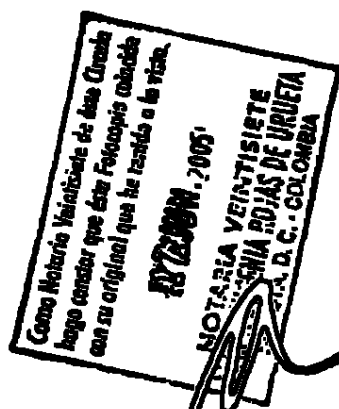
Y QUE los objetos para los cuales se otorgó dicho Poder se encuentran dentro de los objetos o actividades de la citada Sociedad, de acuerdo con la Escritura Constitutiva y los Estatutos Sociales, los cuales he tenido a la vista.

Y PARA QUE CONSTE donde y como convenga y fuere necesario expido el presente Certificado que firmo y sello en dicha Ciudad de Londres, el día trece de agosto del año dos mil tres.



JAMES KERR MILLIGAN
Notario Público de Londres, Inglaterra





APOSTILLE

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

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

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

This public document / Le présent acte public

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

3. Acting in the capacity of Notary Public
agissant en qualité de

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

5. at London/Londres
6. the/le 14 August 2003

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 **G229474**

9. Stamp:
timbre: 10. Signature: J. Garbrah



For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961,
it should be presented to the consular section of the mission representing that country.

2

www.clarotalbeck.com

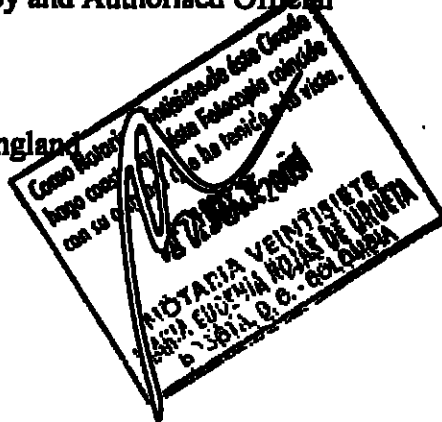
Poder

por medio del presente otorga a Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck y Ana María Frieler poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de Patentes, Modelos de Utilidad y Diseños Industriales de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, apelaciones, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede 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 lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Peter John GIDDINGS as Attorney and Authorised Official

Date/Fecha: 13 August 2003

City,Country/Ciudad,País: Brentford, Middlesex, England



(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
7 October 2004 (07.10.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/085435 A1

(51) International Patent Classification: C07D 417/12

(74) Agent: THOMPSON, Clive, Beresford; GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property (CN925.1), 980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS (GB).

(21) International Application Number:
PCT/GB2004/001306

(22) International Filing Date: 25 March 2004 (25.03.2004)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Date:
0307259.2 28 March 2003 (28.03.2003) GB

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GH, GM, GR, GU, HT, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(71) Applicant (for all designated States except US): GLAXO GROUP LIMITED [GB/GB]; Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN (GB).

(72) Inventors and

(75) Inventors/Applicants (for US only): CRAIG, Andrew, Simon [GB/GB]; GlaxoSmithKline, Old Powder Mills, Near Leigh, Tonbridge, Kent TN11 9AN (GB). GILES, Robert, Gordon [GB/GB]; GlaxoSmithKline, Old Powder Mills, Near Leigh, Tonbridge, Kent TN11 9AN (GB). HO, Tim, Chen, Ting [GB/GB]; GlaxoSmithKline, Old Powder Mills, Near Leigh, Tonbridge, Kent TN11 9AN (GB). SASSE, Michael, John [GB/GB]; GlaxoSmithKline, Old Powder Mills, Near Leigh, Tonbridge, Kent TN11 9AN (GB).

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IL, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (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 "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 2004/085435 A1

(54) Title: PROCESS FOR PREPARING A POLYMORPH OF ROSIGLITAZONE MALEATE

(57) Abstract: A crystallisation process for preparing a polymorph of rosiglitazone maleate (Compound 1), and a process for preparing Compound 1 with a polymorphic purity that is suitable for use as a seed material in a crystallisation process for preparing Compound 1.

PROCESS FOR PREPARING A POLYMORPH OF ROSIGLITAZONE MALEATE

The present invention is concerned with the maleate salt of the antidiabetic 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl) amino)ethoxy]benzyl]thiazolidine-2,4-dione, which has the approved name rosiglitazone and more particularly with its production and isolation.

Rosiglitazone which is described and claimed in EPA 0308228 shows good blood glucose lowering activity and is useful for the treatment and or prophylaxis of hyperglycemia and of particular use in the treatment of Type II diabetes, hyperlipidaemia, hypertension, cardiovascular disease and certain eating disorders.

An improved process for the preparation of rosiglitazone is described and claimed in EPA 121 9620A1.

EP0658161B1 describes the preparation and isolation of a maleate salt of rosiglitazone, which is hereinafter referred to as Compound 1. More particularly EP0658161B1 teaches that the maleate salt of rosiglitazone (Compound 1) may be prepared by dissolving rosiglitazone and maleic acid in hot ethanol, filtering the hot solution, allowing it to cool, and then filtering off the required salt which had then crystallised from the solution.

Subsequently three further polymorphs of rosiglitazone maleate were discovered and these are described in WO 00/64892, WO 00/64896 and WO 00/64893. These applications teach that Compound 1 may be prepared by dissolving each of the three polymorphs in hot denatured ethanol and then seeding with Compound 1. Thus WO 00/64893 teaches that Compound 1 may be prepared by dissolving the new polymorph described therein (and herein after referred to as the Form 4 polymorph) in hot denatured ethanol, filtering the hot solution into a preheated vessel (55°), heating the filtrate to 60°C, cooling with stirring, at 55°C seeding with the Compound 1 and then the cooling process continued.

WO00/64896 further teaches that Compound 1 may be prepared by dissolving the new Polymorph described therein in hot acetone, cooling to 50°C, seeding with Compound 1 and then the cooling process continued. For use in therapy the required pharmaceutical formulations of rosiglitazone are conveniently prepared using Compound 1 and therefore it is necessary that the process used for its manufacture is robust and consistently provides the desired product at a quality suitable for that use.

Prior to the preparation and isolation of the three additional polymorphs of rosiglitazone maleate the process described in EP0658161B1 consistently met the requirements for producing, on a manufacturing scale, the required Compound 1 of a quality suitable for pharmaceutical use.

5 Subsequent to the preparation and isolation of the three additional polymorphs it was found that the described process no longer provided a reliable method for the preparation of Compound 1 and it was necessary to develop a more robust process for preparing the required Compound 1 on a commercial scale. (More specifically the method described was sometimes found to generate the
10 Form 4 polymorph).

We have now found that the required Compound 1 of a quality suitable for pharmaceutical use can consistently be prepared by crystallisation of rosiglitazone maleate, without the need for seeding, in a solvent with a suitable dielectric constant.

15 The present invention thus provides a process for preparing the rosiglitazone maleate polymorph (Compound 1) substantially free of any other polymorphic forms, which comprises crystallising rosiglitazone maleate in a solvent or mixture of solvents with a dielectric constant such that it provides Compound 1 substantially free of any other polymorphic forms.

20 The term substantially free as used herein refers to Compound 1 which preferably contains less than 10% of other polymorphs and more particularly approximately 5% or less of other polymorphs of rosiglitazone maleate. The amount of other polymorphs in Compound 1 can be determined using standard solid state analytical procedures such as X-ray powder diffractometry and infrared
25 spectroscopy including infrared spectroscopy with second derivative processing. One embodiment of the present invention provides a process for preparing Compound 1 substantially free of other polymorphs, which comprises crystallising rosiglitazone maleate in a solvent with a dielectric constant of less than 21 or a mixture of solvents wherein at least one solvent has a dielectric constant of
30 less than 21.

Suitable solvents with a dielectric constant of less than 21 for use in the crystallisation process include anisole, isopropyl acetate, ethyl acetate, dichloroethane, methyl isobutyl ketone, n-butanol, propan-2-ol, toluene, dimethyl carbonate, methyl ethyl ketone, acetone, or tetrahydrofuran or mixtures thereof.
35 Further suitable solvents include mixtures of the abovementioned solvents (with

dielectric constant <21) with other solvents, especially solvents with good solubility characteristics, for example ethanol, or denatured ethanol (Industrial Methylated Spirit [IMS]). For example suitable mixtures are ethyl acetate and IMS, or toluene and IMS, or dimethyl carbonate and IMS.

5 A particularly useful solvent for use in this process is tetrahydrofuran. The required solution of rosiglitazone maleate for use in the process may be obtained by heating rosiglitazone maleate in the chosen solvent, conveniently at a temperature of less than 70°C. Alternatively the required solution of rosiglitazone maleate may be obtained by combining rosiglitazone and maleic acid in the chosen
10 solvent, conveniently at a temperature of less than 70°C

When the required solution of rosiglitazone maleate for use in the process is obtained by heating rosiglitazone maleate in the chosen solvent preferably the hot solution is passed through a pre-heated filter prior to cooling the filtrate and then isolating the required Compound 1.

15 The Compound 1 prepared according to the process of the invention being substantially free of any other polymorphs of rosiglitazone maleate is therefore suitable for pharmaceutical use.

In a further aspect the invention provides a process for preparing the rosiglitazone maleate polymorph (Compound 1) essentially free of any other
20 polymorphic forms, which comprises crystallising rosiglitazone maleate in a solvent or mixture of solvents with a dielectric constant such that it provides Compound 1 essentially free of any other polymorphic forms.

The term essentially free as used herein means that the Compound 1 does not contain any detectable levels of the other known polymorph forms of rosiglitazone maleate (i.e. less than 2%) when analysed by conventional techniques
25 known for solid state analysis, conveniently X-ray diffraction techniques and or infrared spectroscopy including infrared spectroscopy with second derivative processing. More preferably the term 'essentially free' means that when the product of the process is used as seed material in a rosiglitazone maleate crystallisation (which without seeding would not furnish polymorphically pure
30 Compound 1) the resultant Compound 1 also does not contain any detectable levels of any other polymorph when analysed by conventional solid state analytical procedures. Suitable solid state analysis procedures and techniques include infrared spectroscopy, X-ray diffraction techniques, Raman spectroscopy and Solid
35 State Nuclear Magnetic Resonance. In particular, X-ray powder diffractometry and

Infrared spectroscopy including infrared spectroscopy with second derivative processing are suitable techniques.

One embodiment of this further aspect of the invention provides a process for preparing the Compound 1 essentially free of any other polymorphic forms of rosiglitazone maleate which comprises crystallising rosiglitazone maleate from a solvent or mixture of solvents wherein the solvent or at least one of the solvents has a dielectric constant of less than 14. Conveniently the solvent used in the crystallisation process have a dielectric constant of greater than 2.0 and less than 14.

Suitable solvents for use in the crystallisation process include anisole, isopropyl acetate, ethyl acetate, dichloroethane, methyl isobutyl ketone, dimethyl carbonate or tetrahydrofuran or mixtures thereof or mixtures with a solvent with a dielectric constant greater than 14 such as IMS. An example of such a suitable mixture is ethyl acetate and IMS.

A particularly useful solvent for use in this process is tetrahydrofuran.

The required solution of rosiglitazone maleate for use in the process may be obtained by heating rosiglitazone maleate in the chosen solvent, conveniently at a temperature of less than 70°. Alternatively the required solution of rosiglitazone maleate may be obtained by combining rosiglitazone and maleic acid in the chosen solvent, conveniently at a temperature of less than 70°C.

When the required solution of rosiglitazone maleate for use in the process is obtained by heating rosiglitazone maleate in the chosen solvent preferably the hot solution is passed through a pre-heated filter prior to cooling the filtrate and then isolating the required Compound 1. When the required solution of rosiglitazone maleate for use in the process is obtained by heating rosiglitazone free base and maleic acid in the chosen solvent the resultant hot solution is conveniently passed through a pre-heated filter prior to cooling the filtrate and then isolating the required compound 1. Conveniently the vessel collecting the filtrate is free of any contamination by any other polymorph and this may be achieved by washing procedures.

We have found that when Compound 1 essentially free of other polymorphs is used as seed material in the process for crystallisation of rosiglitazone maleate from a solution in a solvent with dielectric constant >21 such as ethanol e.g. denatured ethanol, the product of this process is Compound 1 of a quality suitable for pharmaceutical use.

The term 'of a quality suitable for pharmaceutical use' as used herein preferably refers to Compound 1 which is substantially free of other polymorphs and more preferably is essentially free of other polymorphs.

Further this process is not only robust but provides a particularly
5 advantageous means for preparing Compound 1 of the required quality on a commercial scale.

Thus in a further aspect the invention further provides a process for preparing Compound 1 which comprises seeding a solution of rosiglitazone maleate in a suitable solvent with a dielectric constant > 21 with Compound 1
10 essentially free of other polymorphic forms prepared according to the invention.

Suitable solvents for use in this process include ethanol or denatured ethanol. In a preferred embodiment of this invention the process for preparing Compound 1 comprises seeding a solution of rosiglitazone maleate in denatured ethanol (IMS) with Compound 1 seed material prepared according to the invention.
15 Conveniently this process is carried out by heating the solution of rosiglitazone maleate in denatured ethanol to a temperature of less than 70°C eg $68-69^{\circ}$, adjusting the temperature of the filtrate to approximately 60°C cooling with stirring, then adding the seed material when the solution temperature is approximately 50° and then continuing the cooling to a temperature of less than 25°C and isolating the
20 Compound 1 by filtration. A preferred aspect of this process is when the seed material is that prepared by crystallisation from tetrahydrofuran.

The invention further provides a process for the preparation of Compound 1, essentially free from any other polymorph of rosiglitazone maleate which comprises crystallising rosiglitazone maleate from a solvent selected from anisole, isopropyl
25 acetate, ethyl acetate, dichloroethane, dimethyl carbonate, methyl isobutyl ketone or tetrahydrofuran or mixtures thereof or a mixture of ethyl acetate and denatured ethanol (IMS).

The required solution of rosiglitazone maleate for use in the process may be obtained by heating rosiglitazone maleate in the chosen solvent, conveniently at a
30 temperature of less than 70°C .

The process according to the invention is preferably carried out by filtering the hot solution through a pre-heated filter, cooling the filtrate and then collecting the required Compound 1 by filtration. Conveniently the vessel collecting the filtrate is free of any contamination with any other polymorph of rosiglitazone maleate and
35 this may be achieved by conventional cleaning procedures.

Alternatively the solution of rosiglitazone maleate may be prepared by mixing rosiglitazone free base with maleic acid in the chosen solvent with heating if appropriate and then subsequent cooling of the heated solution.

A particularly useful solvent for use in this process is tetrahydrofuran.

5 The characterising data for the polymorph of rosiglitazone maleate referred to herein as Compound 1 is given below :

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 10 1). Data were digitised at 1 cm⁻¹ intervals. Bands were observed at: 4327, 3420, 3131, 3099, 2950, 2924, 2853, 2732, 1889, 1744, 1705, 1640, 1617, 1586, 1538, 1513, 1482, 1483, 1449, 1414, 1384, 1377, 1353, 1335, 1303, 1274, 1262, 1245, 1227, 1179, 1164, 1109, 1083, 1070, 1030, 997, 952, 933, 924, 902, 882, 861, 823, 801, 778, 742, 723, 718, 657, 647, 617, 605, 590, 560, 541, 525, 506, 487, 445, 15 396, 384, 373, 367, 360, 357 cm⁻¹.

XRPD for Rosiglitazone maleate (Compound 1)

20 The XRPD pattern of the product (Figure 2) was recorded using the following acquisition conditions: Tube anode: Cu, Generator tension: 40 kV, Generator current 30 mA, Start angle: 3.5 °2θ, End angle: 35.0 °2θ, Step size: 0.02 °2θ, Time per step: 4.55 seconds. Characteristic XRPD angles and relative intensities are recorded in Table 1.

25

Table 1

Angle 2-Theta °	Rel. Intensity %
4.8	14.0
7.4	8.5
8.4	10.7
9.2	10.8
9.9	9.1
13.9	9.0
18.0	43.7

15.9	100.0
17.0	13.5
17.8	9.2
18.6	32.8
19.9	11.2
20.6	13.2
20.9	17.3
21.8	36.3
22.7	17.5
23.4	36.9
24.9	75.5
26.0	20.7
26.3	25.9
26.7	18.8
27.2	17.9
27.7	14.5
28.3	23.5
28.7	17.3
29.8	14.3
30.3	19.2
31.1	16.9
31.4	16.3
32.0	22.0
32.7	14.1
33.2	14.4
33.9	24.3

The characterising data for the other known polymorphs of rosiglitazone maleate are described in WO 00/64892, WO 00/64896 and WO 00/64893.

5

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

The dielectric constant values (determined at 20°C) of the solvents used in the example are as follows :-

- 10 Toluene (2.4), anisole (4.3), diethyl ether (4.3), ethyl acetate (6.0), tetrahydrofuran (7.6), dichloroethane (10.4), methyl isobutyl ketone (13.1), n-butanol (17.5), propan-

- 2-ol (18.3) methyl ethyl ketone (18.5), acetone (20.6) and ethanol (22.4), [Ian M Smallwood (1996) Handbook of Organic Solvent Properties, Arnold, London]
Dimethylcarbonate (3.2) [H.D. Goodfellow and W.F. Graydon, Chemical Engineering Science, 1988, Vol 23, pp. 1267-12810 Pergamon Press, GB],
5 Isopropyl acetate (4.7) [C Mialkowski, A Chagnes, B Carré, D Lemordant and P Wilmann, J Chem. Thermodynamics, 2002, 34, 1847-1858].

- 10 Unless otherwise stated, the polymorphic purity of the 'Compound 1' obtained in the examples was determined using Infrared, the absorption spectrum being obtained from a mineral oil dispersion of the compound using a Nicolet 710 FT-IR spectrometer at 2 cm^{-1} resolution or of the solid product using a Perkin-Elmer Spectrum One FT-IR spectrometer fitted with a universal ATR accessory.
- 15 Unless otherwise specified in the examples the rosiglitazone maleate used as input material was the polymorph herein before identified as Compound 1.

SECTION A:

- 20 Preparations of Compound 1 (rosiglitazone maleate) essentially free of other polymorphs.

Example 1:

- 25 Rosiglitazone maleate (1.0 g) was added to anisole (200 ml) and the mixture was heated to 70°C, then filtered to remove undissolved material. The filtrate was reheated to 65°C and allowed to cool. The mixture was stirred for 2 hours at 20-25°C then filtered, the filter cake washed with diethyl ether (10 ml), and the solid dried in a vacuum oven to give Compound 1 (0.25g).

Example 2:

Rosiglitazone maleate (2.0 g) was added to isopropyl acetate (400 ml) and the mixture was heated to 75°C, then filtered to remove undissolved material. The filtrate was reheated to 65°C and allowed to cool. The mixture was stirred for 2 hours at 20-25°C then filtered. The filter cake washed with isopropyl acetate (10 ml), and the solid dried in a vacuum oven to give Compound 1 (1.32g).

Example 3:

Rosiglitazone maleate (2.0 g) was added to ethyl acetate (200 ml) and the mixture was heated to reflux, and the resulting solution was filtered. The filtrate was reheated to reflux and allowed to cool. The resulting suspension was stirred for 2 hours at 20-25°C then filtered. The filter cake washed with ethyl acetate (10 ml), and dried in a vacuum oven to give Compound 1 (1.58g).

Example 4A:

Rosiglitazone maleate (5.0 g) was added to tetrahydrofuran (35 ml) and the mixture was heated to reflux, then filtered. The filtrate was reheated to reflux and allowed to cool. The mixture was stirred for 1.5 hours at 20-25°C then filtered. The filter cake washed with tetrahydrofuran (8 ml), and the solid dried in a vacuum oven to give Compound 1 (3.58g)

Example 4B:

Rosiglitazone maleate (5.0 g) was added to tetrahydrofuran (100 ml) and the mixture was heated to reflux to give a solution, and then filtered. The filtrate was transferred to a pre-heated vessel via an inline filter under nitrogen pressure. Tetrahydrofuran was distilled off until a residual volume of 35-40 ml remained. The solution was cooled to 20°C resulting in crystallisation. The mixture was stirred for 2 hours at 20°C and the product was filtered, washed with tetrahydrofuran (5 ml) and dried at 50°C to give Compound 1 (3.55g)

Example 5:

Rosiglitazone maleate (2.0 g) was added to dichloroethane (85 ml) and the mixture was heated to reflux, then filtered. The filtrate was reheated to 70°C and allowed to cool. An oil was originally produced which crystallised upon further cooling. The

mixture was stirred for 2 hours at 20-25°C then filtered. The filter cake dried in a vacuum oven to give Compound 1 (1.67g).

Example 6:

- 5 Rosiglitazone maleate (2.0 g) was added to methylisobutyl ketone (240 ml) and the mixture was heated to 70°C, then filtered. The filtrate was reheated to 65°C and allowed to cool. Crystallisation commenced after 0.5 hours at 20-25°C - the mixture was stirred for a further 1.5 hours at 20-25°C then filtered. The filter cake was washed with methylisobutyl ketone (15 ml), and dried in a vacuum oven to give
10 Compound 1 (1.33g).

Example 7:

- A mixture of rosiglitazone free base (6.0 g) and tetrahydrofuran (30 ml) was heated to 35°C, and maleic acid (2.10 g) was added. The resulting solution was heated to
15 60°C, held at this temperature for 20 min, then filtered. The filtrate was reheated to 60°C and allowed to cool. The mixture was stirred for 2 hours at 20-25°C then filtered. The filter cake washed with tetrahydrofuran (10 ml) and dried in a vacuum oven to give compound 1 (5.22g).

20 **Example 8:**

- Maleic acid (3.3 g) was added to a stirred suspension of rosiglitazone (10.0 g) in tetrahydrofuran (100 ml). The reaction mixture was stirred for 45 minutes at 21°C. The clear solution was filtered, reduced to 50 ml, then stirred for 17 hours at 21°C. The white solid was collected by filtration, washed with tetrahydrofuran (20 ml) then
25 dried on the filter for 15 minutes to give the product as a white solid (11.65g)

Example 9:

- Maleic acid (0.33 g) was added to a stirred suspension of rosiglitazone (1.0 g) in diethyl ether (200 ml) at 21°C. The reaction mixture was stirred at reflux for 30
30 minutes, then cooled to 21°C. (A clear solution was not observed) The reaction mixture was stirred for 24 hours at 21°C, the white solid was collected by filtration, washed with diethyl ether (20 ml) then dried on the filter for 15 minutes to give the product as a white solid (1.1g)

Example 10:

Maleic acid (0.33 g) was added to a stirred suspension of rosiglitazone (1.0 g) in a pre-mixed solvent mixture of IMS: ethyl acetate (3 ml: 7ml) at 21°C under argon. The reaction mixture was heated at an oil bath temperature of 55°C for 30 minutes, then cooled to 21°C and stirred for 17 hours at 21°C. The white solid was collected by filtration, washed with IMS (20 ml) then dried on the filter for 15 minutes to give the product as a white solid (0.97g)

Example 11:

Maleic acid (0.33 g) was added to a stirred suspension of rosiglitazone (1.0 g) in dichloroethane (50 ml) at 21°C. The reaction mixture was heated at an oil bath temperature of 76°C for 30 minutes. The clear solution was cooled to 21°C and stirred for 150 minutes. The white solid was collected by filtration, washed with dichloroethane (10 ml) then dried on the filter for 20 minutes to give the product as a white solid (1.14g)

Example 12:

Rosiglitazone maleate (Form 4 polymorph 1.0 g) in tetrahydrofuran (15 ml) was heated for 24 minutes at reflux (oil bath temperature of 79°C). The hot clear solution was cooled to 21°C with stirring. Stirring was continued for a further 17.6 hours at 21°C. The white solid was collected by filtration, washed with tetrahydrofuran (5 ml) then dried under vacuum over phosphorus pentoxide for 2 hours at 21°C to give the product as a white solid (0.44g).

Example 13:

Rosiglitazone maleate (Form 4 polymorph 1.0 g) and 1,2-dichloroethane (50 ml) was heated at an oil bath temperature of 79°C with stirring. Additional volumes of 1,2-dichloroethane were added after 20 minutes (25 ml) and 30 minutes (25 ml) respectively. The resulting suspension was heated at an oil bath temperature of 79°C with stirring for 30 minutes, then filtered. The clear filtrate was stirred for 18 hours at 21°C. The white solid was collected by filtration, washed with 1,2-dichloroethane (5 ml) then dried on the filter for 20 minutes to give the product as a white solid (0.55g)

Example 14:

Rosiglitazone maleate (Form 4 polymorph (1.0 g) and ethyl acetate (100 ml) was heated at an oil bath temperature of 79°C with stirring. Additional volumes of ethyl acetate were added after 20 minutes (50 ml) and 30 minutes (50 ml) respectively.

- 5 The resulting suspension was heated at an oil bath temperature of 79°C with stirring for 25 minutes, then filtered. The clear filtrate was stirred for 16 hours at 21°C. The white solid was collected by filtration, washed with ethyl acetate (5 ml), dried on the filter for 20 minutes to give the product as a white solid (0.52g).

- 10 Solid state infrared spectral and or XRPD analysis of the products of Examples 1 to 14 and 22 to 24 did not find any detectable levels other polymorphs of rosiglitazone maleate.

SECTION B

- 15 **Preparations of Compound 1 (rosiglitazone maleate) substantially free of other polymorphs**

Example 15:

- 20 Rosiglitazone (3.33 g) in n-butanol (100 ml) was heated to 70°C for 15 minutes, then filtered. The solution was reheated to 70°C, then cooled to 20-25°C and stirred for 2 hours at 20-25°C. The white solid was collected by filtration, washed with IMS (8 ml) then dried at 50°C under vacuum for 24 hours to give the product as a white solid (2.74g).

Polymorphic purity approximately 95%.

25

Example 16:

- 30 Rosiglitazone (4.0 g) in methyl ethyl ketone (120 ml) was heated to 65-70°C for 20 mins then filtered. The filtrate was reheated to 65°C, cooled to 20-25°C and stirred for 2.5 hours at 20-25°C. The solid was collected by filtration, washed with methyl ethyl ketone (15 ml) then dried under vacuum at 50°C for 18 hours to give the product as a white solid (2.42 g)

Polymorphic purity approximately 95%

Example 17:

Maleic acid (0.33 g) was added to a suspension of rosiglitazone (1.0 g) in *propan-2-ol* (20 ml) at 21°C. The mixture was stirred for 25 minutes at an oil bath temperature of 60°C, then cooled to 21°C and stirred for 2 hours at 21°C. The white solid was collected by filtration, washed with IPA (10 ml) then dried on the filter for 10 minutes to give the product as a white solid (1.24g).

Polymorphic purity > 95%

Example 18:

Maleic acid (0.35 g) was added to a stirred suspension of rosiglitazone (1.0 g) in a mixture of IMS (10 ml) and toluene (25 ml) at 21°C under argon. The reaction mixture was heated at an oil bath temperature of 55°C for 30 minutes, then cooled to 21°C and stirred for 17 hours 21°C. The white solid was collected by filtration, washed with toluene (10 ml) then dried on the filter for 10 minutes to give the product as a white solid (0.91g)

Polymorphic purity > 95%

Example 19:

Maleic acid (0.33 g) was added to a stirring suspension of rosiglitazone (1.0 g) in a pre-mixed solvent of IMS:dimethylcarbonate (5 ml: 5ml) at 21°C under argon. The reaction mixture was heated at an oil bath temperature of 55°C for 20 minutes, then cooled to 21°C and stirred for 3 hours at 21°C. The white solid was collected by filtration, washed with IMS (20 ml) then dried on the filter for 20 minutes to give the product as a white solid (0.89g)

Polymorphic purity approximately 95%

Example 20:

Maleic acid (0.32 g) was added to a stirred suspension of rosiglitazone (1.0 g) in acetone (20 ml) at 21°C. The reaction mixture was stirred at reflux for 30 minutes, then cooled to 21°C with stirring. Crystallisation was observed after 30 minutes. The reaction was stirred for a further 18 hours at 21°C. The white solid was collected by filtration, washed with acetone (10 ml) then dried on the filter for 30 minutes to give the product as a white solid (0.9 g).

Polymorphic purity > 95%

Example 21:

Rosiglitazone maleate (Form 4 polymorph 1.0 g) in acetone (30 ml) was heated for 20 minutes at reflux. The hot clear solution was filtered then cooled to 21°C with stirring. Crystallisation was observed after 1 hour 55 minutes, stirring was continued for a further 19 hours. The white solid was collected by filtration, then
5 dried under vacuum, over phosphorus pentoxide for 2 hours at 21°C to give the white product as a white solid (0.51 g).
Polymorphic purity > 95%

10

SECTION C:

Process to prepare Compound 1 essentially free of other polymorphs using suitable seed material

15 **Example 22:**

Maleic acid (0.33 g) was added to a stirred suspension of rosiglitazone (1.0 g) in IMS (30 ml). The reaction mixture was stirred at an oil bath temperature of 60°C for 22 minutes. The hot solution was filtered, then seeded with the product of Example 8 (40 mg) and stirred for 2 hours at 21°C. The white solid was collected by
20 filtration, washed with IMS (10 ml) and dried on the filter for 15 minutes to give the required product as a white solid (0.79g).

Example 23

A mixture of rosiglitazone (7.5 g) and maleic acid (2.55 g) was heated to 70°C in
25 Industrial methylated spirit (75 mL) under nitrogen. After 30 minutes the clear solution was transferred to a pre-heated vessel via an in-line filter under nitrogen pressure. The solution was reheated to 70°C with stirring and then cooled to 55°C before being seeded with Compound 1 (0.3 g, prepared as in Example 4B). The mixture was cooled to 20° and stirred for 1 hour. The product was filtered, washed
30 with Industrial methylated spirit and dried to give Compound 1 (8.66 g, 85%)

Example 24:

Maleic acid (0.33 g) was added to a stirred suspension of rosiglitazone (1.0 g) in IMS (30 ml). The reaction mixture was stirred at an oil bath temperature of 60°C for

30 minutes. The hot solution was filtered, then seeded with the product of Example 10 (40 mg) and stirred for 2 hours at 21°C. The white solid was collected by filtration, washed with IMS (10 ml) and dried on the filter for 15 minutes to give the product as a white solid (0.84g).

Claims

1. A process for preparing the rosiglitazone maleate polymorph (Compound 1) substantially free of any other polymorphic forms, which comprises crystallising rosiglitazone maleate in a solvent or mixture of solvents with a dielectric constant such that it provides Compound 1 substantially free of any other polymorphic forms.
2. A process for preparing the rosiglitazone maleate polymorph, Compound 1 substantially free of other polymorphs, which comprises crystallising rosiglitazone maleate in a solvent with a dielectric constant of less than 21 or a mixture of solvents wherein at least one solvent has a dielectric constant of less than 21.
3. A process as claimed in claim 1 or claim 2 wherein the solvent is selected from anisole, isopropyl acetate, ethyl acetate, dichloroethane, methyl isobutyl ketone, n-butanol, propan-2-ol, toluene, dimethylcarbonate, or tetrahydrofuran or mixtures thereof.
4. A process as claimed in any of claims 1 to 3 wherein the crystallisation solvent is a mixture selected from a ethyl acetate and IMS, toluene and IMS or dimethylcarbonate and IMS.
5. A process for preparing the rosiglitazone maleate polymorph (Compound 1) essentially free of any other polymorphic forms, which comprises crystallising rosiglitazone maleate in a solvent or mixture of solvents with a dielectric constant such that it provides Compound 1 essentially free of any other polymorphic forms.
6. A process for preparing the Compound 1 essentially free of any other polymorphic forms of rosiglitazone maleate which comprises crystallising rosiglitazone maleate from a solvent or mixture of solvents wherein the solvent or at least one of the solvents has a dielectric constant of less than 14.
7. A process as claimed in claim 6 for preparing the Compound 1 essentially free of any other polymorphic forms of rosiglitazone maleate which comprises crystallising rosiglitazone maleate from a solvent or mixture of solvents with a dielectric constant of less than 14.
8. A process as claimed in claim 6 or claim 7 wherein the solvent has a dielectric constant of greater than 2.8 and less than 14.
9. A process as claimed in any of claims 5 to 8 wherein the solvent is tetrahydrofuran.
10. A process for preparing Compound 1 which comprises seeding a solution of rosiglitazone maleate in a suitable solvent with a dielectric constant > 21 , with

Compound 1 essentially free of other polymorphic forms prepared according to the process as claimed in any of claims 5 to 9.

11. A process as claimed in claim 10 wherein the solvent is denatured ethanol.

12. The use of Compound 1 essentially free of other polymorphs, prepared by the process of any of claims 5 to 9 as a seed material in a crystallisation process for preparing Compound 1 essentially free of other polymorphs of rosiglitazone maleate.

13. A process for preparing the Compound 1 essentially free of any other polymorphic forms of rosiglitazone maleate which comprises crystallising rosiglitazone maleate from a solvent or mixture of solvents selected from anisole, isopropyl acetate, ethyl acetate, dichloroethane, dimethyl carbonate, methyl isobutyl ketone, tetrahydrofuran or a mixture ethyl acetate and denatured ethanol(IMS).

15

Figure 1.
Infrared spectrum of Rosiglitazone Maleate (Compound 1)

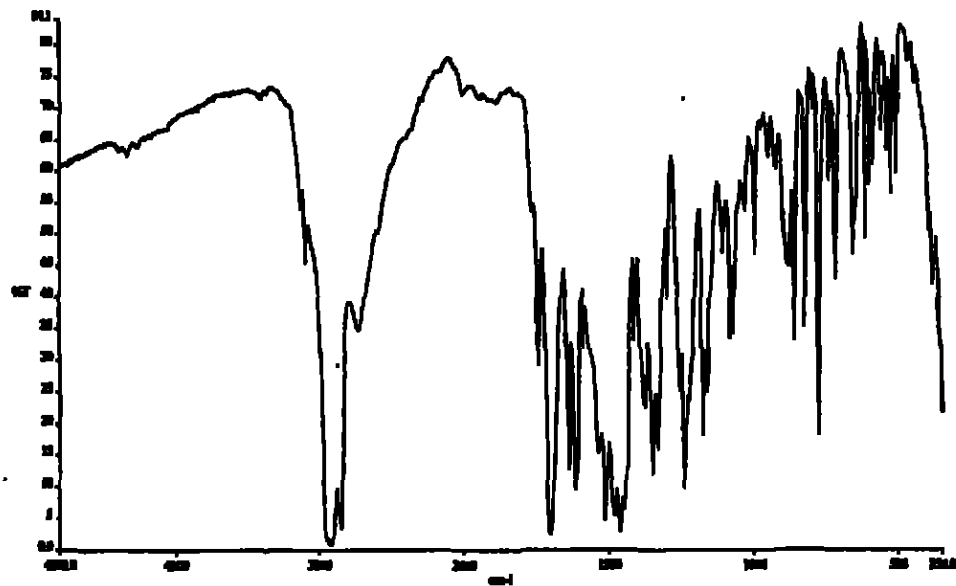
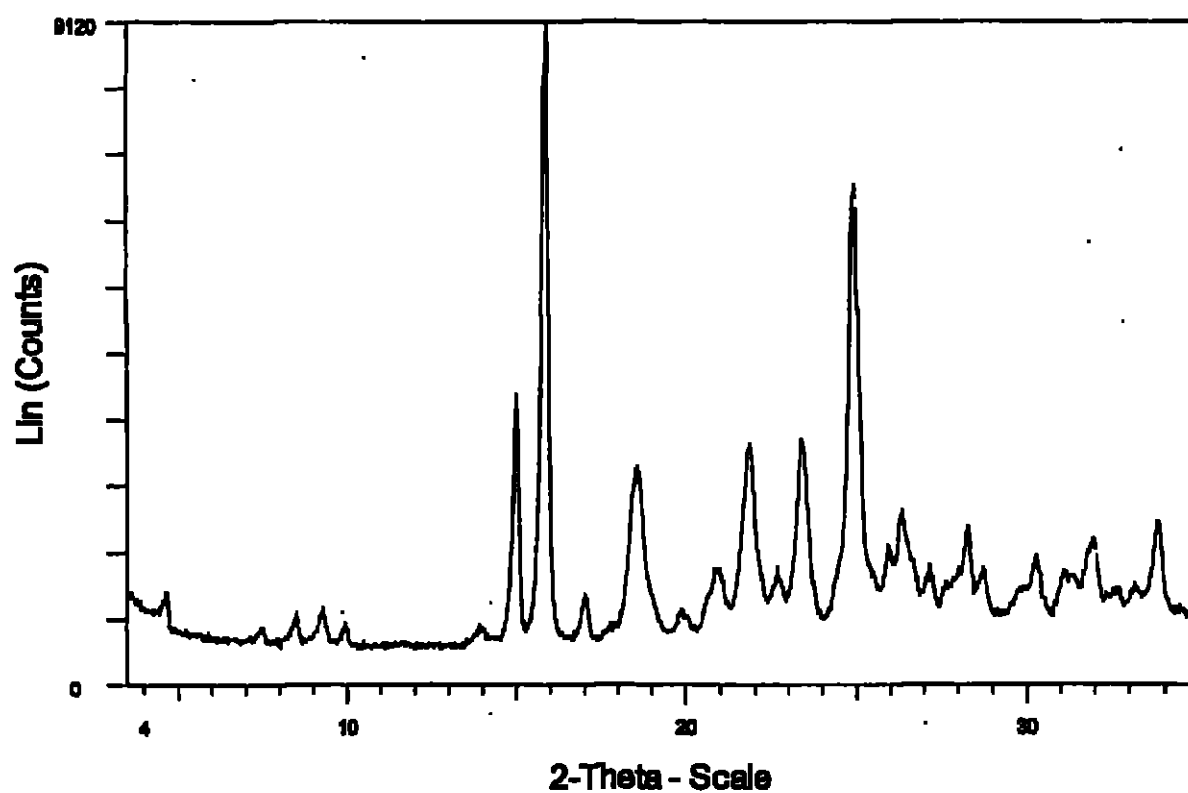


Figure 2.
XRPD of Rosiglitazone Maleate (Compound 1)



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 Int'l. Application No
PCT/GB2004/001306

 A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D417/12

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

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

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

EPO-Internal, WPI Data, 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	EP 1 277 753 A (SMITHKLINE BEECHAM PLC) 22 January 2003 (2003-01-22)	1,2,5-8, 10-13
Y	claim 9; examples 1-3	1-13
X	EP 1 284 268 A (SMITHKLINE BEECHAM PLC) 19 February 2003 (2003-02-19)	1,2,5-8, 10-13
Y	*Examples*claim 9	1-13
X	WO 02/26737 A (CHEBIYYAM PRABHAKAR ; DR REDDY S RES FOUNDATION (IN); MAMILLAPALLI RAM) 4 April 2002 (2002-04-04)	1,2,5-8, 10-13
Y	claims 5-8	1-13
X	WO 00/64896 A (BLACKLER PAUL DAVID JAMES ; GILES ROBERT GORDON (GB); SMITHKLINE BEECH) 2 November 2000 (2000-11-02)	1,2,5-8, 10-13
	cited in the application	
	Examples	
	----- -/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

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

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

Date of the actual completion of the international search

24 June 2004

Date of mailing of the international search report

06/07/2004

 Name and mailing address of the ISA
European Patent Office, P.B. 5816 Patentplan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-204C, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Baston, E

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/GB2004/001306

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 1 219 620 A (SMITHKLINE BEECHAM PLC) 3 July 2002 (2002-07-03) claim 1 -----	1-13
A	WO 94/05659 A (BRIGHWELL MALCOLM DAVID ; POOL COLIN RIPLEY (GB); ROMAN ROBIN SHERWOOD) 17 March 1994 (1994-03-17) claim 1; example 1 -----	1-13
A	WOLFFENBUTTEL B H R ET AL: "ROSIGLITAZONE" EXPERT OPINION ON PHARMACOTHERAPY, ASHLEY, LONDON,, GB, vol. 2, no. 3, 2001, pages 467-478, XP001121064 ISSN: 1465-6566 the whole document -----	1-13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 In ——— national Application No
 PCT/GB2004/001306

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 1277753	A	22-01-2003	EP 1277753 A1	22-01-2003
			AU 4307200 A	10-11-2000
			BB 106122 A	31-05-2002
			BR 0009935 A	16-04-2002
			CA 2370262 A1	02-11-2000
			CN 1355800 T	26-06-2002
			CZ 20013801 A3	17-07-2002
			EA 3031 B1	26-12-2002
			EP 1175418 A2	30-01-2002
			WO 0064893 A2	02-11-2000
			HR 20010774 A1	31-10-2002
			HU 0200937 A2	28-08-2002
			JP 2002543076 T	17-12-2002
			NO 20015148 A	17-12-2001
			NZ 515167 A	27-02-2004
			PL 351685 A1	02-06-2003
			SK 14932001 A3	05-02-2002
			TR 200103060 T2	21-05-2002
			ZA 200108718 A	03-12-2002
EP 1284268	A	19-02-2003	EP 1284268 A1	19-02-2003
			SI 1173434 T1	29-02-2004
			AT 247653 T	15-09-2003
			AU 765498 B2	18-09-2003
			AU 4130600 A	10-11-2000
			BB 106119 A	31-05-2002
			BR 0009934 A	04-06-2002
			CA 2370258 A1	02-11-2000
			CN 1355801 T	26-06-2002
			CZ 20013799 A3	17-04-2002
			DE 60004658 D1	25-09-2003
			DE 60004658 T2	24-06-2004
			DK 1173434 T3	08-12-2003
			EP 1173434 A2	23-01-2002
			ES 2204557 T3	01-05-2004
			WO 0064892 A2	02-11-2000
			HR 20010773 A1	31-10-2002
			HU 0200929 A2	28-08-2002
			JP 2002543075 T	17-12-2002
			NO 20015149 A	17-12-2001
			NZ 515163 A	27-02-2004
			PL 351686 A1	02-06-2003
			PT 1173434 T	31-12-2003
			SK 14912001 A3	05-02-2002
			TR 200103061 T2	21-05-2002
			US 2004092555 A1	13-05-2004
			ZA 200108722 A	11-09-2002
WO 0226737	A	04-04-2002	AU 9123201 A	08-04-2002
			BR 0114196 A	22-07-2003
			CA 2426117 A1	04-04-2002
			CZ 20030864 A3	14-01-2004
			EP 1322647 A1	02-07-2003
			HU 0301161 A2	28-11-2003
			JP 2004509981 T	02-04-2004
			NO 20031366 A	26-05-2003
			WO 0226737 A1	04-04-2002

Form PCT/IB/2004 (patent family search) (January 2004)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int. Application No.

PCT/882004/001306

Patent document cited in search report	Publication state	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0064896	A	02-11-2000	AT 246191 T	15-08-2003
			AU 765005 B2	04-09-2003
			AU 4130800 A	10-11-2000
			BG 106121 A	31-05-2002
			BR 0009932 A	09-04-2002
			CA 2370280 A1	02-11-2000
			CN 1356999 T	03-07-2002
			CZ 20013800 A3	17-04-2002
			DE 60004196 D1	04-09-2003
			DE 60004196 T2	15-04-2004
			DK 1173435 T3	24-11-2003
			EP 1173435 A1	23-01-2002
			EP 1304330 A2	23-04-2003
			ES 2203453 T3	16-04-2004
			WO 0064896 A1	02-11-2000
			HR 20010772 A1	31-10-2002
			HU 0200931 A2	28-08-2002
			JP 2002543077 T	17-12-2002
			MA 25356 A1	31-12-2001
			NO 20015147 A	17-12-2001
			NZ 515168 A	27-02-2004
			PL 351684 A1	02-06-2003
			PT 1173435 T	31-12-2003
			SI 1173435 T1	29-02-2004
			SK 14922001 A3	05-02-2002
			TR 200103062 T2	21-05-2002
			ZA 200108719 A	21-06-2002
EP 1219620	A	03-07-2002	EP 1219620 A1	03-07-2002
			SI 1028960 T1	31-10-2003
			AT 238302 T	15-05-2003
			AU 1559599 A	24-05-1999
			BG 104505 A	31-01-2001
			BR 9814622 A	03-10-2000
			CA 2309461 A1	14-05-1999
			CN 1278818 T	03-01-2001
			DE 69813869 D1	28-05-2003
			DE 69813869 T2	29-01-2004
			DK 1028960 T3	11-08-2003
			EA 2722 B1	29-08-2002
			WO 9923095 A1	14-05-1999
			EP 1028960 A1	23-08-2000
			ES 2197519 T3	01-01-2004
			HK 1032045 A1	30-01-2004
			HR 20000263 A1	31-12-2000
			HU 0100144 A2	28-08-2001
			ID 24644 A	27-07-2000
			JP 2001521937 T	13-11-2001
			NO 20002174 A	30-05-2000
			PL 340366 A1	29-01-2001
			PT 1028960 T	30-09-2003
			SK 6502000 A3	12-09-2000
			TR 200001239 T2	23-07-2001
			TW 538037 B	21-06-2003
			US 2002120150 A1	29-08-2002
			US 2003092742 A1	15-05-2003
			ZA 9810033 A	03-05-2000

32

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int. Application No
PCT/BB2004/001306

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
		CA 2273147 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
		CY 2138 A	21-06-2002
		CZ 9500565 A3	15-11-1995
		CZ 290591 B6	14-08-2002
		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
		JP 2002047288 A	12-02-2002
		LU 90712 A9	12-03-2001
		MA 22970 A1	01-04-1994
		MX 9305397 A1	31-01-1995
		NO 950852 A	03-03-1995
		NO 974646 A	03-03-1995
		NZ 255506 A	22-08-1997
		PL 307812 A1	26-06-1995
		RU 2128179 C1	27-03-1999
		SG 48302 A1	17-04-1998
		SG 83747 A1	16-10-2001
		SI 9300452 A ,B	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

PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DE UN POLIMORFO DE
MALEATO DE ROSIGLITAZONA

MEMORIA DESCRIPTIVA

5

La presente invención se relaciona con la sal maleato de la 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil) amino)etoxi]bencil]tiazolidin-2,4-diona antidiabética, que tiene el nombre aprobado de rosiglitazona y más particularmente con su producción y aislamiento.

10

La rosiglitazona que se describe y reclama en EPA 0306228 muestra buena actividad de disminución de glucosa en la sangre y es útil para el tratamiento y/o profilaxis de hiperglicemia y de particular uso en el tratamiento de diabetes tipo II, hiperlipidemia, hipertensión, enfermedad cardiovascular y ciertos trastornos alimenticios.

15

Un procedimiento mejorado para la preparación de rosiglitazona se describe y reclama en EPA 121 9620A1.

20

EP0658161B1 describe la preparación y aislamiento de una sal de maleato de rosiglitazona, que es en adelante referida como el compuesto 1. Más particularmente EP0558161B1 muestra que la sal de maleato de rosiglitazona (compuesto 1) se puede preparar al disolver rosiglitazona y ácido maleico en etanol caliente, filtrando la solución caliente, permitiendo que se enfríe, y después filtrando la sal requerida que ha sido cristalizada entonces a partir de la solución.

Posteriormente tres polimorfos adicionales de maleato de rosiglitazona se descubrieron y estos se describen en WO 00/64892, WO 00/64896 y WO 00/64893. Estas solicitudes muestran que el compuesto 1 puede ser preparado al disolver cada uno de los tres polimorfos en etanol desnaturalizado caliente y después el sembrado con el compuesto 1. De esta forma WO 00/64893 muestra que el compuesto 1 puede ser preparado al disolver el nuevo polimorfo descrito en la presente (y aquí después referido como el polimorfo de forma 4) en etanol desnaturalizado caliente, filtrando la solución caliente en un recipiente precalentado (56°), calentando el filtrado a 60°C, enfriando con agitación, a 55°C y sembrándolo con el compuesto 1 y después continuar el procedimiento de enfriamiento. WO 00/64896 además muestra que el compuesto 1 puede ser preparado al disolver el nuevo polimorfo descrito aquí en acetona caliente, enfriando a 50°C, sembrando con el compuesto 1 y después continuar el procedimiento de enfriado. Para el uso en la terapia, las formulaciones farmacéuticas requeridas de rosiglitazona convenientemente se preparan usando el compuesto 1 y por tanto es necesario que el procedimiento usado para su fabricación sea robusto y proporcione consistentemente el producto deseado con una calidad adecuada para su uso.

Antes de la preparación y aislamiento de los tres polimorfos adicionales de maleato de rosiglitazona el procedimiento descrito en EP0658161B1 consistentemente satisface los requerimientos para producir,

en una escala de fabricación, el compuesto 1 requerido de la calidad adecuada para el uso farmacéutico.

Posterior a la preparación y aislamiento de los tres polimorfos adicionales se encuentra que el procedimiento descrito ya no provee más un
5 método confiable para la preparación del compuesto 1 y es necesario desarrollar un procedimiento más robusto para preparar el compuesto 1 requerido a una escala comercial. (Más específicamente a veces se encuentra que el método descrito genera el polimorfo de forma 4).

Se ha encontrado que el compuesto 1 requerido de una calidad
10 adecuada para el uso farmacéutico puede ser preparado de manera consistente a través de la cristalización de maleato de rosiglitazona, sin la necesidad de la siembra, en un solvente con una constante dieléctrica adecuada.

La presente invención proporciona de ésta manera un
15 procedimiento para la preparación del polimorfo de maleato de rosiglitazona (compuesto 1) substancialmente libre de cualquier otra forma polimórfica, que comprende la cristalización del maleato de rosiglitazona en un solvente o mezcla de solventes con una constante dieléctrica de tal manera que provea el compuesto 1 substancialmente libre de cualquier otra forma polimórfica.

20 El término substancialmente libre como se usa aquí se refiere al compuesto 1 que preferiblemente contiene menos del 10% de otros polimorfos y más particularmente aproximadamente 5% o menos de otros polimorfos de maleato de rosiglitazona. La cantidad de otros polimorfos en el compuesto 1

se puede determinar usando procedimientos analíticos en estado sólido estándares tales como difracción de polvo de rayos-X y espectroscopia de infrarrojo incluyendo espectroscopia de infrarrojo con un segundo procesamiento derivativo. Una modalidad de la presente invención provee un

5 procedimiento para la preparación del compuesto 1 substancialmente libre de otros polimorfos, que comprende la cristalización del maleato de rosiglitazona en un solvente con una constante dieléctrica de menos de 21 o una mezcla de solventes en donde por lo menos un solvente tiene una constante dieléctrica de menos de 21.

10 Los solventes adecuados con una constante dieléctrica de menos de 21 para su uso en el procedimiento de cristalización incluyen anisol, acetato de isopropilo, acetato de etilo, dicloroetano, metil isobutilcetona, n-butanol, propan-2-ol, tolueno, carbonato de dimetilo, metil etilcetona, acetona, o tetrahidrofurano o mezclas de los mismos. Solventes adecuados adicionales

15 incluyen mezclas de los solventes mencionados anteriormente (con una constante dieléctrica <21) con otros solventes, especialmente solventes con buenas características de solubilidad, por ejemplo el etanol, o el etanol desnaturalizado (alcohol metílico industrial [IMS]). Por ejemplo las mezclas adecuadas son acetato de etilo e IMS, o tolueno e IMS, o carbonato de

20 dimetilo e IMS.

Un solvente particularmente útil para su uso en este procedimiento es el tetrahidrofurano. La solución requerida de maleato de rosiglitazona para su uso en el procedimiento se puede obtener a través del

calentamiento de maleato de rosiglitazona en el solvente seleccionado, convenientemente a una temperatura de menos de 70°C. Alternativamente, la solución requerida de maleato de rosiglitazona se puede obtener al combinar rosiglitazona y ácido maleico en el solvente seleccionado, convenientemente a

5 una temperatura de menos de 70°C.

Cuando la solución requerida de maleato de rosiglitazona para su uso en el procedimiento, se obtiene a través del calentamiento de maleato de rosiglitazona en el solvente seleccionado preferiblemente la solución caliente se pasa a través de un filtro precalentado antes del enfriamiento del

10 filtro y después del aislamiento del compuesto 1 requerido.

El compuesto 1 preparado de acuerdo al procedimiento de la invención es substancialmente libre de cualquier polimorfo de maleato de rosiglitazona que es por tanto adecuado para uso farmacéutico.

En un aspecto adicional, la invención provee un procedimiento

15 para la preparación de polimorfo de maleato de rosiglitazona (compuesto 1) esencialmente libre de cualquier otra forma polimórfica, que comprende la cristalización de maleato de rosiglitazona en un solvente o mezcla de solventes con una constante dieléctrica de tal manera que provee el compuesto 1 esencialmente libre de cualquier otra forma polimórfica.

20 El término esencialmente libre como se usa aquí se refiere a que el compuesto 1 que no contiene algún nivel detectable de otras formas polimorfas conocidas de maleato de rosiglitazona (es decir, menos de 2%) cuando se analiza a través de técnicas convencionales conocidas para el

análisis en estado sólido, convenientemente técnicas de difracción de rayos-X y/o espectroscopia de infrarrojo incluyendo espectroscopia de infrarrojo con un segundo procesamiento derivativo. Más preferiblemente el término "esencialmente libre" se refiere a que cuando el producto del procedimiento se

5 usa como material iniciador en una cristalización de maleato de rosiglitazona (el cual sin sembrado no podría suministrar el compuesto 1 polimórficamente puro) el compuesto 1 resultante también no contiene algún nivel detectable de cualquier otro polimorfo cuando se analiza a través de procedimientos analíticos en estado sólido convencionales. Los procedimientos de análisis en

10 estados sólido adecuados y técnicas incluyen espectroscopia de infrarrojo, técnicas de difracción de rayos-X, espectroscopia de Raman y resonancia magnética en estado sólido. En particular, la difracción de polvo de rayos-X y espectroscopia de infrarrojo incluyendo espectroscopia de infrarrojo con un segundo procesamiento derivativo son técnicas adecuadas.

15 Una modalidad de este aspecto adicional de la invención provee un procedimiento para la preparación del compuesto 1 esencialmente libre de cualquier otra forma polimórfica de maleato de rosiglitazona que comprende la cristalización de maleato de rosiglitazona a partir de un solvente o mezcla de solventes en donde el solvente o por lo menos uno de los solventes tiene una

20 constante dieléctrica de menos de 14. Convenientemente el solvente usado en el procedimiento de cristalización tiene una constante dieléctrica de más de 2.0 y menos de 14.

Los solventes adecuados para su uso en el procedimiento de cristalización incluyen anisol, acetato de isopropilo, acetato de etilo, dicloroetano, metil isobutil cetona, carbonato de dimetilo o tetrahidrofurano o mezclas de los mismos o mezclas con un solvente con una constante
5 dieléctrica de más de 14 tal como IMS. Un ejemplo de tal mezcla adecuada es acetato de etilo e IMS.

Un solvente particularmente útil para su uso en este procedimiento es el tetrahidrofurano.

La solución requerida de maleato de rosiglitazona para su uso en
10 el procedimiento se puede obtener a través del calentamiento de maleato de rosiglitazona en el solvente seleccionado, convenientemente a una temperatura de menos de 70°C. Alternativamente, la solución requerida de maleato de rosiglitazona se puede obtener al combinar rosiglitazona y ácido maleico en el solvente seleccionado, convenientemente a una temperatura de
15 menos de 70°C.

Cuando la solución requerida de maleato de rosiglitazona para su uso en el procedimiento se obtiene a través de calentamiento de maleato de rosiglitazona en el solvente seleccionado, preferiblemente la solución caliente se pasa a través de un filtro precalentado antes del enfriamiento del
20 filtrado y después se realiza el aislamiento del compuesto 1 requerido. Cuando la solución requerida de maleato de rosiglitazona para su uso en el procedimiento se obtiene a través del calentamiento de la base libre de rosiglitazona y ácido maleico en el solvente seleccionado, la solución caliente

resultante convenientemente se pasa a través de un filtro precalentado antes del enfriamiento del filtrado y después se realiza el aislamiento del compuesto 1 requerido. Convenientemente el recipiente que recolecta el filtrado es libre de cualquier contaminación por cualquier otro polimorfo y esto puede lograrse
5 mediante procedimientos de lavado.

Se ha encontrado que cuando el compuesto 1 esencialmente libre de otros polimorfos se usa como material iniciador en el procedimiento para la cristalización de maleato de rosiglitazona de una solución en un solvente con una constante dieléctrica >21 tal como el etanol, por ejemplo
10 etanol desnaturalizado, el producto de este procedimiento es el compuesto 1 de una calidad adecuada para su uso farmacéutico.

El termino "de una calidad adecuada para su uso farmacéutico" como se usa aquí preferiblemente se refiere a que el compuesto 1 es sustancialmente libre de otros polimorfos y más preferiblemente es
15 esencialmente libre de otros polimorfos.

Además este procedimiento no solo robustece sino que provee unos medios particularmente convenientes para preparar el compuesto 1 de la calidad requerida en una escala comercial.

De esta forma en un aspecto adicional la invención provee
20 también un procedimiento para preparar el compuesto 1 que comprende la siembra de una solución de maleato de rosiglitazona en un solvente adecuado con una constante dieléctrica >21 con el compuesto 1 esencialmente libre de otras formas polimórficas preparadas de acuerdo a la invención.

Los solventes adecuados para su uso en este procedimiento incluyen etanol o etanol desnaturalizado. En una modalidad preferida de esta invención, el procedimiento para la preparación del compuesto 1 comprende la siembra de una solución de maleato de rosiglitazona en etanol desnaturalizado (IMS) con el material iniciador compuesto 1 preparado de acuerdo a la invención. Convenientemente este procedimiento se realiza a través del calentamiento de la solución de maleato de rosiglitazona en etanol desnaturalizado a una temperatura de menos de 70°C, por ejemplo 68-69°, ajustando la temperatura del filtrado a aproximadamente 60°C y enfriando con agitación, entonces agregando el material iniciador cuando la temperatura de la solución es aproximadamente 50°C y después continuando el enfriamiento a una temperatura de menos de 25°C y aislando el compuesto 1 por filtración. Un aspecto preferido de este procedimiento es que cuando el material iniciador es aquel preparado a través de cristalización de tetrahydrofurano.

La invención provee también un procedimiento para la preparación del compuesto 1, esencialmente libre de cualquier otro polimorfo de maleato de rosiglitazona que comprende la cristalización de maleato de rosiglitazona a partir de un solvente seleccionado de anisol, acetato de isopropilo, acetato de etilo, dicloroetano, carbonato de dimetilo, metil isobutil cetona o tetrahydrofurano o mezclas de los mismos o una mezcla de acetato de etilo y etanol desnaturalizado (IMS).

La solución requerida de maleato de rosiglitazona para su uso en el procedimiento se puede obtener a través del calentamiento de maleato de

rosiglitazona en el solvente seleccionado, convenientemente a una temperatura de menos de 70°C.

El procedimiento de acuerdo a la invención preferiblemente se realiza a través del filtrado de la solución caliente a través de un filtro precalentado, enfriando el filtrado y después recolectando el compuesto 1 requerido por filtración. De manera conveniente, el recipiente de recolección del filtrado es libre de cualquier contaminación con cualquier otro polimorfo de maleato de rosiglitazona y esto se puede lograr a través de procedimientos de limpieza convencionales.

10 Alternativamente, la solución de maleato de rosiglitazona se puede preparar a través del mezclado de la base libre de rosiglitazona con ácido maleico en el solvente seleccionado con calentamiento si es apropiado y después el enfriamiento subsiguiente de la solución caliente.

Un solvente particularmente útil para su uso en este procedimiento es tetrahidrofurano.

Los datos de caracterización para el polimorfo de maleato de rosiglitazona referido en la presente como el compuesto 1 se proporcionan a continuación:

El espectro de absorción de infrarrojo de una dispersión de aceite mineral del producto se obtiene usando un espectrómetro Nicolet 710-FT-IR a una resolución de 2 cm⁻¹ (figura 1). Los datos son numerizados en intervalos de 1 cm⁻¹. Las bandas se observan en 4327, 3420, 3131, 3099, 2950, 2924, 2853, 2732, 1889, 1744, 1705, 1640, 1617, 1586, 1538, 1513,

1482, 1463, 1449, 1414, 1384, 1377, 1353, 1335, 1303, 1274, 1262, 1245, 1227, 1179, 1164, 1109, 1083, 1070, 1030, 997, 952, 933, 924, 902, 882, 861, 823, 801, 778, 742, 723, 718, 657, 647, 617, 605, 590, 580, 541, 525, 508, 467, 445, 396, 384, 373, 367, 360, 357 cm^{-1} .

5

XRPD para maleato de rosiglitazona (compuesto 1)

El patrón de XRPD del producto (figura 2) se registra usando las siguientes condiciones de adquisición: ánodo tubular: Cu, tensión del generador: 40 kv, corriente del generador: 30 mA, ángulo de inicio: $3.5^{\circ}2\theta$, ángulo final: $35.0^{\circ}2\theta$, tamaño de paso $0.02^{\circ}2\theta$, tiempo por paso: 4.55 segundos. Los ángulos de XRPD característicos e intensidades relativas se registran en el cuadro 1.

10

CUADRO 1

Angulo 2-theta °	Intensidad Relativa %
4.6	14.0
7.4	8.5
8.4	10.7
9.2	10.8
9.9	9.1
13.9	9.0
15.0	43.7
15.9	100.0
17.0	13.5
17.8	9.2
18.6	32.8
19.9	11.2
20.6	13.2
20.9	17.3
21.8	36.3
22.7	17.5
23.4	36.9
24.9	75.5
26.0	20.7
26.3	25.9
26.7	18.6
27.2	17.9
27.7	14.5
28.3	23.5
28.7	17.3
29.8	14.3
30.3	19.2
31.1	16.9
31.4	16.3
32.0	22.0
32.7	14.1
33.2	14.4
33.9	24.3

20

Los datos de caracterización para los otros polimorfos conocidos de maleato de rosiglitazona se describen en WO 00/64892, WO 00/64896 y WO 00/64893.

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

Los valores de constante dieléctrica (determinados a 20°C) del solvente usado en el ejemplo son como siguen:

- 5 Tolueno (2.4), anisol (4.3), dietiléter (4.3), acetato de etilo (6.0) tetrahidrofurano (7.6), dicloroetano (10.4), metil isobutil cetona (13.1), n-butanol (17.5), propan-2-ol (18.3), metil etil cetona (18.5), acetona (20.6) y etanol (22.4), [Ian M Smallwood (1996) Handbook of Organic Solvent Properties, Arnold, Londres], carbonato de dimetilo (3.2) [H.D. Goodfellow y
- 10 W.F. Graydon, Chemical Engineering Science, 1968, Vol 23, pp. 1267-12810 Pergamon Press, GB], acetato de isopropilo (4.7) [C Mialkowski, A Chagnes, B Carré, D Lemordant y P Willmann, J Chem. Thermodynamics, 2002, 34, 1847-1856].

- A menos que se establezca otra cosa, la pureza polimórfica del
- 15 "compuesto 1" obtenido en los ejemplos se determina usando infrarrojo, el espectro de absorción es obtenido a partir de una dispersión de aceite mineral del compuesto usando un espectrómetro Nicolet 710 FT-IR con una resolución de 2 cm⁻¹ o del producto sólido usando un espectrómetro Perkin-Elmer de un espectro FT-IR ajustado con un accesorio universal ATR.

- 20 A menos que se especifique otra cosa en los ejemplos, el maleato de rosiglitazona usado como material iniciador es el polimorfo anteriormente identificado aquí como el compuesto 1.

Sección A:**Preparaciones del compuesto 1 (maleato de rosiglitazona)**
esencialmente libre de otros polimorfos

5

EJEMPLO 1

Se añade maleato de rosiglitazona (1.0 g) a anisol (200 ml) y la mezcla se calienta a 70°C, entonces se filtra para remover el material no disuelto. El filtrado se calienta nuevamente a 65°C y se deja enfriar. La mezcla se agita durante 2 horas a 20-25°C y después se filtra, la torta de filtro se lava con dietiléter (10 ml), y el sólido se seca en un horno de vacío para proporcionar el compuesto 1 (0.25 g).

15

EJEMPLO 2

Se añade maleato de rosiglitazona (2.0 g) a acetato de isopropilo (400 ml) y la mezcla se calienta a 75°C, entonces se filtra para remover el material no disuelto. El filtrado se calienta nuevamente a 65°C y se deja enfriar. La mezcla se agita durante 2 horas a 20-25°C y después se filtra. La torta de filtro se lava con acetato de isopropilo (10 ml), y el sólido se seca en un horno de vacío para proporcionar el compuesto 1 (1.32 g).

EJEMPL 3

Se añade maleato de rosiglitazona (2.0 g) a acetato de etilo (200 ml) y la mezcla se calienta a reflujo, y la solución resultante se filtra. El filtrado se calienta nuevamente a reflujo y se deja enfriar. La suspensión resultante se agita durante 2 horas a 20-25°C y después se filtra. La torta de filtro se lava con acetato de etilo (10 ml), y se seca en un horno de vacío para proporcionar el compuesto 1 (1.58 g).

10

EJEMPLO 4A

Se añade maleato de rosiglitazona (5.0 g) a tetrahidrofurano (35 ml) y la mezcla se calienta a reflujo y entonces se filtra. El filtrado se calienta nuevamente a reflujo y se deja enfriar. La mezcla se agita durante 1.5 horas a 20-25°C y después se filtra. La torta de filtro se lava con tetrahidrofurano (8 ml), y el sólido se seca en un horno de vacío para proporcionar el compuesto 1 (3.56 g).

15

EJEMPLO 4B

20

Se añade maleato de rosiglitazona (5.0 g) a tetrahidrofurano (100 ml) y la mezcla se calienta a reflujo para proveer una solución, y después se filtra. El filtrado se transfiere a un recipiente precalentado a través de un filtro

en línea bajo presión de nitrógeno. Se destila el tetrahidrofurano hasta que quede un volumen residual de 35-40 ml. La solución se enfría a 20°C resultando en la cristalización. La mezcla se agita durante 2 horas a 20°C y el producto se filtra, lava con tetrahidrofurano (5 ml) y seca a 50°C para proveer el compuesto 1 (3.55 g).

EJEMPLO 5

Se añade maleato de rosiglitazona (2.0 g) a dicloroetano (85 ml) y la mezcla se calienta a reflujo y entonces se filtra. El filtrado se calienta nuevamente a 70°C y se deja enfriar. Un aceite es producido originalmente y el cual cristaliza durante un enfriamiento adicional. La mezcla se agita durante 2 horas a 20-25°C y después se filtra. La torta de filtro se seca en un horno de vacío para proporcionar el compuesto 1 (1.67 g).

15

EJEMPLO 6

Se añade maleato de rosiglitazona (2.0 g) a metilisobutil cetona (240 ml) y la mezcla se calienta a 70°C, y después se filtra. El filtrado es calentado nuevamente a 65°C y se deja enfriar. La cristalización inicia después de 0.5 horas a 20-25°C, la mezcla se agita durante 1.5 horas adicionales a 20-25°C y después se filtra. La torta de filtro se lava con

20

metilisobutil cetona (15 ml), y se seca en un horno de vacío para proveer el compuesto 1 (1.33 g).

EJEMPLO 7

5

Una mezcla de base libre de rosiglitazona (6.0 g) y tetrahidrofurano (30 ml) se calienta a 35°C, y se añade el ácido maleico (2.10 g). La solución resultante se calienta a 60°C, se mantiene a esta temperatura durante 20 minutos, y después se filtra. El filtrado se calienta nuevamente a 60°C y se deja enfriar. La mezcla se agita durante 2 horas a 20-25°C y después se filtra. La torta de filtro se lava con tetrahidrofurano (10 ml) y se seca en un horno de vacío para proveer el compuesto 1 (5.22 g).

10

EJEMPLO 8

15

Se añade ácido maleico (3.3 g) a una suspensión agitada de rosiglitazona (10.0 g) en tetrahidrofurano (100 ml). La mezcla de reacción se agita durante 45 minutos a 21°C. La solución clara se filtra, se reduce a 50 ml, después se agita durante 17 horas a 21°C. El sólido blanco es recolectado por 20 filtración, lavado con tetrahidrofurano (20 ml) y después secado en el filtro durante 15 minutos para proveer el producto como un sólido blanco (11.65 g).

EJEMPLO 9

Se añade ácido maleico (0.33 g) a una suspensión agitada de rosiglitazona (1.0 g) en dietiléter (200 ml) a 21°C. La mezcla de reacción se
5 agita a reflujo durante 30 minutos, después se enfría a 21°C. (No se observa solución clara) la mezcla de reacción se agita durante 24 horas a 21°C, el sólido blanco es recolectado por filtración, lavado con dietiléter (20 ml) y después secado en el filtro durante 15 minutos para proveer el producto como un sólido blanco (1.1 g).

10

EJEMPLO 10

Se añade ácido maleico (0.33 g) a una suspensión agitada de rosiglitazona (1.0 g) en una mezcla de solventes premezclada de IMS: acetato
15 de etilo (3 ml: 7 ml) a 21°C bajo argón. La mezcla de reacción se calienta en un baño de aceite a una temperatura de 55°C durante 30 minutos, después se enfría a 21°C y se agita durante 17 horas a 21°C. Se recolecta el sólido blanco por filtración, se lava con IMS (20 ml) y después se seca en el filtro durante 15 minutos para proveer el producto como un sólido blanco (0.97 g).

20

EJEMPLO 11

Se añade ácido maleico (0.33 g) a una suspensión agitada de rosiglitazona (1.0 g) en dicloroetano (50 ml) a 21°C. La mezcla de reacción se calienta en un baño de aceite con una temperatura de 76°C durante 30 minutos. La solución clara se enfría a 21°C y se agita durante 150 minutos. El sólido blanco es recolectado por filtración, lavado con dicloroetano (10 ml) después secado en el filtro durante 20 minutos para proveer el producto como un sólido blanco (1.14 g).

10

EJEMPLO 12

Se calienta maleato de rosiglitazona (polimorfo de forma 4, 1.0 g) en tetrahidrofurano (15 ml) durante 24 minutos a reflujo (temperatura del baño de aceite de 79°C). La solución clara caliente se enfría a 21°C con agitación. La agitación se continúa durante 17.5 horas adicionales a 21°C. El sólido blanco es recolectado por filtración, lavado con tetrahidrofurano (5 ml) después secado bajo vacío sobre pentóxido fosforoso durante 2 horas a 21°C para proveer el producto como un sólido blanco (0.44 g).

20

EJEMPL 13

Se calienta maleato de rosiglitazona (polimorfo de forma 4, 1.0 g) y 1,2-dicloroetano (50 ml) en un baño de aceite con una temperatura de 79°C con agitación. Se añaden volúmenes adicionales de 1,2-dicloroetano después de 20 minutos (25ml) y 30 minutos (25 ml), respectivamente. La suspensión resultante se calienta en un baño de aceite con una temperatura de 79°C con agitación durante 30 minutos, y después se filtra. El filtrado claro se agita durante 16 horas a 21°C. El sólido blanco es recolectado por filtración, lavado con 1,2-dicloroetano (5 ml) y después secado en el filtro durante 20 minutos para proveer el producto como un sólido blanco (0.55 g).

EJEMPLO 14

Se calienta maleato de rosiglitazona (polimorfo de forma 4 (1.0 g)) y acetato de etilo (100 ml) en un baño de aceite con una temperatura de 79°C con agitación. Se añaden volúmenes adicionales de acetato de etilo después de 20 minutos (50 ml) y 30 minutos (50 ml), respectivamente. La suspensión resultante se calienta en un baño de aceite con una temperatura de 79°C con agitación durante 25 minutos y después se filtra. El filtrado claro se agita durante 16 horas a 21°C. El sólido blanco es recolectado mediante filtración, lavado con acetato de etilo (5 ml), secado en el filtro durante 20 minutos para proveer el producto como un sólido banco (0.52 g).

El análisis espectral infrarrojo en estado sólido y/o análisis XRPD de los productos de los ejemplos 1 a 14 y 22 a 24 no encuentra algún nivel detectable de otros polimorfos de maleato de rosiglitazona.

5

Sección B

Preparación del compuesto 1 (maleato de rosiglitazona)
sustancialmente libre de otros polimorfos

10

EJEMPLO 15

Se calienta rosiglitazona (3.33 g) en n-butanol (100 ml) a 70°C durante 15 minutos y después se filtra. La solución se vuelve a calentar a 70°C, después se enfría a 20-25°C y se agita durante 2 horas a 20-25°C. El sólido banco es recolectado por filtración, lavado con IMS (8 ml) y después
15 secado a 50°C bajo vacío durante 24 horas para proveer el producto como un sólido blanco (2.74 g).

Pureza polimórfica aproximadamente del 95%.

20

EJEMPLO 16

Se calienta rosiglitazona (4.0 g) en metil etil cetona (120 ml) a 65-70°C durante 20 minutos y después se filtra. El filtrado es calentado

nuevamente a 65°C, enfriado a 20-25°C y agitado durante 2.5 horas a 20-25°C. El sólido es recolectado por filtración, lavado por metil etil cetona (15 ml) y después secado bajo vacío a 50°C durante 18 horas para proveer el producto como un sólido blanco (2.42).

5 Pureza polimórfica aproximadamente del 95%.

EJEMPLO 17

10 Se añade ácido maleico (0.33 g) a una suspensión de rosiglitazona (1.0 g) en propan-2-ol (20 ml) a 21°C. La mezcla se agita durante 25 minutos en un baño de aceite con una temperatura de 60°C, después se enfría a 21°C y se agita durante 2 horas a 21°C. El sólido blanco es recolectado por filtración, lavado con IPA (10 ml) después secado en el filtro durante 10 minutos para proveer el producto como un sólido blanco (1.24g).

15 Pureza polimórfica >95%.

EJEMPLO 18

20 Se añade ácido maleico (0.35 g) a una suspensión agitada de rosiglitazona (1.0 g) en una mezcla de IMS (10 ml) y tolueno (25 ml) a 21°C bajo argón. La mezcla de reacción se calienta en un baño de aceite a una temperatura de 55°C durante 30 minutos, después se enfría a 21°C y se agita durante 17 horas a 21°C. El sólido blanco es recolectado por filtración, lavado

con tolueno (10 ml) y después secado en el filtro durante 10 minutos para proveer el producto como un sólido blanco (0.91 g).

Pureza polimórfica >95%.

5

EJEMPLO 19

Se añade ácido maleico (0.33 g) a una suspensión agitada de rosiglitazona (1.0 g) en un solvente premezclado de IMS:carbonato de dimetilo (5 ml: 5ml) a 21°C bajo argón. La mezcla de reacción se calienta en un baño de aceite con una temperatura de 55°C durante 20 minutos, después se enfría a 21°C y se agita durante 3 horas a 21°C. El sólido blanco es recolectado por filtración, lavado con IMS (20 ml) y después secado en el filtro durante 20 minutos para proveer el producto como un sólido blanco (0.69 g).

10

Pureza polimórfica aproximadamente de 95%.

15

EJEMPLO 20

Se añade ácido maleico (0.32 g) a una suspensión agitada de rosiglitazona (1.0 g) en acetona (20 ml) a 21°C. La mezcla de reacción se agita a reflujo durante 30 minutos y después se enfría a 21°C con agitación. Se observa la cristalización después de 30 minutos. Se agita la reacción durante 16 horas adicionales a 21°C. El sólido blanco es recolectado por

20

filtración, lavado con acetona (10 ml) después secado en el filtro durante 30 minutos para proveer el producto como un sólido blanco (0.9 g).

Pureza polimórfica >95%.

5

EJEMPLO 21

Se calienta maleato de rosiglitazona (polimorfo de forma 4, 1.0 g) en acetona (30 ml) durante 20 minutos a reflujo. La solución clara caliente se filtra y después se enfría a 21°C con agitación. Se observa la cristalización después de 1 hora con 55 minutos, la agitación es continua durante 19 horas adicionales. El sólido blanco es recolectado por filtración, después secado bajo vacío, sobre pentóxido fosforoso durante 2 horas a 21°C para proveer el producto blanco, como un sólido blanco (0.51 g).

Pureza polimórfica >95%.

Sección C

Procedimiento para la preparación del compuesto 1 esencialmente libre de otros polimorfos usando material iniciador adecuado

5

EJEMPLO 22

Se añade ácido maleico (0.33 g) a una suspensión agitada de rosiglitazona (1.0 g) en IMS (30 ml). La mezcla de reacción se agita en un baño de aceite con una temperatura de 60°C durante 22 minutos. La solución caliente se filtra, después se siembra con el producto del ejemplo 8 (40 mg) y se agita durante 2 horas a 21°C. EL sólido blanco es recolectado por filtración, lavado con IMS (10 ml) y secado con el filtro durante 15 minutos para proveer el producto requerido como un sólido blanco (0.79 g).

15

EJEMPLO 23

Una mezcla de rosiglitazona (7.5 g) y ácido maleico (2.55 g) se calienta a 70°C en alcohol metílico industrial (75 ml) bajo nitrógeno. Después de 30 minutos se transfiere la solución clara a un recipiente precalentado a través de un filtro en línea bajo presión de nitrógeno. La solución se calienta nuevamente a 70°C con agitación y después se enfría a 55°C antes de ser sembrado con el compuesto 1 (0.3 g, preparado como en el ejemplo 4B). La

20

mezcla se enfría a 20°C y se agita durante 1 hora. El producto es filtrado, lavado con alcohol metílico industrial y secado para proveer el compuesto 1 (8.66 g, 85%).

5

EJEMPLO 24

Se añade ácido maleico (0.33 g) a una suspensión agitada de rosiglitazona (1.0 g) en IMS (30 ml). La mezcla de reacción se agita en un baño de aceite a una temperatura de 60°C durante 30 minutos. Se filtra la solución caliente, después se siembra con el producto del ejemplo 10 (40 mg) y se agita durante 2 horas a 21°C. El sólido blanco es recolectado por filtración, lavado con IMS (10 ml) y secado en el filtro durante 15 minutos para proveer el producto como un sólido blanco (0.84 g).

NOVEDAD DE LA INVENCION

REIVINDICACIONES

5 1.- Un procedimiento para la preparación de polimorfo maleato de rosiglitazona (compuesto 1) substancialmente libre de cualquier otra forma polimórfica, que comprende la cristalización de maleato de rosiglitazona en un solvente o mezcla de solventes con una constante dieléctrica tal que provea al compuesto 1 substancialmente libre de cualquier otra forma polimórfica.

10 2.- Un procedimiento para la preparación de polimorfo maleato de rosiglitazona, compuesto 1 substancialmente libre de otros polimorfos, que comprende la cristalización de maleato de rosiglitazona en un solvente con una constante dieléctrica de menos de 21 o una mezcla de solventes en donde por lo menos un solvente tiene una constante dieléctrica de menos de
15 21.

 3.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, caracterizado además porque el solvente se selecciona de anisol, acetato de isopropilo, acetato de etilo, dicloroetano, metilisobutilcetona, n-butanol, propan-2-ol, tolueno, carbonato de dimetilo, o tetrahidrofurano o
20 mezclas de los mismos.

 4.- El procedimiento de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado además porque el solvente de

cristalización es una mezcla seleccionada de un acetato de etilo e IMS, tolueno e IMS o carbonato de dimetilo e IMS.

5.- Un procedimiento para la preparación del polimorfo maleato de rosiglitazona (compuesto 1) esencialmente libre de cualquier otra forma polimórfica, que comprende la cristalización de maleato de rosiglitazona en un solvente o mezcla de solventes con una constante dieléctrica tal que provea al compuesto 1 esencialmente libre de cualquier otra forma polimórfica.

6.- Un procedimiento para la preparación del compuesto 1 esencialmente libre de cualquier otra forma polimórfica de maleato de rosiglitazona que comprende la cristalización de maleato de rosiglitazona a partir de un solvente o mezcla de solventes en donde el solvente o por lo menos uno de los solventes tiene una constante dieléctrica de menos de 14.

7.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 6, para la preparación del compuesto 1 esencialmente libre de cualquier otra forma polimórfica de maleato de rosiglitazona que comprende la cristalización de maleato de rosiglitazona a partir de un solvente o mezcla de solventes con una constante dieléctrica de menos de 14.

8.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 6 o la reivindicación 7, caracterizado además porque el solvente tiene una constante dieléctrica de más de 2.8 y menos de 14.

9.- El procedimiento de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 5 a 8, caracterizado además porque el solvente es tetrahidrofurano.

10.- Un procedimiento para la preparación del compuesto 1, que comprende la siembra de una solución de maleato de rosiglitazona en un solvente adecuado con una constante dieléctrica >21 , con el compuesto 1 esencialmente libre de otras formas polimórficas preparadas de acuerdo al procedimiento de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 5 a 9.

11.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 10, caracterizado además porque el solvente es etanol desnaturalizado.

12.- El uso del compuesto 1 esencialmente libre de otros polimorfos preparado de acuerdo al procedimiento de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 5 a 9 como un material iniciador en un procedimiento de cristalización para la preparación del compuesto 1 esencialmente libre de otros polimorfos del maleato de rosiglitazona.

13.- Un procedimiento para la preparación del compuesto 1 esencialmente libre de cualquier otra forma polimórfica de maleato de rosiglitazona que comprende la cristalización de maleato de rosiglitazona a partir de un solvente o mezcla de solventes seleccionados de anisol, acetato de isopropilo, acetato de etilo, dicloroetano, carbonato de dimetilo, metilisobutilcetona, tetrahidrofurano o una mezcla de acetato de etilo y etanol desnaturalizado (IMS).

RESUMEN DE LA INVENCION

Un procedimiento de cristalización para la preparación de un polimorfo de maleato de rosiglitazona (compuesto 1), y un procedimiento para la preparación del compuesto 1 con una pureza polimórfica que es adecuada para su uso como un material iniciador en un procedimiento de cristalización para la preparación del compuesto 1.

10

15

JQ

P05-1478F

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference PB60164	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/GB2004/001306	International filing date (day/month/year) 25/03/2004	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 28/03/2003
Applicant GLAXO GROUP LIMITED		

This International Search Report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This International Search Report consists of a total of 6 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

☐ The international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

b. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ Certain claims were found unsearchable (See Box II).

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box III).

4. With regard to the title,

☐ the text is approved as submitted by the applicant.

☒ the text has been established by this Authority to read as follows:

PROCESS FOR PREPARING A POLYMORPH OF ROSIGLITAZONE MALEATE

5. With regard to the abstract,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. With regards to the drawings,

a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____

☐ as suggested by the applicant.

☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure.

☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention.

b. ☒ none of the figures is to be published with the abstract.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/GB2004/001306A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D417/12

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

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

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

EPO-Internal, WPI Data, 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 Y	EP 1 277 753 A (SMITHKLINE BEECHAM PLC) 22 January 2003 (2003-01-22) claim 9; examples 1-3	1,2,5-8, 10-13 1-13
X Y	EP 1 284 268 A (SMITHKLINE BEECHAM PLC) 19 February 2003 (2003-02-19) *Examples*claim 9	1,2,5-8, 10-13 1-13
X Y	WO 02/26737 A (CHEBIYYAM PRABHAKAR ; DR REDDY S RES FOUNDATION (IN); NAMILLAPALLI RAM) 4 April 2002 (2002-04-04) claims 5-8	1,2,5-8, 10-13 1-13
X	WO 00/64896 A (BLACKLER PAUL DAVID JAMES ; GILES ROBERT GORDON (GB); SMITHKLINE BEECH) 2 November 2000 (2000-11-02) cited in the application *Examples*	1,2,5-8, 10-13
	-/-	

☒ 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 (see specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

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

Date of the actual completion of the international search

24 June 2004

Date of mailing of the international search report

06/07/2004

Name and mailing address of the ISA
European Patent Office, P.B. 8618 Patentkan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-8040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Baston, E

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/GB2004/001306

65

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 1 219 620 A (SMITHKLINE BEECHAM PLC) 3 July 2002 (2002-07-03) claim 1	1-13
A	WO 94/05659 A (BRIGHWELL MALCOLM DAVID ; POOL COLIN RIPLEY (GB); ROMAN ROBIN SHERWOOD) 17 March 1994 (1994-03-17) claim 1; example 1	1-13
A	WOLFFENBUTTEL B H R ET AL: "ROSIGLITAZONE" EXPERT OPINION ON PHARMACOTHERAPY, ASHLEY, LONDON,, GB, vol. 2, no. 3, 2001, pages 467-478, XP001121064 ISSN: 1465-6566 the whole document	1-13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/GB2004/001306

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 1277753	A	22-01-2003	EP 1277753 A1	22-01-2003
			AU 4307200 A	10-11-2000
			BG 106122 A	31-05-2002
			BR 0009935 A	16-04-2002
			CA 2370262 A1	02-11-2000
			CN 1355800 T	26-06-2002
			CZ 20013801 A3	17-07-2002
			EA 3031 B1	26-12-2002
			EP 1175418 A2	30-01-2002
			WO 0064893 A2	02-11-2000
			HR 20010774 A1	31-10-2002
			HU 0200937 A2	28-08-2002
			JP 2002543076 T	17-12-2002
			NO 20015148 A	17-12-2001
			NZ 515167 A	27-02-2004
			PL 351685 A1	02-06-2003
			SK 14932001 A3	05-02-2002
			TR 200103060 T2	21-05-2002
			ZA 200108718 A	03-12-2002
EP 1284268	A	19-02-2003	EP 1284268 A1	19-02-2003
			SI 1173434 T1	29-02-2004
			AT 247653 T	15-09-2003
			AU 765498 B2	18-09-2003
			AU 4130600 A	10-11-2000
			BG 106119 A	31-05-2002
			BR 0009934 A	04-06-2002
			CA 2370258 A1	02-11-2000
			CN 1355801 T	26-06-2002
			CZ 20013799 A3	17-04-2002
			DE 60004658 D1	25-09-2003
			DE 60004658 T2	24-06-2004
			DK 1173434 T3	08-12-2003
			EP 1173434 A2	23-01-2002
			ES 2204557 T3	01-05-2004
			WO 0064892 A2	02-11-2000
			HR 20010773 A1	31-10-2002
			HU 0200929 A2	28-08-2002
			JP 2002543075 T	17-12-2002
			NO 20015149 A	17-12-2001
			NZ 515163 A	27-02-2004
			PL 351686 A1	02-06-2003
			PT 1173434 T	31-12-2003
			SK 14912001 A3	05-02-2002
			TR 200103061 T2	21-05-2002
			US 2004092555 A1	13-05-2004
			ZA 200108722 A	11-09-2002
WO 0226737	A	04-04-2002	AU 9123201 A	08-04-2002
			BR 0114196 A	22-07-2003
			CA 2426117 A1	04-04-2002
			CZ 20030864 A3	14-01-2004
			EP 1322647 A1	02-07-2003
			HU 0301161 A2	28-11-2003
			JP 2004509961 T	02-04-2004
			NO 20031356 A	26-05-2003
			WO 0226737 A1	04-04-2002

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/GB2004/001306

67

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0064896	A	02-11-2000	AT 246191 T	15-08-2003
			AU 765005 B2	04-09-2003
			AU 4130800 A	10-11-2000
			BG 106121 A	31-05-2002
			BR 0009932 A	09-04-2002
			CA 2370280 A1	02-11-2000
			CN 1356999 T	03-07-2002
			CZ 20013800 A3	17-04-2002
			DE 60004196 D1	04-09-2003
			DE 60004196 T2	15-04-2004
			DK 1173435 T3	24-11-2003
			EP 1173435 A1	23-01-2002
			EP 1304330 A2	23-04-2003
			ES 2203453 T3	16-04-2004
			WO 0064896 A1	02-11-2000
			HR 20010772 A1	31-10-2002
			HU 0200931 A2	28-08-2002
			JP 2002543077 T	17-12-2002
			MA 25356 A1	31-12-2001
			NO 20015147 A	17-12-2001
			NZ 515168 A	27-02-2004
			PL 351684 A1	02-06-2003
			PT 1173435 T	31-12-2003
			SI 1173435 T1	29-02-2004
			SK 14922001 A3	05-02-2002
			TR 200103062 T2	21-05-2002
			ZA 200108719 A	21-06-2002
EP 1219620	A	03-07-2002	EP 1219620 A1	03-07-2002
			SI 1028960 T1	31-10-2003
			AT 238302 T	15-05-2003
			AU 1559599 A	24-05-1999
			BG 104505 A	31-01-2001
			BR 9814622 A	03-10-2000
			CA 2309461 A1	14-05-1999
			CN 1278818 T	03-01-2001
			DE 69813869 D1	28-05-2003
			DE 69813869 T2	29-01-2004
			DK 1028960 T3	11-08-2003
			EA 2722 B1	29-08-2002
			WO 9923095 A1	14-05-1999
			EP 1028960 A1	23-08-2000
			ES 2197519 T3	01-01-2004
			HK 1032046 A1	30-01-2004
			HR 20000263 A1	31-12-2000
			HU 0100144 A2	28-08-2001
			ID 24644 A	27-07-2000
			JP 2001521937 T	13-11-2001
			NO 20002174 A	30-05-2000
			PL 340366 A1	29-01-2001
			PT 1028960 T	30-09-2003
			SK 6502000 A3	12-09-2000
			TR 200001239 T2	23-07-2001
			TW 538037 B	21-06-2003
			US 2002120150 A1	29-08-2002
			US 2003092742 A1	15-05-2003
			ZA 9810033 A	03-05-2000

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/GB2004/001306

68

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
			CA 2273147 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
			CY 2138 A 21-06-2002
			CZ 9500565 A3 15-11-1995
			CZ 290591 B6 14-08-2002
			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
			JP 2002047288 A 12-02-2002
			LU 90712 A9 12-03-2001
			MA 22970 A1 01-04-1994
			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
			SG 83747 A1 16-10-2001
			SI 9300452 A ,B 30-06-1994
			SK 27795 A3 09-08-1995
			TW 385309 B 21-03-2000
			US 5741803 A 21-04-1998
			US 5910592 A 08-06-1999
			ZA 9306509 A 16-06-1994

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL
TRANMITE

	USUARIO	RADIADOR
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 o fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
ESQUEMA DE TRAZADO ()		
- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
- Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

Firma Responsable:



Fecha:

70

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
GLAXO GROUP LIMITED

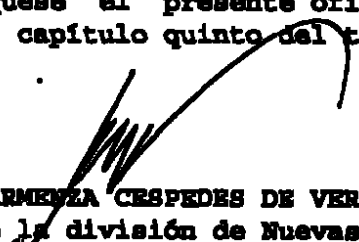
REFERENCIA	Radicación No.	5 97262
	Solicitud internacional	GB2004/001306
	Fecha inicio fase nacional	28/10/2005
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	U11796

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:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

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

Notifíquese al presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento, fue notificado por fijación en lista de fecha 09 DIC 2020
adpal