



CSA781793

Organización y
Digitalización CS: 1 de

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

09-41703

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO

FORMAS CRISTALINAS DE UN COMPUESTO DE TIAZOLIDINODIONA,
Y METODOS DE FABRICACION DE LAS MISMAS

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED

DOMICILIO

CHUO-KU, TOKYO, JAPON

74. APODERADO

EMILIO FERRERO
C.C. 438.019 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D. C.,



PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-041703- -00000-0000

Fecha: 2009-04-24 16:10:52 Dep: 2020 NUECREACION
Tra: 11 PATENTEIII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 148

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

- 1

☒ Patente de Invención.
☒ Capítulo I.
- ☐ Patente de Modelo de Utilidad.
☐ Capítulo II.

2 SOLICITANTE (71)	Nombre: DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED Sociedad constituida y existente bajo las leyes de Japón. Dirección: 3-5-1, Nihonbashi Honcho, Chuo-ku, Tokyo, 1038426 Japón Domicilio: Chuo-ku, Tokyo, Japón	IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: EMILIO FERRERO Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 Fax: 211 86 50 E-mail: clientes@cavelier.com Domicilio: Bogotá, Colombia.	IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número <u>438.019</u> T.P <u>31.929</u>
4 INVENTOR (ES) (72)	1. Hisaki KAJINO c/o DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED 1-12-1, Shinomiya, Hiratsuka-shi, Kanagawa 254-0014, Japón 3. Hiroshi MIYAMOTO c/o DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED 1-12-1, Shinomiya, Hiratsuka-shi, Kanagawa 254-0014, Japón 5. Satoru NIHEI c/o DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED 1-12-1, Shinomiya, Hiratsuka-shi, Kanagawa 254-0014, Japón	2. Yutaka IKEUCHI c/o DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED 1-12-1, Shiōmiya, Hiratsuka-shi, Kanagawa 254-0014, Japón 4. Eiji NUMAGAMI c/o DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED 1-12-1, Shinomiya, Hiratsuka-shi, Kanagawa 254-0014, Japón

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/JP2008/052594 Fecha: 8 de febrero de 2008

Publicación Internacional No. WO 2008/099944 A1 Fecha: 21 de agosto de 2008

6

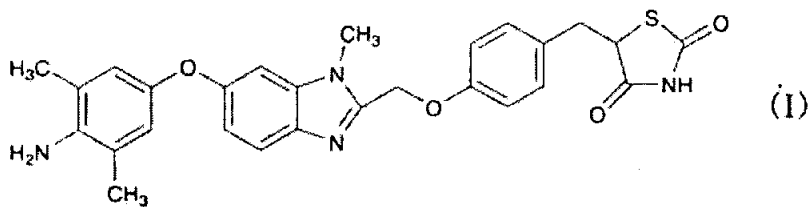
Título (54)

FORMAS CRISTALINAS DE UN COMPUESTO DE TIAZOLIDINODIONA, Y METODOS DE FABRICACION DE LAS MISMAS

7 Clasificación Internacional (51) <u>C07D 417/012</u>			
8 Prioridad SI ☒ NO ☐		(33) País de Origen <u>US</u>	(32) Fecha <u>8 de febrero de 2007</u>
		(31) Número de Solicitud <u>60/900,251</u>	
9 Comprobante de pago No.: <u>09-27,643</u> Comprobante de pago No.: <u>09-26,832</u> Comprobante de pago No.: <u>09-26,833</u>		Fecha: <u>14 de abril de 2009</u> Fecha: <u>6 de abril de 2009</u> Fecha: <u>6 de abril de 2009</u>	
10 Anexos:			
☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 540.000.oo.			
☒ Comprobante de pago por 2 reivindicaciones adicionales después de la decimoquinta reivindicación por \$50.000.oo.			
☒ 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 efectuado por la IPEA.			
☐ Traducción del examen preliminar 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 12x12			
☐ 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.			
☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS			

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE:

EMILIO FERRERO

FIRMA:

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

SCT

4

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2008/009944 A1

Descripción:

Páginas 42 en el idioma original

Páginas 61 en español

Reivindicaciones: Número (s) 17

Figuras: Número (s) 5

2. ☒ **Forma PCT/ISA/210.** Informe de Búsqueda Internacional.

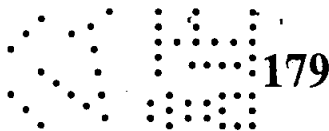
3. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA FASE
INTERNACIONAL**

CAVELIER

ABOGADOS

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTÁ, 8 - COLOMBIA



Representación y Poder con autenticación notarial y Apostille para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, lemas comerciales, licencias.

Representation and Power-of-Attorney with notarial authentication and Apostille for patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, domain names, slogans, licenses.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER-OF-ATTORNEY

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned

DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED

domiciliado (s) en/of 3-5-1, Nihonbashi Honcho,

Chuo-ku, Tokyo 103-8426, Japan

por el presente nombramos a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 y DANIEL PEÑA, tpa. 65620, domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio,

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 and DANIEL PEÑA, tpa. 65620, domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact of its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first or second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against unfair competition for which purpose (we) authorize the said attorneys to represent (us) before all authorities in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, domain names, vegetable varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use.

cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos;
b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this May 11, 2007

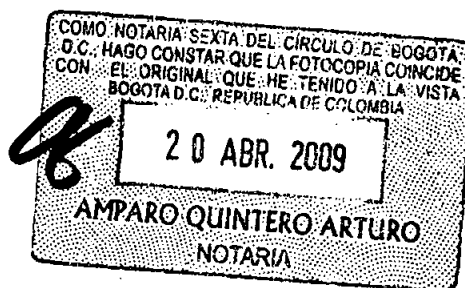
en/in Tokyo, Japan

por/by DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED

By: *T. Ume*

Firma Tsutomu Ume
Member of the Board and
Senior Executive Officer

Signature



CERTIFICACION NOTARIAL (SOCIEDAD)

El infrascrito Notario Certifica: Que la firma que antecede de

es auténtica; que el signatario desempeña actualmente el cargo de

de la compañía DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED

sociedad que actualmente existe y está organizada de acuerdo a las leyes de Japón

que la dirección de dicha compañía es 3-5-1, Nihonbashi Honcho, Chuo-ku, Tokio 103-8426, Japón

y que el signatario tiene facultad para otorgar este documento.

Todos los hechos anteriores le constan por haber examinado los documentos respectivos y de todo ello da fe.

Dado y firmado en

El

NOTARIAL CERTIFICATION (COMPANY)

The undersigned Notary certifies: That the preceding signature of Tsutomu Une

is authentic, that the signatory currently acts in the position of Member of the Board and Senior Executive Officer

of the company DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED

a company currently existing and organized under the laws of Japan

that the address is 3-5-1, Nihonbashi Honcho, Chuo-ku, Tokyo 103-8426, Japan

and that the signatory has the power to grant this document.

The Notary Public is aware and attests to the above facts upon examination of the corresponding documents.

Given and signed in

On

El Notario Público - The Notary Public
(Firma-sello) (Signature-seal)

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country:

This public document

2. has been signed by

3. acting in the capacity of

4. bears the seal/stamp of

Certified

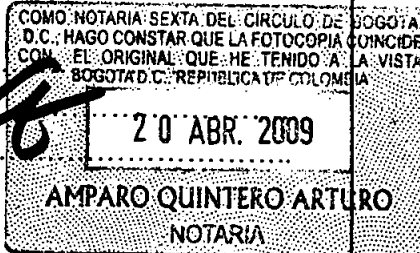
5. at 6. the

7. by

8. No.

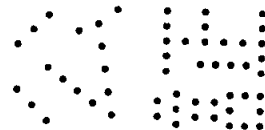
9. Seal/stamp 10. Signature

.....





NOTARIAL CERTIFICATE

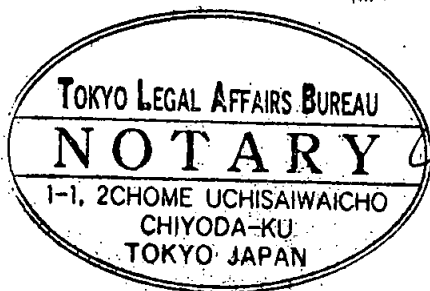


8

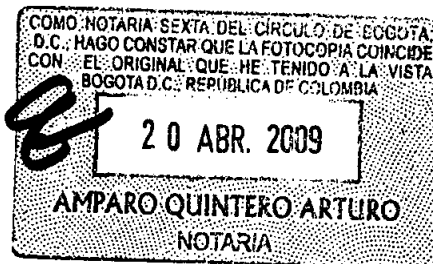
Registration No 897

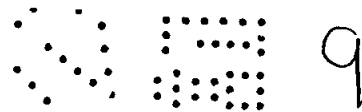
This is to certify that the signature on the foregoing document
is genuine and authentic signature of
Tsutomu Une, Member of the Board and Senior Executive Officer of
DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED,
a corporation existing and organized under the laws of Japan,
who has produced sufficient proof of his power to execute the
said instrument on behalf of the above-mentioned corporation.

MAY 14 2007



Tadahiko Mitsuda
TADAHIKO MITSUDA
NOTARY





嘱託人第一三共株式会社取締役采孟の代理人城野喬は、本公証人に対し、嘱託人が別添文書に署名したことを自認している旨陳述した。



よって、これを認証する。

平成19年 5 月 14 日、本公証人役場において
東京都千代田区内幸町2丁目1番1号

東京法務局所属

公 証 人
Notary

満田忠彦



TADAHIKO MITSUDA

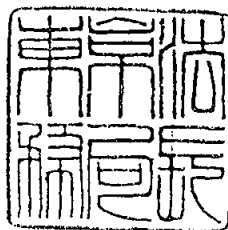
証 明

上記署名は、東京法務局所属公証人の署名に相違ないものであり、かつ、その押印は、真実のものであることを証明する。

平成19年 5 月 14 日

東京法務局長

戸田信久



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: JAPAN

This public document

2. has been signed by TADAHIKO MITSUDA

3. acting in the capacity of Notary of the Tokyo Legal Affairs Bureau

4. bears the seal/stamp of TADAHIKO MITSUDA

Certified

5. at Tokyo

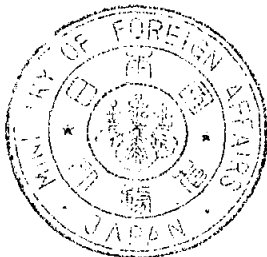
6. MAY 14 2007

7. by the Ministry of Foreign Affairs

8. 07- N^o 001649

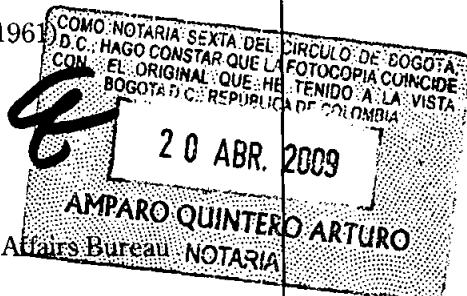
9. Seal/stamp:

10. Signature



Kazutoyo OYABE

For the Minister for Foreign Affairs



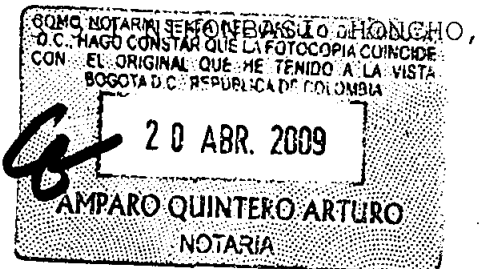
TRADUCCIÓN OFICIAL 186/2007 DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLÉS Y EN ESPAÑOL DE ACUERDO CON EL CUAL **DAIICHI SANKYO COMPANY LIMITED.**, EMPRESA DOMICILIADA EN 3-5-1, NIHONBASHI HONCHO, CHUO-KU, TOKIO 103-8426, JAPÓN OTORGA PODER A EMILIO FERRERO, TPA 31929, GONZALO PERDOMO, TPA 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, TPA 23555 Y A DANIEL PEÑA, TPA 65620.

EXPEDIDO Y FIRMADO HOY 11 DE MAYO DE 2007 EN TOKIO, JAPÓN POR DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED.

FIRMADO: TSUTOME UNE, MIEMBRO DE LA JUNTA Y EJECUTIVO PRINCIPAL CERTIFICACIÓN NOTARIAL EN INGLÉS Y EN ESPAÑOL, PARA CERTIFICAR LA COMPARECENCIA DE TSUTOMU UNE, COMO MIEMBRO DE LA JUNTA Y EJECUTIVO PRINCIPAL DE LA EMPRESA DAIICHI SANKYO COMPANY LIMITED, UNA EMPRESA ACTUALMENTE EXISTENTE Y CONSTITUIDA DE ACUERDO CON LAS LEYES DE JAPÓN, CON DOMICILIO EN CHUO-KU, TOKIO, 103-8426, JAPÓN.

CERTIFICACIÓN NOTARIAL

REGISTRO 897



Por la presente certifico que la firma en el documento precedente es la firma genuina y auténtica de TSUTOMU UNE, miembro de la junta y ejecutivo principal de DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED, una sociedad constituida y organizada de acuerdo con las leyes de Japón, que ha presentado prueba suficiente de facultad para firmar dicho documento a nombr

Firmado: Tadahiko Mitsuda,

SELLO: OFICINA

2CHOME UCHISAIWA,

Libro de registro 2007 No.897

CERTIFICADO

Takashi Siroco, delegado del solicitante, el Gerente de Saiichi Sankyo Co.Ltd
Tsutomu Une, manifesto ante el suscrito que dicho señor reconoce la firma
que aparece en el documento adjunto.

Por lo tanto certifico que esta firma es autentica.

Mayo 14, 2007, en el despacho notarial

2-1-1, Uchisaiwai-Cho, Chiyoda-Ku, Tokio.

Notario adscrito al Departamento de Asuntos Juridicos de Tokio

Tadahiko Mitsuda (firma y sello oficial)

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES
2007 AGO 21 A D-47
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

CERTIFICACION

Certifico que la firma que aparece arriba es del notario adscrito al Departamento de
Asuntos Juridicos de Tokio, y su sello estampado en el documento tambien es legitimo.

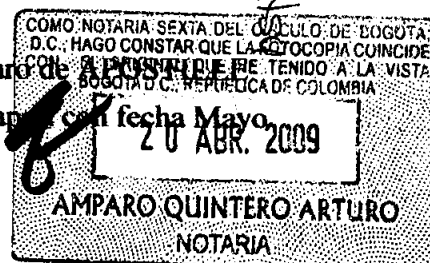
Mayo 14, 2007

Director del Departamento de Asuntos Juridicos de Tokio

Nobuhisa Toda -sello oficial-

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO
45606
Tadahiko Mitsuda
DIRECTOR DEL DEPARTAMENTO DE
ASUNTOS JURIDICOS DE TOKIO

La presente traduccion oficial se ha efectuado bajo amparo de
No. 001649 del Ministerio de Asuntos Extranjeros del Japon con fecha Mayo
14, 2007, y esta firmado por Kazutoyo Oyabe.



Traductor Oficial
Japonés - Español
Tsutomu Muramatsu
Resolución No. 909 Mayo 6 1987

3. quien actúa en su calidad de notario de la Oficina de asuntos jurídicos de Tokio
4. y lleva el sello/estampilla de TADAHIKO MITSUDA

CERTIFICADO

5. en Tokio,
6. el 14 de mayo de 2007
7. por el Ministerio de Asuntos Exteriores
8. 07-no.001649
9. Sello: MINISTERIO DE ASUNTOS EXTERIORES, JAPÓN
10. Firma: KAZUTOYO OYABE a nombre del Ministro de Asuntos Exteriores.

COLO- 15869-845-001-8

WPCL002G ID 9090

Bogotá, 13 de agosto de 2007.

Eduardo Calado
Eduardo Calado Noguera
"TRADUCTOR OFICIAL"
INGLES - ESPAÑOL - INGLÉS
Rus. 541. Febrero de 1970

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES
2007 AGO 21 A 10 47
Jefe de LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

8
COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTÁ D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA BOGOTÁ D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
20 ABR. 2009
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

645605
Eduardo Calado
CUBIERTA APLICADA EN EL DOCUMENTO DESEMPENANDO LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

CESION

Yo, (nosotros), abajo firmado(s)

domiciliado(s) en

declaro(amos) bajo juramento ser único(s) y verdadero(s) inventor(es) de la invención:

declaro(amos) así mismo que cedo(emos) y transfiero(erimós), sin limitación, a favor de la sociedad

constituída y existente de conformidad con las leyes de

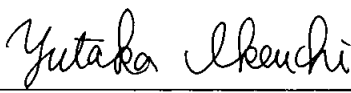
domiciliada en

todoa los derechos inherentes a dicha invención y que la citada Compañía queda facultada para solicitar en su nombra la patente correspondiente en la República de Colombia

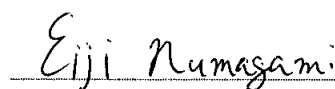
Dado y firmado hoy/Given and signed this
en/in Tokyo, Japan

Firma


KAJINO, Hisaki


IKEUCHI, Yutaka


MIYAMOTO, Hiroshi


NUMAGAMI, Eiji


NIHEI, Satoru

ASSIGNMENT

I(We), the undersigned

①KAJINO, Hisaki, ②IKEUCHI, Yutaka,
③MIYAMOTO, Hiroshi, ④NUMAGAMI, Eiji &
⑤NIHEI, Satoru

of

①-⑤

c/o DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED
1-12-1, Shinomiya, Hiratsuka-shi, Kanagawa
254-0014, Japan

state(s) under oath to be sole and true inventor(s) of
the invention:

**"CRYSTALLINE FORMS OF THIAZOLIDINEDIONE
COMPOUND AND ITS MANUFACTURING METHOD"**

state as well, that assign, without reservations or
limitations in favour of
DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED

a corporation constituted and existing in conformity
with the laws of Japan

domiciled in 3-5-1, Nihonbashi Honcho, Chuo-ku,
Tokyo 103-8426, Japan

all rights inherent to said invention and that the
above mentioned company hereby is enabled to
apply, in its name, for the corresponding patent in
the Republic of Colombia

44

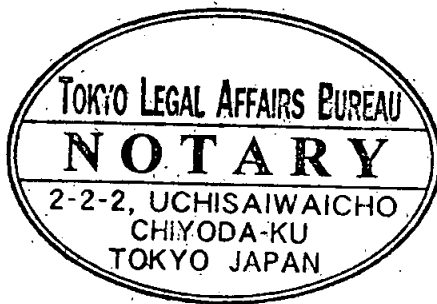
24

NOTARIAL CERTIFICATE

Registration No 472

This is to certify that the signatures on the foregoing document
are genuine and authentic signatures of Hisaki Kajino, Yutaka Ikeuchi,
Hiroshi Miyamoto, Eiji Numagami and Satoru Nihei.

MAR 18 2009



Toichi Fujiwara
TOICHI FUJIWARA
NOTARY

嘱託人梶野久喜、池内豊、宮本大志、沼上英治及び二瓶悟の代理人城野喬は、本公証人に対し、嘱託人が別添文書に署名したことを自認している旨陳述した。



よって、これを認証する。

平成 21 年 3 月 18 日、本公証人役場において、
東京都千代田区内幸町 2 丁目 2 番 2 号

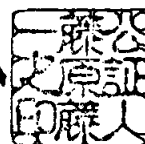
東京法務局所属

公証人

Notary

原 不 原 一

TOICHI FUJIWARA



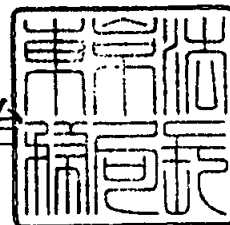
証 明

上記署名は、東京法務局所属公証人の署名に相違ないものであり、かつ、その押印は、
真実のものであることを証明する。

平成 21 年 3 月 18 日

東京法務局長

五十嵐義治



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: JAPAN

This public document

2. has been signed by TOICHI FUJIWARA

3. acting in the capacity of Notary of the Tokyo Legal Affairs Bureau

4. bears the seal/stamp of TOICHI FUJIWARA, NOTARY

Certified

5. at Tokyo

6. MAR 18 2009

7. by the Ministry of Foreign Affairs

8. 09-Nº 000838

9. Seal/stamp:

10. Signature

K. Oyabe

Kazutoyo OYABE

For the Minister for Foreign Affairs



TRADUCCIÓN OFICIAL 091/2009 DE UN DOCUMENTO EN INGLÉS Y EN ESPAÑOL, REALIZADA POR EDUARDO CALADO NOGUERA, TRADUCTOR OFICIAL AUTORIZADO POR RESOLUCIÓN 541 DEL 27 DE FEBRERO DE 1976 POR EL MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEBIDAMENTE REGISTRADO ANTE EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES DE COLOMBIA. DE ACUERDO CON DICHO DOCUMENTO 1) **KAJINO, Hisaki**, 2) **IKEUCHI, Yutaka** ; 3) **MIYAMOTO, Hiroshi**; 4) **NUMAGAMI, Ei-ji**; Y 5) **NIHEI, Satoru**, RESIDENTES TODOS EN C/O DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED 1-12-1, SHINOMIYA, HIRATSUKA-SHI, KANAGAWA 254-0014, JAPÓN, DECLARAN BAJO JURAMENTO SER LOS INVENTORES ÚNICOS Y VERDADEROS DE LA INVENCION **FORMAS CRISTALINAS DE UN COMPUESTO DE TIAZOLIDINDIONA Y SU MÉTODO DE FABRICACIÓN**. ADEMÁS QUE CEDEN SIN RESERVAS NI LIMITACIONES EN FAVOR DE **DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED**, UNA SOCIEDAD CONSTITUIDA Y EXISTENTE DE CONFORMIDAD CON LAS LEYES DE JAPÓN, DOMICILIADA EN 3-5-1, NIHONBASHI HONCHO, CHUO-KU, TOKIO 103-8426, JAPÓN, TODOS LOS DERECHOS INHERENTES A DICHA INVENCION Y QUE LA CITADA COMPAÑIA QUEDA FACULTADA PARA SOLICITAR EN SU NOMBRE LA PATENTE CORRESPONDIENTE EN LA REPUBLICA DE COLOMBIA. DADO Y FIRMADO POR LOS CINCO INVENTORES ARRIBA MENCIONADOS, EN TOKIO, JAPÓN.

CERTIFICACIÓN NOTARIAL

Por la presente certifico que las firmas que aparecen en el documento precedente corresponden a firmas genuinas y auténticas de (aquí aparecen los nombres de los cinco inventores arriba enunciados).

FIRMADO: TOICHI FUJIWARA, NOTARIO. 18 DE MARZO DE 2008

SELLO: OFICINA DE ASUNTOS JURÍDICOS DE TOKIO

NOTARIO. 2-2-2, UCHISAIWAICHO, CHIYODA-KU, TOKIO, JAPÓN

Eduardo Calado N.
Eduardo Calado Noguera
TRADUCTOR OFICIAL
Inglés - Español - Inglés
Res. 541 Febrero de 1976

APOSTILLA

(CONVENCIÓN DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961)

1. PAÍS: JAPÓN

Este documento público

2. ha sido firmado por TOICHI FUJIWARA

3. quien actúa en su calidad de NOTARIO DE LA OFICINA DE
ASUNTOS JURÍDICOS DE TOKIO

4. lleva el sello/estampilla de TOICHI FUJIWARA

CERTIFICADO

5. en TOKIO 6. el 18 de marzo de 2009

7. por el Ministerio de Asuntos Exteriores

8. 09-No.000838

9. Sello/estampilla: MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES,
JAPÓN10. Firma: KAZUTOYO OYABE, A NOMBRE DEL MINISTERIO DE
ASUNTOS EXTERIORES.

COLO-15868841-014-5

ECN\ECN\ID\2\WPCL002G

ECN\ECN\ID\2\WPCL002G

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

904068

COLO-15868841-014-5
ECN\ECN\ID\2\WPCL002G
DOCUMENTO DE EMPRESA
AS FUNCIONES DEDICADASMINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

2009 ABR 23 P 12:38

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

Eduardo Calado Noguera

Eduardo Calado Noguera

TRADUCTOR OFICIAL

Inglés - Español - Inglés

Res. 541 Febrero de 1976

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
21 August 2008 (21.08.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/099944 A1

(51) International Patent Classification:

C07D 417/12 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/427 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/JP2008/052594

(22) International Filing Date: 8 February 2008 (08.02.2008)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

60/900,251 8 February 2007 (08.02.2007) US

(71) Applicant (for all designated States except US): DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED [JP/JP]; 3-5-1, Nihonbashi Honcho, Chuo-ku, Tokyo, 1038426 (JP).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): KAJINO, Hisaki. IKEUCHI, Yutaka. MIYAMOTO, Hiroshi. NUNAGAMI, Eiji. NIHEI, Satoru.

(74) Agents: YAGUCHI, Toshiaki et al.; c/o DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED, 1-16-13, Kitakasai, Edogawa-ku, Tokyo 1348630 (JP).

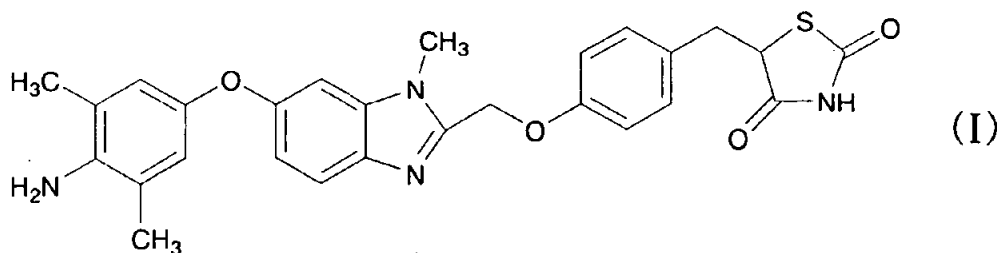
(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM,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

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, 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, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, 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
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

(54) Title: CRYSTALLINE FORMS OF THIAZOLIDINEDIONE DERIVATIVE AND ITS MANUFACTURING METHOD



(57) Abstract: It is an object of the present invention to provide the crystalline form of a thiazolidinedione compound, which is effective as a pharmaceutical ingredient for manufacturing a peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) activator and an anticancer pharmaceutical composition. The present invention relates to a crystalline form of a hydrate of 5-(4-[[6-(4-amino-3,5-dimethylphenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy]benzyl)-1,3-thiazolidine-2,4-dione dihydrochloride represented by the following formula (I). [Formula 1]

WO 2008/099944 A1

DESCRIPTION

CRYSTALLINE FORMS OF A THIAZOLIDINEDIONE DERIVATIVE AND
ITS MANUFACTURING METHOD

BACKGROUND OF THE INVENTION

Field of the Invention

The present invention relates to crystalline forms of a thiazolidinedione compound having a significant ability of peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) γ activation, a significant anticancer activity and favorable properties for manufacturing medicaments, as well as being highly pure and excellent in preservation stability and handleability, manufacturing methods thereof, and medicines containing as an active component the crystalline forms of the thiazolidinedione compound (in particular, PPAR γ activators or anticancer pharmaceutical compositions).

Description of the Related Art

Japanese Patent No. 3488099 (International Patent Application Laid-Open No. 99/18081, U.S. Patent No. 6432993, European Patent No. 1022272) (Patent Literature 1), Japanese Patent Laid-Open No. 2003-238406 (International Patent Application Laid-Open No. WO03/053440) (Patent Literature 2), Japanese Patent Laid-Open No. 2004-083574 (WO2004/000356) (Patent Literature 3), Japanese Patent Laid-Open No. 2005-162727 (WO2004/083167) (Patent Literature 4), and International Patent Application Laid-Open No. 2007/091622 (Patent Literature 5) disclose a thiazolidinedione compound represented by the after-mentioned formula (I) (abbreviated as Compound (I) hereinafter.). Compound (I) has a significant ability of peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) γ activation and is

expected to exert its availability as a PPAR γ activator or an anticancer pharmaceutical composition.

In general, substances used in pharmaceutical products are required to have high purity to avoid unexpected adverse effects caused by impurities of the substances. The impurities include by-products (analog substances) being produced during the manufacture of the pharmaceutical ingredients themselves, raw materials and solvents being used for manufacturing the pharmaceutical ingredients and the like. Also, the substances are required to have more favorable physical and chemical properties for manufacturing medicaments such as crystal forms of pharmaceutical ingredients which are resistant to a heat treatment step and the like for preparation, or high solubility which makes pharmaceutical ingredients able to increase their absorbability so that they can exert their effects at lower doses. Moreover, it is important that the pharmaceutical ingredients can be stored for long periods of time, while maintaining the quality. In addition, large-scale refrigerating installations are needed to maintain the quality of pharmaceutical ingredients if they are required to be stored at low temperatures. Therefore, it is industrially significant to find crystalline forms which are stable and such as can be stored at room temperature or even higher temperatures.

As mentioned above, an industrial and large-scale manufacturing method is required to manufacture pharmaceutical ingredients being more highly pure, having favorable properties for manufacturing medicaments and being stockable while stably maintaining their purity and properties for long periods of time.

[Patent Literature 1] Japanese Patent No. 3488099 (Pamphlet of International Patent Application Laid-Open No. 99/18081, Specification of U.S. Patent No. 6432993, Specification of European Patent No. 1022272)

[Patent Literature 2] Japanese Patent Laid-Open No. 2003-238406 (Pamphlet of International Patent Application Laid-Open No. WO03/053440)

[Patent Literature 3] Japanese Patent Laid-Open No. 2004-083574 (Pamphlet No. WO2004/000356)

[Patent Literature 4] Japanese Patent Laid-Open No. 2005-162727 (Pamphlet No. WO2004/083167)

[Patent Literature 5] Pamphlet of International Patent Application Laid-Open No. 2007/091622

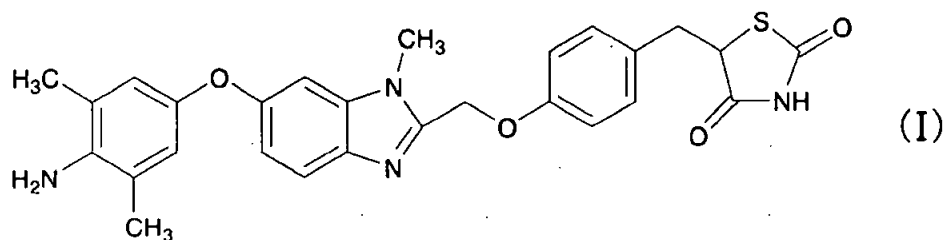
The present inventors have done earnest research on Compound (I) which has a significant ability of peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) γ activation and is expected to exert its availability as a PPAR γ activator or an anticancer pharmaceutical composition. As a result, the inventors found novel crystalline forms of hydrates of the dihydrochloride of Compound (I) having significant physical and chemical properties as pharmaceutical ingredients, being excellent in preservation stability at room temperature as well as being highly pure, and manufacturing methods thereof. Based on this finding, the inventors have achieved the present invention.

SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention relates to the followings:

- (1) A crystalline form of a hydrate of a dihydrochloride of 5-(4-{{6-(4-amino-3,5-dimethylphenoxy)-1-methyl-1-H-benzimidazol-2-yl}methoxy}benzyl)-1,3-thiazolidine-2,4-dione represented by the following formula (I);

[Formula 1]



- (2) The crystalline form of a hydrate of a dihydrochloride of 5-(4-{{6-(4-amino-3,5-dimethylphenoxy)-1-methyl-1-H-benzimidazol-2-yl}methoxy}benzyl)-1,3-thiazolidine-2,4-dione represented by the general formula (I) according to (1) above, wherein the crystalline form shows main peaks at interplanar spacings of 7.06, 5.79, 5.43, 4.44, 4.18, 3.97, 3.91, 3.68, 3.61, 3.48, 3.24 and 2.97 angstroms in X-ray powder diffraction obtained with Cu K α line radiation (wavelength λ = 1.54 angstroms) (Crystalline form A);
- (3) The crystalline form of a hydrate of a dihydrochloride of 5-(4-{{6-(4-amino-3,5-dimethylphenoxy)-1-methyl-1-H-benzimidazol-2-yl}methoxy}benzyl)-1,3-thiazolidine-2,4-dione represented by the general formula (I) according to (1) above, wherein the crystalline form shows main peaks at interplanar spacings of 10.42, 5.85, 5.52, 3.84, 3.46 and 2.95 angstroms in X-ray powder diffraction obtained with Cu K α line radiation (wavelength λ = 1.54 angstroms) (Crystalline form B);
- (4) The crystalline form according to (2) above, wherein the impurity content ratio measured by HPLC is 2.00% or less;
- (5) The crystalline form according to (2) above, wherein the impurity content ratio measured by HPLC is 1.50% or less;
- (6) A pharmaceutical composition containing as an active component the crystalline form of a hydrate of the dihydrochloride of the thiazolidinedione compound represented by the general formula (I) according to any one of (1) to (5) above;
- (7) A PPAR γ activator containing as an active component the crystalline form of a hydrate of the dihydrochloride of the thiazolidinedione compound represented by the general formula (I) according to any one of (1) to (5) above;
- (8) An anticancer pharmaceutical composition containing as an active component the crystalline form of a hydrate of the dihydrochloride of the thiazolidinedione

compound represented by the general formula (I) according to any one of (1) to (5) above;

(9) A pharmaceutical composition for preventing or treating diabetes, containing as an active component the crystalline form of a hydrate of the dihydrochloride of the thiazolidinedione compound represented by the general formula (I) according to any one of (1) to (5) above.

(10) A pharmaceutical composition for preventing or treating cancer when occurring in conjunction with diabetes, containing as an active component the crystalline form of a hydrate of the dihydrochloride of the thiazolidinedione compound represented by the general formula (I) according to any one of (1) to (5) above.

(11) A method of manufacturing the crystalline form according to (2) above, characterized in that 5-(4-{[6-(4-amino-3,5-dimethylphenoxy)-1-methyl-1-H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzyl)-1,3-thiazolidine-2,4-dione is formed into an aqueous solution thereof, and subsequently hydrochloric acid is dripped thereto;

(12) A method of manufacturing the crystalline form according to (2) above, characterized in that 5-(4-{[6-(4-amino-3,5-dimethylphenoxy)-1-methyl-1-H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzyl)-1,3-thiazolidine-2,4-dione is formed into an aqueous solution thereof, and subsequently hydrochloric acid is dripped thereto to give a crystalline form of a hydrate of 5-(4-{[6-(4-amino-3,5-dimethylphenoxy)-1-methyl-1-H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzyl)-1,3-thiazolidine-2,4-dione dihydrochloride, which is further dissolved or slurried in water and then hydrochloric acid is dripped thereto; and

(13) A method of manufacturing the crystalline form according to (2) above, characterized in that 5-(4-{[6-(4-amino-3,5-dimethylphenoxy)-1-methyl-1-H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzyl)-1,3-thiazolidine-2,4-dione is formed into an aqueous solution thereof,

and subsequently hydrochloric acid is dripped thereto to give a crystalline form of a hydrate of 5-(4-{{6-(4-amino-3,5-dimethylphenoxy)-1-methyl-1-H-benzimidazol-2-yl}methoxy}benzyl)-1,3-thiazolidine-2,4-dione dihydrochloride, which is further dissolved or slurried in water, and subsequently base is added thereto to give a solution or slurry, and then hydrochloric acid is dripped thereto.

(14) A method of manufacturing the crystalline form according to (2) above, characterized in that 5-(4-{{6-(4-amino-3,5-dimethylphenoxy)-1-methyl-1-H-benzimidazol-2-yl}methoxy}benzyl)-1,3-thiazolidine-2,4-dione is formed into an aqueous solution thereof, and subsequently seeds of a crystalline form of a hydrate of 5-(4-{{6-(4-amino-3,5-dimethylphenoxy)-1-methyl-1-H-benzimidazol-2-yl}methoxy}benzyl)-1,3-thiazolidine-2,4-dione dihydrochloride are added while hydrochloric acid is dripped thereto.

(15) A method of manufacturing the crystalline form according to (2) above, characterized in that 5-(4-{{6-(4-amino-3,5-dimethylphenoxy)-1-methyl-1-H-benzimidazol-2-yl}methoxy}benzyl)-1,3-thiazolidine-2,4-dione is formed into an aqueous solution thereof, and subsequently hydrochloric acid is dripped thereto to give a crystalline form of a hydrate of 5-(4-{{6-(4-amino-3,5-dimethylphenoxy)-1-methyl-1-H-benzimidazol-2-yl}methoxy}benzyl)-1,3-thiazolidine-2,4-dione dihydrochloride, which is further dissolved or slurried in water and subsequently seeds of a crystalline form of a hydrate of 5-(4-{{6-(4-amino-3,5-dimethylphenoxy)-1-methyl-1-H-benzimidazol-2-yl}methoxy}benzyl)-1,3-thiazolidine-2,4-dione dihydrochloride are added while hydrochloric acid is dripped thereto.

(16) A method of manufacturing the crystalline form according to (2) above; characterized in that 5-(4-{{6-(4-amino-3,5-dimethylphenoxy)-1-methyl-1-H-benzimidazol-2-yl}methoxy}benzyl)-1,3-thiazolidine-2,4-dione is formed into an aqueous solution thereof, and subsequently hydrochloric acid is dripped thereto to give a crystalline form of a hydrate of 5-(4-{{6-(4-amino-3,5-dimethylphenoxy)-1-methyl-1-H-benzimidazol-2-yl}methoxy}benzyl)-1,3-thiazolidine-2,4-dione dihydrochloride, which is further dissolved or slurried in water, and subsequently base is added thereto to give solution or slurry, and then seeds of a crystalline form of a hydrate of 5-(4-{{6-(4-amino-3,5-dimethylphenoxy)-1-methyl-1-H-benzimidazol-2-yl}methoxy}benzyl)-1,3-thiazolidine-2,4-dione dihydrochloride are added while hydrochloric acid is dripped thereto.

(17) A method of manufacturing the crystalline form according to (3) above, characterized in that a hydrate of 5-(4-{{6-(4-amino-3,5-dimethylphenoxy)-1-methyl-1-H-benzimidazol-2-yl}methoxy}benzyl)-1,3-thiazolidine-2,4-dione dihydrochloride is crystallized from methanol.

The crystalline form of a hydrate of 5-(4-{{6-(4-amino-3,5-dimethylphenoxy)-1-methyl-1-H-benzimidazol-2-yl}methoxy}benzyl)-1,3-thiazolidine-2,4-dione dihydrochloride represented by (I) above in the present invention (hereinafter may be abbreviated as the crystalline form in the present invention) is a solid whose internal structure is composed of constituent atoms (or the groups thereof) assembled into regularly structured 3-dimensional repeats. The crystalline form is distinguished from an amorphous solid, which has no such regularly structured internal structure.

Even a single compound can be formed into a number of different crystalline forms having different internal structures and physical and chemical properties (crystal polymorphs), depending on crystallization conditions. The crystalline form

in the present invention may be any one of the crystal polymorphs or a mixture of two or more of the crystal polymorphs.

The crystalline form in the present invention may absorb water and have water adhere by leaving the same in the atmosphere. The crystalline form in the present invention may also absorb an organic solvent to form a solvate when mixed with the solvent. Moreover, the crystalline form in the present invention may form a hemihydrate and even an anhydrous form thereof by, for example, heating the same to between 25°C and 150°C under normal atmospheric conditions.

The crystalline form in the present invention includes the crystalline form with adhered water, a crystalline form composed of a hydrate or solvate thereof, a crystalline form containing a hemihydrate thereof and a crystalline form containing an anhydrous form thereof. Among these crystalline forms, as the crystalline form in the present invention, a crystalline form of a dihydrochloride monohydrate of Compound (I) is preferred.

As a form of the crystalline form in the present invention, can be included Crystalline form A, which shows main peaks at interplanar spacings of 7.06, 5.79, 5.43, 4.44, 4.18, 3.97, 3.91, 3.68, 3.61, 3.48, 3.24 and 2.97 angstroms in X-ray powder diffraction obtained with Cu K α line radiation (wavelength $\lambda = 1.54$ angstroms), wherein the main peaks are peaks which have relative intensities greater than 30% based on the intensity 100 of a peak at an interplanar spacing $d = 7.06$ angstroms and peaks which are not observed in after-mentioned Crystalline form B in the present invention.

The interplanar spacing d is calculated according to the equation: $2 d \sin \theta = n \lambda$, wherein n equals 1.

Another form of the crystalline form in the present invention is Crystalline form B, which shows main peaks at interplanar spacings of 10.42, 5.85, 5.52, 3.84, 3.46 and 2.95 angstroms in X-ray powder diffraction obtained with Cu K α line

27

radiation (wavelength $\lambda = 1.54$ angstroms), wherein the main peaks are peaks which have relative intensities greater than 20% based on the intensity 100 of a peak at an interplanar spacing $d = 3.46$ angstroms.

Furthermore, the above mentioned relative intensities of the main peaks may vary in accordance with differences in crystalline form growth fronts (crystal habits). Such crystalline forms are recognized as identical in terms of crystalline form and therefore included in the present invention.

In the present invention, the level of impurity contained in a crystalline form can be determined by conventional methods in analytic chemistry such as high-performance liquid chromatography (hereinafter may be abbreviated as HPLC), % by weight, and preferably the peak area ratio by using HPLC. Measurement conditions for HPLC may be arbitrarily selected. Preferred measurement conditions are described below.

HPLC Measurement Conditions (1)

Detector: UV absorptiometer (wavelength: 230 nm)

Column: Waters Corporation, XTerra RP₁₈ (4.6 mm × 150 mm)

Column temperature: 40°C

Mobile phase: 0.01 mol/ml ammonium acetate buffer-acetonitrile (65:35)

Flow rate: 1 ml/min (Under the present conditions, Compound (I) showed a retention time of approximately 25 minutes.)

Injection amount: 10 μ l

Peak area measurement range: 70 minutes after the start of the injection

HPLC Measurement Conditions (2)

Detector: UV absorptiometer (wavelength: 230 nm)

Column: Waters Corporation, XTerra RP₁₈ (4.6 mm × 150 mm)

Column temperature: 40°C

Mobile phase: 0.01 mol/ml ammonium acetate buffer-acetonitrile (56:44)

Flow rate: 1 ml/min (Under the present conditions, Compound (I) showed a retention time of approximately 8 minutes.)

Injection amount: 10 µl

Peak area measurement range: 70 minutes after the peak which elutes next to the peak whose retention time relative to Compound (I) is 1.48.

Under HPLC Measurement Conditions (1), the peak area ratios are measured for Compound (1) and compounds which are impurities detected from 0 minute to 70 minutes. Under HPLC Measurement Conditions (2), the peak area ratios are measured for compounds which are impurities detected for 70 minutes after the peak which elutes next to the peak whose retention time relative to Compound (I) is 1.48.

The term peak for compounds which are impurities here represents all peaks whose peak area ratios are measured as 0.01% or more, excluding the peak for Compound (I) and the peak which is detected when injecting solvent alone.

In the present invention, the term impurity content ratio measured by HPLC represents the ratio of the integration area for all peaks whose peak area ratios are measured as 0.01% or more, excluding the peak for Compound (I) and the peak which is detected when injecting solvent alone, to the peak area for Compound (I) under the above mentioned conditions by using HPLC.

Among the crystalline forms in the present invention, with regard to Crystalline form A, the impurity content ratio measured by HPLC is preferably 2.00% or less, and more preferably 1.50% or less.

The crystalline forms in the present invention are highly pure, white in their color tone, and excellent in preservation stability, handleability and the like. Especially, Crystalline form A in the present invention has a low amount of residual

solvent and is highly pure and white in its color tone, and excellent in preservation stability in the form of hydrate at room temperature because the dehydration temperature of the hydrate is high. Crystalline form B in the present invention has higher solubility than the Compound (I) which has been known. Taken together, the crystalline forms in the present invention are useful as materials for manufacturing medicines which are mass-produced in industrial production (in particular, PPAR γ activators, agents for preventing and/or treating cancers, agents for preventing and/or treating diabetes, or agents for preventing and/or treating cancers when occurring in conjunction with diabetes).

Furthermore, the method of manufacturing the crystalline form in the present invention is a useful method for manufacturing materials for medicines which are mass-produced in industrial production, because the method can reduce the amount of residual solvent, manufacture a highly pure crystalline form, and produce a white crystalline form by decolorizing the crystalline form.

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

Figure 1 is an X-ray powder diffraction pattern for Crystalline form A obtained in Example 1, the vertical axis showing diffraction intensity in units of counts/sec (cps), and the horizontal axis showing values of diffraction angle 2θ ;

Figure 2 is a differential thermal analysis (DSC) chart for Crystalline form A obtained in Example 1 when the temperature was raised at a rate of 5°C per minute, the vertical axis showing a heating value per second (mcal/s) (or endothermic value when the value is negative), and the horizontal axis showing temperature (°C);

Figure 3 is an X-ray powder diffraction pattern for Crystalline form B obtained in Example 3, the vertical axis showing diffraction intensity in units of counts/sec (cps), and the horizontal axis showing values of diffraction angle 2θ ;

Figure 4 is a differential thermal analysis (DSC) chart for Crystalline form B obtained in Example 3 when the temperature was raised at a rate of 5°C per minute, the vertical axis showing a heating value per second (mcal/s) (or an endothermic value when the value is negative) and the horizontal axis showing temperature (°C); and

Figure 5 is the X-ray powder diffraction pattern for the compound obtained in Comparative Example 1. In the figure, the vertical axis shows diffraction intensity in units of counts/sec (cps), and the horizontal axis shows values of diffraction angle 2θ .

DETAILED DESCRIPTION OF THE PREFERRED EMBODIMENTS

The above mentioned Compound (I) can be manufactured by the method disclosed in Japanese Patent No. 3488099 or a method similar to that method.

The crystalline form in the present invention can be manufactured by dissolving Compound (I) or various salts of Compound (I) or various solvates thereof, the dihydrochloride of Compound (I) or various solvates thereof, or the hydrate of the dihydrochloride of Compound (I) itself in an adequate solvent, followed by desalination (neutralization), addition of hydrogen chloride or hydrochloric acid, concentration of the solution, cooling, mixing with a good solvent and a poor solvent and the like, which lead to supersaturation conditions to allow precipitation of the hydrate of the dihydrochloride of Compound (I), followed by isolation of the precipitated crystalline form. Moreover, a solution of synthetic crude products containing Compound (I) described above can be used as the solution in which Compound (I) or various salts of Compound (I) or various solvates thereof, the dihydrochloride of Compound (I) or various solvates thereof, or the hydrate of the dihydrochloride of Compound (I) itself is dissolved.

The precipitation of the crystalline form can be spontaneously initiated in a reaction container, but also can be initiated or promoted by giving mechanical stimulus thereto, such as seed crystalline form inoculation, ultrasonic stimulation and rubbing the surface of the reactor.

The obtained crystalline form can be subjected to recrystallization and slurry purification to further improve the purity and quality thereof.

In cases where various salts of Compound (I) or various solvates thereof are used, desalination (neutralization) may be performed in order to ensure obtainment of the dihydrochloride of Compound (I). In such cases, a base is generally used for desalination. Examples of the base are not limited as long as they can perform desalination but include alkali metal hydroxides such as lithium hydroxide, sodium hydroxide, potassium hydroxide or cesium hydroxide, alkali earth metal hydroxides such as magnesium hydroxide or calcium hydroxide, alkali earth metal oxides such as magnesium oxide or calcium oxide, or amines such as ammonia, methylamine, dimethylamine, trimethylamine, ethylamine, diethylamine, or tributylamine. Preferably, the base is an alkali metal hydroxide or an amine. More preferably, the base is lithium hydroxide, sodium hydroxide, potassium hydroxide, tributylamine or ammonia.

The base can be added either directly or after being dissolved in various solvents.

The amount of the base to be added is not limited but is generally in the range of 1 to 4 equivalents per equivalent of various salts of Compound (I).

In cases where hydrogen chloride or hydrochloric acid is added in order to crystallize the hydrate of the dihydrochloride of Compound (I), the amount thereof is preferably greater than the amount required for Compound (I) to form the dihydrochloride thereof and precipitate out as the crystalline form thereof. Moreover, the amount of hydrogen chloride or hydrochloric acid to be added is

generally in the range of 0.1 to 20 equivalents and more preferably in the range of 2 to 10 equivalents per equivalent of Compound (I) in order to lower the solubility of the hydrate of the dihydrochloride of Compound (I) in solvents.

Examples of methods for concentrating the solution of Compound (I) or the hydrate of the dihydrochloride thereof include a concentration method which allows the solvent to evaporate by heating under atmospheric or reduced pressure by using a rotary evaporator or the like, or a concentration method using a reverse osmosis membrane. The reverse osmosis membrane to be used for condensing the solution may be selected from, for example, a polyacrylonitrile type membrane, a polyvinyl alcohol type membrane, a polyamide type membrane, a cellulose acetate type membrane and the like.

The temperature at which the hydrate of the dihydrochloride of Compound (I) is crystallized is generally in the range of -70 to 150°C, and preferably -70 to 100°C.

Examples of good solvents to be used to manufacture the crystalline form in the present invention include, for example, water, alcohols such as methanol or ethanol, ketones such as acetone or methylethylketone, ethers such as tetrahydrofuran or dioxane, nitriles such as acetonitrile or propionitrile, esters such as methyl acetate or ethyl acetate, amides such as dimethylformamide, dimethylacetamide or hexamethylphosphoric acid triamide, sulfoxides such as dimethylsulfoxide, or mixed solvents thereof. Preferably, methanol, tetrahydrofuran or mixed solvents thereof with water are used.

Poor solvents to be used to manufacture the crystalline form in the present invention are selected in accordance with the solvents being used as good solvents. Examples of the poor solvents include, for example, water, C2 to C4 alcohols such as ethanol, propanol and butanol, ketones such as acetone or methylethylketone, ethers such as diethyl ether, esters such as ethyl acetate and propyl acetate, and nitriles such as acetonitrile, propionitrile and butyronitrile.

In cases where Crystalline form A is to be obtained, Crystalline form A can be purified by forming an aqueous solution of Compound (I) (preferably, a mixed solution with tetrahydrofuran and water), and subsequently hydrochloric acid is dripped thereto to enhance the purity of the crystalline form.

After dissolving or slurrying the obtained Crystalline form A in water, hydrochloric acid may be dripped thereto to further enhance the purity thereof.

In such cases, the purification effect can be enhanced by addition of a base before starting the drip of hydrochloric acid in some cases. In cases where a base is added, examples of the base are not limited to but generally include inorganic bases such as lithium hydroxide, sodium hydroxide, potassium hydroxide, magnesium hydroxide and calcium hydroxide; and organic bases such as trimethylamine, triethylamine, diisopropylethylamine and tributylamine. Preferably, sodium hydroxide or potassium hydroxide is used.

The dissolution temperature or the slurry temperature in water is not limited to but is generally in the range of 0 to 100°C (reflux temperature), preferably in the range of 20 to 100°C (reflux temperature), and more preferably in the range of 30 to 100°C (reflux temperature).

The duration of dissolution or slurrying is not limited to but is generally in the range of 5 minutes to 12 hours, and preferably in the range of 10 minutes to 6 hours.

In the case of slurrying, the drip of hydrochloric acid after slurrying may be performed either after drying or without drying the crystalline form which is isolated after slurrying, or immediately after slurrying without isolation. Either way is acceptable.

The amount of hydrochloric acid to be used after dissolution or slurrying in water is not limited as long as it is greater than or equal to the amount required for Compound (I) to form the dihydrochloride thereof and precipitate out the crystalline form thereof. Hydrochloric acid is generally added until the resulting solution

reaches a pH ranging from 2 to 0.5 in order to lower the solubility of Crystalline form A to water.

Crystalline form A may be added as a seed crystalline form either before starting the drip of hydrochloric acid or during the drip thereof. In cases where a seed crystalline form is added, the amount of the seed crystalline form to be added is not limited to but is generally in the range of 0.0001 to 20%, preferably 0.001 to 10%, and more preferably 0.01 to 5% relative to the amount of Crystalline form A to be purified.

The temperature at which hydrochloric acid is dripped is generally in the range of 0 to 100°C (reflux temperature), preferably in the range of 20 to 100°C (reflux temperature), and more preferably in the range of 50 to 100°C (reflux temperature).

In cases where Crystalline form B in the present invention is to be obtained, the dihydrochloride of Compound (I) or the hydrate thereof is crystallized from methanol (preferably anhydrous methanol).

As a starting material for the manufacture of Crystalline form A in the present invention, Compound (I), various salts of Compound (I), various solvates thereof, the dihydrochloride of Compound (I) or various solvates of the dihydrochloride of Compound (I), or the hydrate of the dihydrochloride of Compound (I) which itself is already isolated may be used. Alternatively, a solution of synthetic crude products containing Compound (I) may be used because the product can be purified by crystallization. As a starting material for the manufacture of Crystalline form B in the present invention, the dihydrochloride of Compound (I) or the hydrate thereof is used.

Crystalline forms A or B which is precipitated out can be isolated by, for example, filtration, centrifugation or decantation and the like. The isolated crystalline form may be rinsed with an adequate solvent as required. To rinse the

35

crystalline form in the present invention, solvents, for example, water; alcohols such as methanol, ethanol and isopropanol; ketones such as acetone; esters such as methyl formate, ethyl formate, methyl acetate and ethyl acetate; aromatic hydrocarbons such as toluene and xylene; nitriles such as acetonitrile; ethers such as diethylether and tetrahydrofuran, and mixed solvents thereof can be used. Preferably, water, methanol, tetrahydrofuran, or mixed solvents thereof are used.

The isolated crystalline form is dried generally in the range of 0 to 150°C, and preferably in the range of 20 to 90°C until the weight remains almost constant.

Drying of the crystalline form may be performed in the presence of drying agents such as silica gel or calcium chloride, or under reduced pressure as required. Under reduced pressure, the crystalline form can be dried without dehydrating the crystalline form water by regulating temperature and pressure. In such cases, the pressure is regulated to be relatively high for a high drying temperature. For example, in cases where Crystalline form A in the present invention is dried, the pressure is set in the range of 0.7 to 50 kPa, and preferably in the range of 1.8 to 11 kPa for the drying temperature at 50°C.

In cases where the dried crystalline form is dehydrated as a result of drying without regulating temperature and pressure, the dried crystalline form may be subjected to moisture absorption generally under the temperature range of 0 to 50°C in 10 to 100% relative humidity range, and preferably under the temperature range of 10 to 40°C in 20 to 100% relative humidity range until the weight remains almost constant. The obtained crystalline form can be subjected to recrystallization and slurry purification to further improve the purity and quality of the crystalline form.

Recrystallization of the crystalline form in the present invention is achieved by methods which are generally used in synthetic organic chemistry such as (1) dissolving by heating followed by cooling, (2) a concentration method using solvent

distillation after dissolving, and (3) precipitation of the crystalline form by dissolving in a good solvent followed by addition of a poor solvent thereto.

In cases where the crystalline form is dissolved in a solvent for recrystallization, dehydrochlorination may occur. In such cases, the crystalline form in the present invention can be obtained by adding hydrogen chloride or hydrochloric acid.

Slurry purification is a purification method wherein the crystalline form of a compound is suspended in an adequate solvent and is collected again by agitating the suspension.

Examples of solvents to be used for slurry purification of Crystalline form A in the present invention include esters such as methyl acetate and ethyl acetate; halogenated hydrocarbons such as methylene chloride and chloroform; aromatic hydrocarbons such as toluene and xylene; ethanol; water; aliphatic hydrocarbons such as hexane; ethers such as diisopropylether, diethylether and tetrahydrofuran; ketones such as acetone and methylethylketone; nitriles such as acetonitrile, and mixed solvents thereof. Preferably, water, methanol, tetrahydrofuran, or mixed solvents thereof are used. More preferably, water is used.

In cases where the crystalline form is suspended in a solvent for slurry purification, dehydrochlorination may occur. In such cases, Crystalline form A can be obtained by adding hydrogen chloride or hydrochloric acid.

Examples of solvents to be used for slurry purification of Crystalline form B in the present invention include ketones such as acetone and methylethylketone; esters such as methyl acetate and ethyl acetate; nitriles such as acetonitrile; halogenated hydrocarbons such as methylene chloride and chloroform; aromatic hydrocarbons such as toluene and xylene; alcohols such as ethanol and isopropanol; amides such as N,N-dimethylformamide; water; aliphatic hydrocarbons such as hexane; ethers such as tetrahydrofuran, diisopropylether and diethylether, and mixed

solvents thereof. Preferably, water, methanol, tetrahydrofuran, or mixed solvents thereof are used. More preferably, water is used.

In cases where the crystalline form is suspended in a solvent for slurry purification, dehydrochlorination may occur. In such cases, Crystalline form B can be obtained by adding hydrogen chloride or hydrochloric acid.

The crystalline form which is obtained by recrystallization and slurry purification can be isolated and dried in a way similar to the methods mentioned above.

It is known that Compound (I) and pharmacologically acceptable salts thereof (particularly preferably, the hydrochloride salt thereof) have a significant ability of peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) γ activation, as is disclosed in Japanese Patent No. 3488099 (WO 99/18081, U.S. Patent No. 6432993, European Patent No. 1022272) (Patent Literature 1), Japanese Patent Laid-Open No. 2003-238406 (WO 03/053440) (Patent Literature 2), Japanese Patent Laid-Open No. 2004-083574 (WO 2004/000356) (Patent Literature 3), Japanese Patent Laid-Open No. 2005-162727 (WO 2004/083167) (Patent Literature 4), WO 2007/091622 (Patent Literature 5) and the like.

In particular, WO 2007/091622 (Patent Literature 5) discloses that Compound (I) and the hydrochloride salt thereof are useful as anticancer pharmaceutical compositions for preventing or treating stomach cancer, colon cancer, lung cancer, breast cancer, pancreas cancer, kidney cancer, prostate cancer, medulloblastoma, rhabdomyosarcoma, Ewing's sarcoma, liposarcoma, multiple myeloma or leukemia.

More specifically, Test Example 1 in WO 2007/091622 (Patent Literature 5) discloses along with experimental data that the dihydrochloride of Compound (I) exerts a significant activity to suppress proliferation of any cancer cells including human stomach cancer cells, human breast cancer cells, small cell lung cancer, pancreas cancer cells, prostate cancer cells, kidney cancer cells, medulloblastoma,

human sarcoma cells (rhabdomyosarcoma, Ewing's sarcoma, liposarcoma) and multiple myeloma.

Also, Test Example 2 in the same pamphlet (Patent Literature 5) discloses along with experimental data that the dihydrochloride of Compound (I) inhibits significantly proliferation suppressing activity in human leukemia cells.

In addition, Test Example 3 in WO 2007/091622 (Patent Literature 5) discloses that the dihydrochloride of Compound (I) exerts a significant antitumor activity *in vivo* against human colon cancer cell lines.

Moreover, Test Example 4 in the same pamphlet (Patent Literature 5) discloses that the administration of the dihydrochloride of Compound (I) in combination with an epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitor exerts a synergetic activity to suppress proliferation in cancer cells.

Also, Test Example 5 in the same pamphlet (Patent Literature 5) discloses that the dihydrochloride of Compound (I) exerts an antitumor activity against human non-small cell lung cancer, and that the administration of the same in combination with an epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitor exerts an enhanced antitumor activity.

Moreover, Test Example 6 in the same pamphlet (Patent Document 5) discloses that the administration of the dihydrochloride of Compound (I) in combination with a vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR) inhibitor or a Raf kinase inhibitor exerts a synergetic activity to suppress proliferation in cancer cells.

Furthermore, Test Example 7 in the same pamphlet (Patent Document 5) discloses that the dihydrochloride of Compound (I) exerts an antitumor activity against human kidney cancer, and that the administration of the same in combination with a vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR) inhibitor or a Raf kinase inhibitor exerts an enhanced antitumor activity.

Therefore, the crystalline form in the present invention is effective as a medicine, particularly as a PPAR γ activator, and is effective as an agent (anticancer pharmaceutical composition) for treating or preventing various cancers as described above.

In addition, Japanese Patent No. 3488099 (WO 99/18081, U.S. Patent No. 6432993, European Patent No. 1022272) (Patent Literature 1) discloses that Compound (I) and pharmacologically acceptable salts thereof have a significant ability of peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) γ activation, a significant insulin resistance-improving action and a hypoglycemic action, and are also effective as agents for treating or preventing diabetes (in particular, type 2 diabetes). Therefore, the crystalline form in the present invention is effective as a pharmaceutical composition for preventing or treating diabetes (in particular, type 2 diabetes).

Moreover, the crystalline form in the present invention is effective as a pharmaceutical composition for preventing or treating cancers when occurring in conjunction with type 2 diabetes because it is an anticancer pharmaceutical composition as described above.

In cases where the crystalline form in the present invention is used as a medicine, particularly as a PPAR γ activator, an agent for treating or preventing cancers, or an agent for treating or preventing diabetes, the crystalline form can be administered either by itself or mixed with an appropriate and pharmacologically acceptable diluting agent or dilution agent and the like to form, for example, tablets, capsules, granules, powders or syrups for oral administration, or to form, for example, injectable solutions or suppositories for parenteral administration.

The preparations are manufactured by known methods using additives such as diluting agents (for example, sugars such as lactose, sucrose, glucose and sorbitol; derivatives of starch such as corn starch, potato starch, α -starch, dextrin and

carboxymethylstarch; derivatives of cellulose such as crystalline cellulose, hydroxypropylmethyl cellulose, carboxymethyl cellulose, calcium carboxymethylcellulose and internally cross-linked sodium carboxymethylcellulose; gum arabic; dextran; pullulan; silicates such as synthetic aluminum silicate and magnesium aluminometasilicate; phosphates such as calcium phosphate; carbonates such as calcium carbonate; and hydrosulfates such as calcium sulfate), binders (for example, the above mentioned diluting agents; gelatin; polyvinylpyrrolidone; and macrogol), disintegrating agents (for example, the above mentioned diluting agents; chemically modified derivatives of starch or cellulose such as sodium croscarmellose, sodium carboxymethyl starch, cross-linked polyvinylpyrrolidone), lubricating agents (for example, talc; stearic acid; metallic stearates such as calcium stearate and magnesium stearate; colloid silica; veegum; waxes such as beeswax and whale wax; acidum boricum; glycol; carboxylic acids such as fumaric acid and adipic acid; sodium salts of carboxylic acids such as sodium benzoate; hydrosulfates such as sodium sulfate; leucine; lauryl sulfates such as sodium lauryl sulfate and magnesium lauryl sulfate; silicates such as light anhydrous silicic acid and silicic acid hydrates; derivatives of starch as described in the above mentioned diluting agents), fixing agents (for example, para-hydroxy benzoate esters such as methylparaben and propylparaben; alcohols such as chlorobutanol, benzyl alcohol and phenylethyl alcohol; benzalkonium chloride; phenols such as phenol and cresol; thimerosal; acetic acid anhydride; and sorbate), corrigents (for example, edulcorants, acidulants and fragrant materials which are generally used), suspending agents (for example, polysorbate 80 and sodium carboxymethyl cellulose), dilution agents, and solvents for preparation (for example, water, ethanol and glycerin).

The amount of the crystalline form of the present invention used may vary in accordance with the degree of symptoms, body weight and age of the patients (mammals, in particular humans) being administered, mode of administration and the

like. For example, the recommended dose is in the range of a minimum of 0.001 mg/kg body weight (preferably 0.01 mg/kg body weight) to a maximum of 500 mg/kg body weight (preferably 50 mg/kg body weight) per dose for oral administration, and in the range of a minimum of 0.005 mg/kg body weight (preferably 0.05 mg/kg body weight) to a maximum of 50 mg/kg body weight (preferably 5 mg/kg body weight) per dose for intravenous administration. It is preferred to administer the agents once to several times per day in accordance to the degree of symptoms.

[Examples]

The present invention will now be described in connection with certain examples, test examples and preparation examples more specifically hereinafter.

Example 1: Crystalline form A

(1-1)

4.0 g of 5-(4-{{6-(4-amino-3,5-dimethylphenoxy)-1-methyl-1-H-benzimidazol-2-yl}methoxy}benzyl)-1,3-thiazolidine-2,4-dione hydrochloride obtained by a method similar to the method described in Example 8 of Japanese Patent No. 3488099 was suspended in a mixture of tetrahydrofuran (40 ml) and water (12 ml) at room temperature under a nitrogen atmosphere, and 2.4 g of 25% sodium hydroxide aqueous solution was dripped thereto to form a solution. The resulting solution was dripped to a suspension of activated carbon prepared under a nitrogen atmosphere (0.4 g) in tetrahydrofuran (12 ml) and the mixture was agitated for 20 minutes at the same temperature. After filtering off the activated carbon, the activated carbon was rinsed with 12 ml of tetrahydrofuran. The filtrate and the washing solution were combined, and 12 ml of water was added thereto. A mixed solution of 38% hydrochloric acid (3.2 g) and tetrahydrofuran (12 ml) was dripped to the resulting solution. The reaction mixture was agitated for 45 minutes. The

mixture was cooled to 0°C and further agitated for 2 hours. The obtained crystalline form was filtered off and was dried for 12 hours at a pressure of approximately 80 Pa and at 50°C. The crystalline form was left in the atmosphere for 3 hours to give 3.64 g of a crystalline form of a monohydrate of 5-(4-[[6-(4-amino-3,5-dimethylphenoxy)-1-methyl-1-H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzyl)-1,3-thiazolidine-2,4-dione dihydrochloride.

(1-2)

2.0 g of the crystalline form obtained in (1-1) was suspended in 40 ml of water and the suspension was agitated for 20 minutes at 80°C. A mixture of 38% hydrochloric acid (1.1 g) and water (8.4 ml) was dripped thereto for 5 minutes at the same temperature. The reaction mixture was then agitated for 1 hour and was cooled to 40°C. The crystalline form was filtered off and rinsed with 6 ml of water to give a hygroscopic crystalline form of the monohydrate of 5-(4-[[6-(4-amino-3,5-dimethylphenoxy)-1-methyl-1-H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzyl)-1,3-thiazolidine-2,4-dione dihydrochloride. The obtained crystalline form was dried for 14 hours at a pressure of approximately 80 Pa and at 50°C. The crystalline form was let to sit in the atmosphere for 3 hours to give 1.83 g of the white crystalline form of the monohydrate of 5-(4-[[6-(4-amino-3,5-dimethylphenoxy)-1-methyl-1-H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzyl)-1,3-thiazolidine-2,4-dione dihydrochloride, wherein the crystalline form had the crystal form showing the diffraction pattern obtained by X-ray powder diffraction described in Figure 1 (Crystalline form A).

(1-3)

Figure 1 shows the diffraction pattern obtained by X-ray powder diffraction (Cu K α , λ = 1.54 angstroms) for the crystalline form obtained in (1-2). Table 1 shows the peaks which have relative intensities greater than or equal to 10 based on the intensity 100 of the largest peak based on the diffraction pattern described in Figure 1. Numbers in Figure 1 correspond to peak numbers in Table 1.

[Table 1]

Table 1

Peak number	2θ	d value	Relative intensity	Peak number	2θ	d value	Relative intensity
1	8.18	10.80	25	18	23.16	3.84	24
2	8.58	10.30	11	19	23.48	3.79	17
3	12.52	7.06	100	20	24.14	3.68	40
4	14.90	5.94	13	21	24.62	3.61	18
5	14.98	5.91	14	22	25.12	3.54	16
6	15.28	5.79	46	23	25.54	3.48	76
7	16.02	5.53	28	24	27.50	3.24	19
8	16.32	5.43	43	25	28.72	3.10	14
9	17.56	5.05	14	26	28.98	3.08	14
10	18.88	4.70	24	27	29.74	3.00	17
11	19.38	4.58	11	28	30.06	2.97	31
12	20.00	4.44	38	29	30.68	2.91	17
13	20.48	4.33	25	30	31.76	2.82	10
14	21.24	4.18	30	31	32.80	2.73	12
15	21.94	4.05	17	32	33.20	2.70	14
16	22.36	3.97	34	33	35.50	2.53	11
17	22.72	3.91	42				

Among these peaks, the peaks at interplanar spacings (d values) of 7.06, 5.79, 5.43, 4.44, 4.18, 3.97, 3.91, 3.68, 3.61, 3.48, 3.24 and 2.97 angstroms are particularly distinctive of Crystalline form A.

(1-4)

Figure 2 shows a differential thermal analysis (DSC) chart.

Example 2: Crystalline form A

(2-1)

2.0 g of 5-(4-{[6-(4-amino-3,5-dimethylphenoxy)-1-methyl-1-H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzyl)-1,3-thiazolidine-2,4-dione hydrochloride obtained by a method similar to the method described in Example 8 of Japanese Patent No. 3488099 was suspended in a mixture of tetrahydrofuran (20 ml) and water (6 ml) at room temperature under a nitrogen atmosphere, and 1.2 g of 25% sodium hydroxide aqueous solution was dripped thereto to form a solution. The resulting

solution was dripped to a suspension of activated carbon prepared under a nitrogen atmosphere (0.2 g) in tetrahydrofuran (6 ml) and the mixture was agitated for 20 minutes at the same temperature. After filtering off the activated carbon, the activated carbon was rinsed with 6 ml of tetrahydrofuran. The filtrate and the washing solution were combined, and 6 ml of water was added thereto. A mixed solution of 38% hydrochloric acid (1.6 g) and tetrahydrofuran (6 ml) was dripped to the resulting solution. The reaction mixture was agitated for 45 minutes. The mixture was cooled to 0°C and further agitated for 2 hours. The obtained crystalline form was filtered off and rinsed with water to give a moist crystalline form of the monohydrate of 5-(4-{[6-(4-amino-3,5-dimethylphenoxy)-1-methyl-1-H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzyl)-1,3-thiazolidine-2,4-dione dihydrochloride.

(2-2)

The moist crystalline form obtained in (2-1) was suspended in 40 ml of water and the suspension was agitated for 20 minutes at 80°C. A mixture of 38% hydrochloric acid (1.1 g) and water (8.4 ml) was dripped thereto for 5 minutes at the same temperature. The reaction mixture was then agitated for 1 hour and was cooled to 40°C. The crystalline form was filtered off and rinsed with 6 ml of water to give a moist crystalline form of the monohydrate of 5-(4-{[6-(4-amino-3,5-dimethylphenoxy)-1-methyl-1-H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzyl)-1,3-thiazolidine-2,4-dione dihydrochloride. The obtained moist crystalline form was dried for 12 hours at a pressure of 4.3 kPa and at 50°C to give a white crystalline form of the monohydrate of 5-(4-{[6-(4-amino-3,5-dimethylphenoxy)-1-methyl-1-H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzyl)-1,3-thiazolidine-2,4-dione dihydrochloride, wherein the crystalline form has the crystal form described in claim 2. The X-ray powder diffraction pattern and the differential thermal analysis chart of this crystalline form matched those for Crystalline form A obtained in Example 1.

Example 3: Crystalline form A

(3-1)

2.0 g of the monohydrate of 5-(4-{[6-(4-amino-3,5-dimethylphenoxy)-1-methyl-1-H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzyl)-1,3-thiazolidine-2,4-dione dihydrochloride obtained by a method similar to the method described in Example 1-1 was suspended in 100 ml of water. The resulting suspension was refluxed for 2 hours. The reaction mixture was cooled to 0°C and agitated for 1 hour. The obtained crystalline form was filtered off and rinsed with water. The obtained moist crystalline form was dried for 14 hours at a pressure of approximately 80 kPa and at 50°C to give a crystalline form, wherein the proportion of 5-(4-{[6-(4-amino-3,5-dimethylphenoxy)-1-methyl-1-H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzyl)-1,3-thiazolidine-2,4-dione and hydrochloric acid was approximately 1 to 1.1.

(3-2)

The crystalline form obtained in (3-1) was suspended in 40 ml of water. A mixture of 38% hydrochloric acid (1.1 g) and water (8.4 ml) was dripped thereto for 5 minutes at 80°C. The reaction mixture was then agitated for 1 hour and was cooled to 0°C. The crystalline form was filtered off and rinsed with 6 ml of water to give a moist crystalline form of the monohydrate of 5-(4-{[6-(4-amino-3,5-dimethylphenoxy)-1-methyl-1-H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzyl)-1,3-thiazolidine-2,4-dione dihydrochloride. The obtained crystalline form was dried for 14 hours at a pressure of approximately 80 Pa and at 50°C. The crystalline form was left in the atmosphere for 3 days to give 1.83 g of a white crystalline form of the monohydrate of 5-(4-{[6-(4-amino-3,5-dimethylphenoxy)-1-methyl-1-H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzyl)-1,3-thiazolidine-2,4-dione dihydrochloride, wherein the crystalline form has the crystal form described in claim 2. The X-ray powder diffraction pattern and the differential thermal analysis chart of this crystalline form matched those for Crystalline form A obtained in Example 1.

Example 4: Crystalline form A

4.0 g of the monohydrate of 5-(4-{[6-(4-amino-3,5-dimethylphenoxy)-1-methyl-1-H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzyl)-1,3-thiazolidine-2,4-dione dihydrochloride obtained by a method similar to the method described in Example (1-1) were suspended in 160 ml of water under a nitrogen atmosphere, and 1.08 g of a 25% sodium hydroxide aqueous solution were dripped thereto at 80°C. The resulting mixture was agitated for 1 hour. The mixture was then cooled to 65°C, and a mixed solution of 38% hydrochloric acid (0.65 g) and water (4 ml) was dripped thereto at the same temperature. After adding 0.2 g of Crystalline form A thereto, the resulting solution was agitated for 1 hour, and a mixed solution of 38% hydrochloric acid (5.11 g) and water (31.6 ml) was dripped thereto for 1 hour at the same temperature. The reaction mixture was then agitated for 30 minutes at the same temperature, and was cooled to 40°C. The obtained crystalline form was filtered off and rinsed with a mixed solution of 38% hydrochloric acid (0.31 g) and water (12 ml). The obtained crystalline form was dried for 17 hours at a pressure of approximately 4.3 kPa and at 50°C to give 3.98 g of Crystalline form A. The X-ray powder diffraction pattern and differential thermal analysis chart of this crystalline form matched those for Crystalline form A obtained in Example 1.

Example 5: Crystalline form A

5.0 g of the monohydrate of 5-(4-{[6-(4-amino-3,5-dimethylphenoxy)-1-methyl-1-H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzyl)-1,3-thiazolidine-2,4-dione dihydrochloride obtained by a method similar to the method described in Example (1-1) were suspended in 300 ml of water under a nitrogen atmosphere, and 1.94 g of 38% hydrochloric acid were dripped thereto. The resulting mixture was agitated at 95°C to form a solution. A mixed solution of 38% hydrochloric acid (0.81 g) and water (5 ml) was dripped thereto at the same temperature. After adding 0.25 g of Crystalline form A thereto, the resulting mixture was agitated for 30 minutes, and a

mixed solution of 38% hydrochloric acid (6.14 g) and water (38 ml) was dripped thereto for 2 hour at the same temperature. The reaction mixture was then agitated for 30 minutes, and was cooled to 40°C. The obtained crystalline form was filtered off and rinsed with a mixed solution of 38% hydrochloric acid (0.39 g) and water (15 ml). The obtained crystalline form was dried for 16 hours at a pressure of approximately 4.3 kPa and at 50°C to give 5.01 g of Crystalline form A. The X-ray powder diffraction pattern and differential thermal analysis chart of this crystalline form matched those for Crystalline form A obtained in Example 1.

Example 6: Crystalline form B

(6-1)

2.5 g of the crystalline form of the monohydrate of 5-(4-{{6-(4-amino-3,5-dimethylphenoxy)-1-methyl-1-H-benzimidazol-2-yl}methoxy}benzyl)-1,3-thiazolidine-2,4-dione dihydrochloride obtained by the same method as the method described in Example 1 was suspended in 50 ml of methanol and was dissolved at 60°C. The resulting solution was cooled to 0°C and agitated for 26 hours at the same temperature. The obtained crystalline form was dried for 16 hours at a pressure of approximately 80 Pa and at 50°C to give an approximately hemihydrate of 5-(4-{{6-(4-amino-3,5-dimethylphenoxy)-1-methyl-1-H-benzimidazol-2-yl}methoxy}benzyl)-1,3-thiazolidine-2,4-dione dihydrochloride.

(6-2)

The crystalline form of the approximately hemihydrate of 5-(4-{{6-(4-amino-3,5-dimethylphenoxy)-1-methyl-1-H-benzimidazol-2-yl}methoxy}benzyl)-1,3-thiazolidine-2,4-dione dihydrochloride obtained in (6-1) was let to sit for 19 hours at room temperature under approximately 100% relative humidity to give 1.6 g of the white crystalline form of the monohydrate of 5-(4-{{6-(4-amino-3,5-dimethylphenoxy)-1-methyl-1-H-benzimidazol-2-yl}methoxy}benzyl)-1,3-thiazolidine-2,4-dione dihydrochloride, wherein the crystalline form had the crystal

form showing the diffraction pattern obtained by X-ray powder diffraction described in Figure 3 (Crystalline form B).

(6-3)

Figure 3 shows the diffraction pattern obtained by X-ray powder diffraction (Cu K α , λ = 1.54 angstroms) for the crystalline form obtained in (6-2). Table 2 shows the peaks which have relative intensities greater than or equal to 7 based on the intensity 100 of the largest peak based on the diffraction pattern described in Figure 3. Numbers in Figure 3 correspond to peak numbers in Table 2.

[Table 2]

Table 2

Peak number	2 θ	d value	Relative intensity	Peak number	2 θ	d value	Relative intensity
1	8.12	10.88	8	16	22.44	3.96	8
2	8.48	10.42	25	17	23.16	3.84	45
3	12.80	6.91	12	18	23.60	3.77	7
4	13.12	6.74	7	19	24.70	3.60	7
5	15.12	5.85	44	20	24.98	3.56	13
6	15.66	5.65	9	21	25.72	3.46	100
7	16.04	5.52	24	22	26.08	3.41	10
8	16.28	5.44	11	23	27.84	3.20	8
9	16.96	5.22	9	24	28.06	3.18	8
10	17.68	5.01	14	25	29.16	3.06	8
11	19.22	4.61	12	26	30.30	2.95	22
12	20.38	4.35	11	27	31.64	2.83	19
13	20.68	4.29	19	28	34.38	2.61	7
14	21.72	4.09	18	29	34.96	2.56	9
15	21.98	4.04	7				

Among these peaks, the peaks at interplanar spacings (d values) of 10.42, 5.85, 5.52, 3.84, 3.46 and 2.95 angstroms are particularly distinctive of Crystalline form B.

(6-4)

Figure 4 shows a differential thermal analysis (DSC) chart.

Comparative Example 1

5-(4-{{6-(4-amino-3,5-dimethylphenoxy)-1-methyl-1-H-benzimidazol-2-yl}methoxy}benzyl)-1,3-thiazolidine-2,4-dione hydrochloride was manufactured by the method described in Example 8 of Japanese Patent No. 3488099. The obtained compound exhibited a faint red purple color. Figure 5 shows the diffraction pattern obtained by X-ray powder diffraction (Cu K α , λ = 1.54 angstroms) for this compound.

[Test Examples]

Test Example 1: Content measurement

The contents of Crystalline form A obtained in Example 1 and the compound obtained in Comparative Example 1 (the hydrochloride salt of 5-(4-{{6-(4-amino-3,5-dimethylphenoxy)-1-methyl-1-H-benzimidazol-2-yl}methoxy}benzyl)-1,3-thiazolidine-2,4-dione obtained by a method similar to the method described in Example 8 of Japanese Patent No. 3488099, which was used as a material as described in Example 1, this is also the case in Test Examples 2-4) were measured by the analysis method below by using HPLC.

0.01 mol/ml ammonium acetate buffer was prepared by adding a 0.01 mol/ml ammonium acetate aqueous solution to a 0.01 mol/ml acetic acid aqueous solution and adjusting to pH = 4.5.

Water, acetonitrile and methanol were mixed at a proportion of 55:40:5 by volume to give a sample dissolution solution.

0.2 g of isoamyl 4-hydroxybenzoate were dissolved in the sample dissolution solution to bring the total volume to 200 ml to give an internal standard solution.

Approximately 0.03949 g of the standard of the 5-(4-{{6-(4-amino-3,5-dimethylphenoxy)-1-methyl-1-H-benzimidazol-2-yl}methoxy}benzyl)-1,3-thiazolidine-2,4-dione dihydrochloride monohydrate were precisely measured, transferred to a 200 ml volumetric flask, and dissolved in the sample dissolution solution to bring the total volume to 200 ml. 5 ml of the resulting solution were

precisely measured, transferred to a 50 ml volumetric flask, and 10 ml of the internal standard solution were precisely added thereto. The sample dissolution solution was further added thereto to bring the total volume to 50 ml to give a standard solution.

Approximately 0.01 g of the subject for content measurement was precisely measured, transferred to a 10 ml volumetric flask, and approximately 2.5 ml of dimethylsulfoxide were added thereto to bring it into solution. The sample dissolution solution was further added thereto to bring the total volume to 10 ml. 2 ml of the resulting solution were precisely measured, transferred to a 100 ml volumetric flask, and 20 ml of the internal standard solution were precisely added thereto. The sample dissolution solution was further added thereto to bring the total volume to 100 ml to give a sample solution.

Contents were measured under the conditions below.

Detector: UV absorptiometer (wavelength: 290 nm)

Column: Waters Corporation, Symmetry C18 (4.6 mm × 100 mm)

Column temperature: 40°C

Mobile phase: 0.01 mol/ml ammonium acetate buffer-acetonitrile (3:2)

Flow rate: 1 ml/min (Under the present conditions, 5-(4-{{6-(4-amino-3,5-dimethylphenoxy)-1-methyl-1-H-benzimidazol-2-yl}methoxy}benzyl)-1,3-thiazolidine-2,4-dione showed a retention time of approximately 8 minutes.)

Injection amount of the standard solution and the sample solution: 10 µl

Peak area measurement range: Approximately 20 minutes after the start of the injection.

Contents are given by the following formula.

$$\text{Content (\%)} = (Q_T \times W_S \times F_P) + (Q_S \times W_T)$$

wherein

51

weighing amount of the standard at the time of preparation of the standard solution (g): W_S ;
weighing amount of the sample at the time of preparation of the sample solution (g): W_T ;
purification coefficient of the standard: F_P ;
the value of the peak area for the standard divided by the peak area for the internal standard in the chromatogram of the standard solution: Q_S ; and
the value of the peak area for the sample divided by the peak area for the internal standard in the chromatogram of the sample solution: Q_T .

The obtained measurement results are shown in Table 3.

[Table 3]

Table 3

	Compound obtained in Comparative Example 1	Crystalline form A obtained in Example 1
Content (%)	87.0	96.5

It is shown that Crystalline form A in the present invention has a significantly enhanced purity compared to 5-(4-{{6-(4-amino-3,5-dimethylphenoxy)-1-methyl-1-H-benzimidazol-2-yl}methoxy}benzyl)-1,3-thiazolidine-2,4-dione hydrochloride (the compound of Comparative Example 1), which had been conventionally obtained, and, at the same time, the method for obtaining Crystalline form A in the present invention has a high purification effect.

Test Example 2: Impurity

The impurity content ratio in Crystalline form A obtained in Example 1 and the compound obtained in Comparative Example 1 was measured by the analysis method below by using HPLC.

The term impurity content ratio here represents the ratio of the integration area for all peaks whose peak area ratios are measured as equal or above 0.01%, excluding the peak for Compound (I) and the peak which is detected when injecting

a solvent alone, to the peak area for Compound (I) under the below described measurement conditions.

Moreover, the term individual impurity represents a peak area ratio for a peak whose peak area ratio is measured as equal or above 0.01%, excluding the peak for Compound (1) and the peak which is detected when injecting a solvent alone.

0.01 mol/ml ammonium acetate buffer was prepared by adding a 0.01 mol/ml ammonium acetate aqueous solution to a 0.01 mol/ml acetic acid aqueous solution and adjusting to pH = 4.5.

Water and acetonitrile were mixed at a proportion of 3:2 by volume to give a sample dissolution solution.

0.01 g of the subject for measurement was precisely measured, transferred to a 20 ml brown volumetric flask, and approximately 1 ml of dimethylsulfoxide was added thereto to form a solution. The total volume was then brought to 20 ml to give a sample solution.

1 ml of the sample solution was precisely measured, transferred to a 100 ml brown volumetric flask. The sample dissolution solution was added thereto to bring the total volume to 100 ml to give a standard solution.

Measurements were conducted under the conditions below.

HPLC Measurement Conditions (1)

Detector: UV absorptiometer (wavelength: 230 nm)

Column: Waters Corporation, XTerra RP₁₈ (4.6 mm × 150 mm)

Column temperature: 40°C

Mobile phase: 0.01 mol/ml ammonium acetate buffer-acetonitrile (65:35)

Flow rate: 1 ml/min (Under the present conditions, Compound (1) showed a retention time of approximately 25 minutes.)

Injection amount of the standard solution and the sample solution: 10 µl

Area measurement range: 70 minutes after the start of the injection.

53.

HPLC Measurement Conditions (2)

Detector: UV absorptiometer (wavelength: 230 nm)

Column: Waters Corporation, XTerra RP₁₈ (4.6 mm × 150 mm)

Column temperature: 40°C

Mobile phase: 0.01 mol/ml ammonium acetate buffer-acetonitrile (56:44)

Flow rate: 1 ml/min (Under the present conditions, Compound (1) showed a retention time of approximately 8 minutes.)

Injection amount of the standard solution and the sample solution: 10 µl

Area measurement range: 70 minutes after the peak which elutes next to the peak whose retention time relative to Compound (1) is 1.48.

Impurity content ratios were calculated by the following formula.

Impurity content ratio (%)

= [The sum of the individual impurities above 0.01% measured under HPLC Measurement Conditions (1)] + [The sum of the individual impurities above 0.01% measured under HPLC Measurement Conditions (2)]

wherein

the sum of the individual impurities above 0.01% measured under HPLC

Measurement Conditions (1) (%) = A_{i1}/A_{S1} ; and

the sum of the individual impurities above 0.01% measured under HPLC

Measurement Conditions (2) (%) = A_{i2}/A_{S2}

wherein the above formula

the peak area for Compound (1) in the standard solution measured under HPLC

Measurement Conditions (1): A_{S1} ;

the peak area for individual impurities above 0.01% measured under HPLC

Measurement Conditions (1): A_{i1} ;

the peak area for Compound (1) in the standard solution measured under HPLC

Measurement Conditions (2): A_{S2} ; and

the peak area for individual impurities above 0.01% measured under HPLC Measurement Conditions (2): A₁₂.

The obtained measurement results are shown in Table 4.

[Table 4]

Table 4

Measurement method	Relative retention time [h]	Impurity in compound obtained in Comparative Example 1 (%)	Impurity in Crystalline form A in Example 1 (%)
HPLC Measurement conditions (1)	0.13	0.10	-
	0.189	0.14	-
	0.192	0.24	0.02
	0.35	0.51	0.24
	0.88	1.06	< 0.01
	1.15	1.57	0.68
	1.19	0.10	-
	1.71	0.10	0.05
	Others	0.75	0.11
HPLC measurement conditions (2)	2.06	0.18	0.05
	3.98	0.20	0.09
	Others	0.30	0.14
Impurity content ratio [%]		5.25	1.38

It is shown that the method for obtaining Crystalline form A in the present invention has a high impurity removal effect.

Test Example 3: Residual solvent

Residual solvents in Crystalline form A and Crystalline form B obtained in Examples, and in the compound obtained in Comparative Example 1 were measured by gas chromatography in accordance with the analysis method below.

(1) Method for preparing samples of Crystalline form A and Crystalline form B

Dimethylformamide and water were mixed at a proportion of 7:3 by volume to give a dilute solution.

1 ml of t-butyl alcohol was precisely measured, transferred to a 100 ml volumetric flask, and dissolved to the dilute solution to bring the total volume to 100 ml. 10 ml of the resulting solution were precisely measured, transferred to a 500 ml volumetric flask, and the dilute solution was added thereto to bring the total volume to 500 ml to give an internal standard solution.

2 ml of tetrahydrofran, 2 ml of diisopropyl ether, 2 ml of methanol, 2 ml of acetic ethyl, 2 ml of acetic acid, and 2 ml of 1,4-dioxane were precisely measured, transferred to a 250 ml volumetric flask, and the internal standard solution was added thereto to bring the total volume to 250 ml. 1 ml of the resulting solution was precisely measured, transferred to a 100 ml volumetric flask, and the internal standard solution was added thereto to bring the total volume to 100 ml. 6 ml out of 100 ml of the resulting solution were precisely measured, and transferred to a 20 ml headspace vial container. The vial container was closed using a rubber plug, and stoppered tightly by twisting and closing an aluminum cap to give a standard solution.

0.1 g of the sample for measurement was precisely measured, transferred to a 20 ml headspace vial container, and 6 ml of the internal standard solution were precisely added thereto. The vial container was closed using a rubber plug, and stoppered tightly by twisting and closing an aluminum cap. The sample was completely dissolved while shaking in a water bath at a temperature ranging from 60 to 70°C to give a sample solution.

(2) Method for preparing sample of the compound in Comparative Example 1

1 ml of t-butyl alcohol was precisely measured, transferred to a 100 ml volumetric flask, and dissolved to chlorobenzene to bring the total volume to 100 ml. 10 ml of the resulting solution were precisely measured, transferred to a 500 ml volumetric flask, and chlorobenzene was added thereto to bring the total volume to 500 ml to give an internal standard solution.

2 ml of tetrahydrofran, 2 ml of diisopropyl ether, 2 ml of methanol, 2 ml of acetic ethyl, 2 ml of acetic acid, and 2 ml of 1,4-dioxane were precisely measured, transferred to a 250 ml volumetric flask, and the internal standard solution was added thereto to bring the total volume to 250 ml. 1 ml of the resulting solution was precisely measured, transferred to a 100 ml volumetric flask, and the internal standard solution was added thereto to bring the total volume to 100 ml. 6 ml out of 100 ml of the resulting solution were precisely measured, and transferred to a 20 ml headspace vial container. The vial container was closed using a rubber plug, and stoppered tightly by twisting and closing an aluminum cap to give a standard solution.

0.1 g of the sample for measurement was precisely measured, transferred to a 20 ml headspace vial container, and 6 ml of the internal standard solution and 100 μ l of tributylamine were precisely added thereto. The vial container was closed using a rubber plug, and stoppered tightly by twisting and closing an aluminum cap. The sample was completely dissolved while shaking in a water bath at the temperature ranging from 60 to 70°C to give a sample solution.

(3) Test condition

Residual levels of solvents were measured under the test conditions below.

Detector: Hydrogen flame ionization detector

Column: J&W Inc., DB-624 (0.53 mm $\times$ 30 m)

Column temperature: 40°C (hold 5 minutes) $\rightarrow$ Temperature rise at a rate of 10°C/min $\rightarrow$ 260°C (hold 3 minutes)

Temperature of sample vaporizing chamber: 250°C

Detector temperature: 300°C

Carrier gas: Helium

Column flow rate: 5 ml/min (Column flow rate was adjusted to obtain a retention time of approximately 7 minutes for tetrahydrofuran.)

Split ratio: 1:10

S7

Sample injection method: Split method

Area measurement range: 20 minutes

(4) Operating condition for the headspace apparatus

Equilibrium temperature inside the vial (oven temperature): 85°C

Equilibrium time inside the vial: 15 minutes

Injection line temperature

Sample loop temperature: 95°C

Transfer line temperature: 110°C

Carrier gas: Helium

Vial pressure time: 0.20 minutes

Vial pressure: Approximately 10 kPa

Sample loop fill time: 0.15 minutes

Sample loop equilibrium time: 0.05 minutes

Injection time: 1.0 minute

Sample injection amount: 1 ml

(5) Method for calculating residual solvent

Residual level of each solvent is given by the following formula.

Residual level of each solvent (ppm)

$$= (2 \times D \times Q_T \times 6 \times 10000000) \div (Q_S \times 25000 \times W)$$

wherein

weighing amount of the sample (g): W;

density of each solvent (g/ml): D;

the ratio of the area for each solvent in the standard solution to the peak area for the internal standard substance: Q_S ; and

the ratio of the area for each solvent in the sample solution to the peak area for the internal standard substance: Q_T

The obtained measurement results are shown in Table 5.

[Table 5]

Table 5

Solvent name	Residual level in compound obtained in Comparative Example 1 (ppm)	Residual level in Crystalline form A obtained in Example 1 (ppm)	Residual level in Crystalline form B obtained in Example 6 (ppm)
Methanol	25	ND	1385
Ethanol	1713	ND	ND
Hexane	ND	ND	ND
Diisopropyl ethyl	ND	ND	ND
Acetic ether	9297	ND	ND
Tetrahydrofuran	ND	271	ND
Acetic acid	3892	ND	ND
1,4-dioxane	ND	ND	ND
Total	14926	271	1385

It is shown that there is only one kind of residual solvent in Crystalline form A and Crystalline form B in the present invention, and the amounts are extremely low.

Test Example 4: Color tone

Approximately 1 g of the test substance was placed on a sheet of white paper to observe its color tone. The test results are shown in Table 6.

[Table 6]

Table 6

	Compound obtained in Comparative Example 1	Crystalline form A obtained in Example 1
Color tone	Faint red purple	White

It is shown that the method for obtaining Crystalline form A in the present invention has a high decolorization effect.

Test Example 5: Solubility test

Solubilities of Crystalline form A and Crystalline form B of Compound (I) in a simulated gastric fluid were measured by the method below (free body conversion).

10 times concentrated Liquid 1 used for the disintegration test of the Japanese Pharmacopoeia (purchased from Kanto Chemical Co., Inc.) was diluted 10-fold with purified water to give a simulated gastric fluid. Approximately 80 mg of the crystalline form for measurement were precisely measured, transferred to a 25 ml volumetric flask, and dissolved in methanol to bring the total volume to 25 ml. 2 ml of the resulting solution were transferred to a 50 ml volumetric flask, and the simulated gastric fluid was added thereto to bring the total volume to 50 ml to give a standard solution.

By using an elution testing machine NTR-6100A (Toyama Sangyo Co., Ltd.), approximately 100 mg of the subject crystalline form were added to 500 ml of the simulated gastric fluid at 37°C, and agitated with a paddle (250 rpm). After 60 minutes, samples were taken from the test solution. The absorbance of the standard solution and test solution samples was measured at 289 nm and 360 nm by using a UV visible spectrophotometer.

Solubility is calculated by the following formula.

$$\text{Solubility } (\mu\text{g/ml}) = \{(A_{S289} - A_{S360}) \times W_S \times 1000 \times 502.58\} \div \{(A_{T289} - A_{T360}) \times 625 \times 593.52\}$$

wherein

weighing amount of the crystalline form used for the preparation of the standard solution (mg): W_S ;

absorbance of the standard solution at 289 nm: A_{S289} ;

absorbance of the standard solution at 360 nm: A_{S360} ;

absorbance of the test solution at 289 nm: A_{T289} ;

absorbance of the test solution at 360 nm: A_{T360} ;

molecular weight of the dihydrochloride monohydrate of Compound (I): 593.52; and

molecular weight of the free body of Compound (I): 502.58

The obtained test results are shown in Table 7.

[Table 7]

Table 7

	Crystalline form A	Crystalline form B
Solubility ($\mu\text{g/ml}$)	76.92	155.25

Crystalline form A and Crystalline form B in the present invention showed sufficient solubility as a pharmaceutical ingredient.

[Preparation examples]

Preparation example 1: Capsule

After 5 g of Crystalline form A obtained in Example 1 are mixed with 115 g of lactose, 58 g of corn starch and 2 g of magnesium stearate in a V-type mixing machine, 180 mg of the mixture is filled in a capsule No. 3 to give the capsules thereof.

Preparation example 2: Tablet

After 5 g of Crystalline form A obtained in Example 1 is mixed with 90 g of lactose, 34 g of corn starch, 20 g of crystalline cellulose and 1 g of magnesium stearate in a V-type mixing machine, the mixture is compressed in a tableting machine to give tablets weighing 150 mg each.

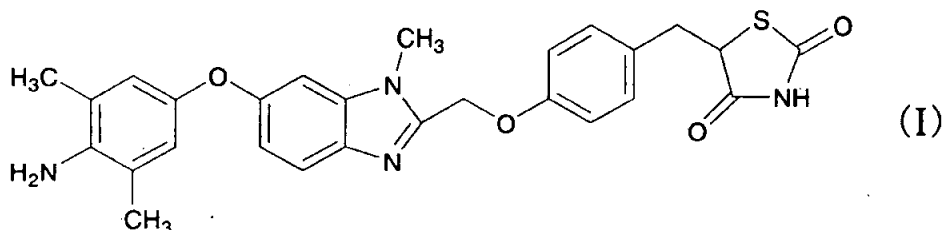
Preparation example 3: Suspension

A dispersion medium is prepared, wherein methylcellulose is diffused and dissolved in purified water. Crystalline form A obtained in Example 1 is placed in a mortar after weighing and kneaded well while adding thereto the above mentioned dispersion medium in small portions. Purified water is added to prepare 100 g of the suspension.

CLAIMS

1. A crystalline form of a hydrate of a dihydrochloride of 5-(4-{[6-(4-amino-3,5-dimethylphenoxy)-1-methyl-1-H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzyl)-1,3-thiazolidine-2,4-dione represented by the following formula (I).

[Formula 1]



2. The crystalline form of a hydrate of a dihydrochloride of 5-(4-{[6-(4-amino-3,5-dimethylphenoxy)-1-methyl-1-H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzyl)-1,3-thiazolidine-2,4-dione represented by the general formula (I) according to claim 1, wherein the crystalline form shows main peaks at interplanar spacings of 7.06, 5.79, 5.43, 4.44, 4.18, 3.97, 3.91, 3.68, 3.61, 3.48, 3.24 and 2.97 angstroms in X-ray powder diffraction obtained with Cu K α line radiation (wavelength λ = 1.54 angstroms).
3. The crystalline form of a hydrate of a dihydrochloride 5-(4-{[6-(4-amino-3,5-dimethylphenoxy)-1-methyl-1-H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzyl)-1,3-thiazolidine-2,4-dione represented by the general formula (I) according to claim 1, wherein the crystalline form shows main peaks at interplanar spacings of 10.42, 5.85, 5.52, 3.84, 3.46 and 2.95 angstroms in X-ray powder diffraction obtained with Cu K α line radiation (wavelength λ = 1.54 angstroms).
4. The crystalline form according to claim 2, wherein the impurity content ratio measured by HPLC is 2.00% or less.
5. The crystalline form according to claim 2, wherein the impurity content ratio measured by HPLC is 1.50% or less.

6. A pharmaceutical composition comprising as an active component the crystalline form of a hydrate of a hydrate of the dihydrochloride of the thiazolidinedione compound represented by the general formula (I) according to any one of claims 1 to 5.
7. A PPAR γ activator comprising as an active component the crystalline form of a hydrate of the dihydrochloride of the thiazolidinedione compound represented by the general formula (I) according to any one of claims 1 to 5.
8. An anticancer pharmaceutical composition comprising as an active component the crystalline form of a hydrate of the dihydrochloride of the thiazolidinedione compound represented by the general formula (I) according to any one of claims 1 to 5.
9. A pharmaceutical composition for prevention or treating diabetes, wherein the composition comprises as an active component the crystalline form of a hydrate of a hydrate of the dihydrochloride of the thiazolidinedione compound represented by the general formula (I) according to any one of claims 1 to 5.
10. A pharmaceutical composition for prevention or treating cancers when occurring in conjunction with diabetes, wherein the composition comprises as an active component the crystalline form of a hydrate of the dihydrochloride of the thiazolidinedione compound represented by the general formula (I) according to any one of claims 1 to 5.
11. A method of manufacturing the crystalline form according to claim 2, characterized in that 5-(4-{{6-(4-amino-3,5-dimethylphenoxy)-1-methyl-1-H-benzimidazol-2-yl}methoxy}benzyl)-1,3-thiazolidine-2,4-dione is formed into an aqueous solution thereof, and subsequently hydrochloric acid is dripped thereto.
12. A method of manufacturing the crystalline form according to claim 2, characterized in that 5-(4-{{6-(4-amino-3,5-dimethylphenoxy)-1-methyl-1-H-benzimidazol-2-yl}methoxy}benzyl)-1,3-thiazolidine-2,4-dione is formed into an

aqueous solution thereof, and subsequently hydrochloric acid is dripped thereto to give a crystalline form of a hydrate of 5-(4-{{6-(4-amino-3,5-dimethylphenoxy)-1-methyl-1-H-benzimidazol-2-yl}methoxy}benzyl)-1,3-thiazolidine-2,4-dione dihydrochloride, which is further dissolved or slurried in water and then hydrochloric acid is dripped thereto.

13. A method of manufacturing the crystalline form according to claim 2, characterized in that 5-(4-{{6-(4-amino-3,5-dimethylphenoxy)-1-methyl-1-H-benzimidazol-2-yl}methoxy}benzyl)-1,3-thiazolidine-2,4-dione is formed into an aqueous solution thereof, and subsequently hydrochloric acid is dripped thereto to give a crystalline form of a hydrate of 5-(4-{{6-(4-amino-3,5-dimethylphenoxy)-1-methyl-1-H-benzimidazol-2-yl}methoxy}benzyl)-1,3-thiazolidine-2,4-dione dihydrochloride, which is further dissolved or slurried in water, and subsequently base is added thereto to give a solution or slurry, and then hydrochloric acid is dripped thereto.

14. A method of manufacturing the crystalline form according to claim 2, characterized in that 5-(4-{{6-(4-amino-3,5-dimethylphenoxy)-1-methyl-1-H-benzimidazol-2-yl}methoxy}benzyl)-1,3-thiazolidine-2,4-dione is formed into an aqueous solution thereof, and subsequently seeds of a crystalline form of a hydrate of 5-(4-{{6-(4-amino-3,5-dimethylphenoxy)-1-methyl-1-H-benzimidazol-2-yl}methoxy}benzyl)-1,3-thiazolidine-2,4-dione dihydrochloride are added while hydrochloric acid is dripped thereto.

15. A method of manufacturing the crystalline form according to claim 2, characterized in that 5-(4-{{6-(4-amino-3,5-dimethylphenoxy)-1-methyl-1-H-benzimidazol-2-yl}methoxy}benzyl)-1,3-thiazolidine-2,4-dione is formed into an aqueous solution thereof,

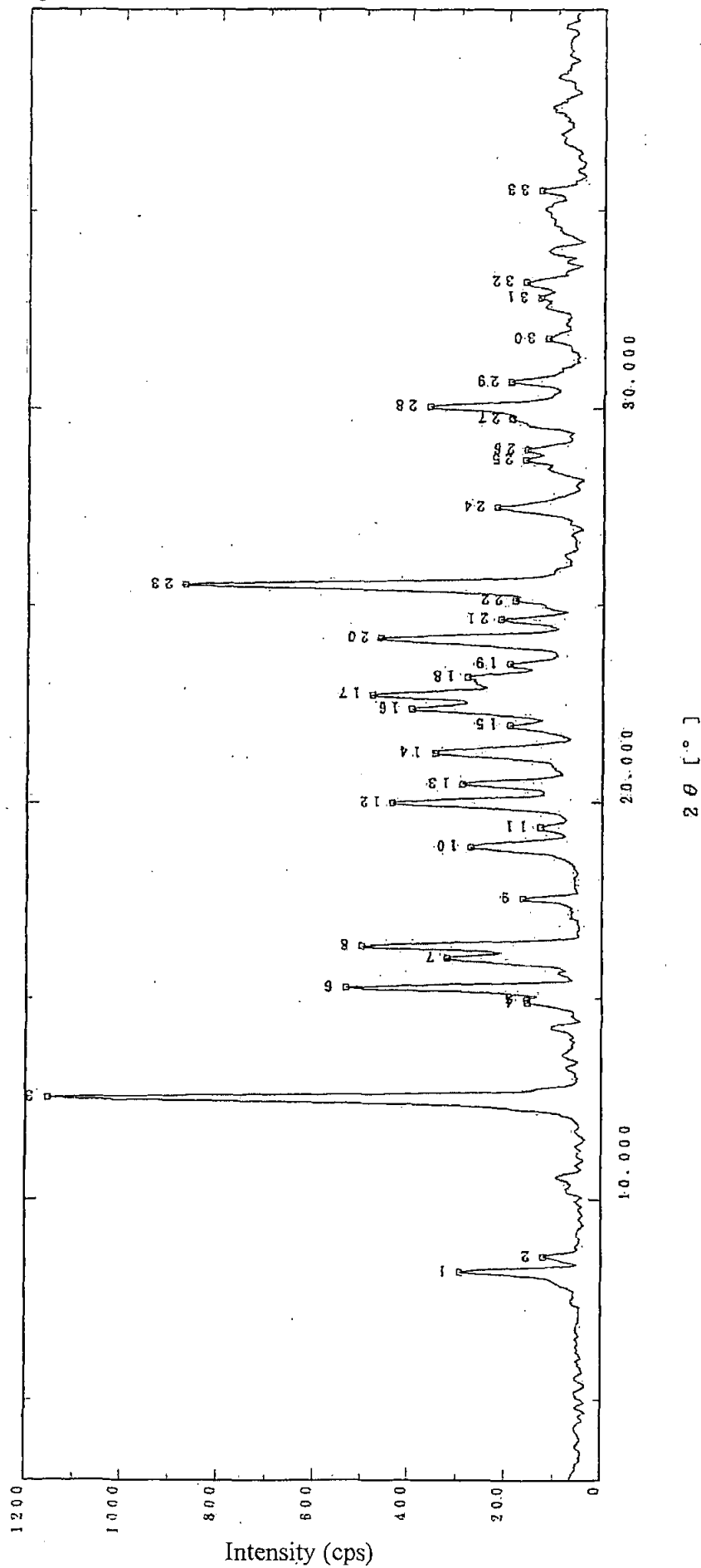
and subsequently hydrochloric acid is dripped thereto to give a crystalline form of a hydrate of 5-(4-{{6-(4-amino-3,5-dimethylphenoxy)-1-methyl-1-H-benzimidazol-2-yl}methoxy}benzyl)-1,3-thiazolidine-2,4-dione dihydrochloride, which is further dissolved or slurried in water and subsequently seeds of a crystalline form of a hydrate of 5-(4-{{6-(4-amino-3,5-dimethylphenoxy)-1-methyl-1-H-benzimidazol-2-yl}methoxy}benzyl)-1,3-thiazolidine-2,4-dione dihydrochloride are added while hydrochloric acid is dripped thereto.

16. A method of manufacturing the crystalline form according to claim 2, characterized in that 5-(4-{{6-(4-amino-3,5-dimethylphenoxy)-1-methyl-1-H-benzimidazol-2-yl}methoxy}benzyl)-1,3-thiazolidine-2,4-dione is formed into an aqueous solution thereof, and subsequently hydrochloric acid is dripped thereto to give a crystalline form of a hydrate of 5-(4-{{6-(4-amino-3,5-dimethylphenoxy)-1-methyl-1-H-benzimidazol-2-yl}methoxy}benzyl)-1,3-thiazolidine-2,4-dione dihydrochloride, which is further dissolved or slurried in water, and subsequently base is added thereto to give solution or slurry, and then seeds of a crystalline form of a hydrate of 5-(4-{{6-(4-amino-3,5-dimethylphenoxy)-1-methyl-1-H-benzimidazol-2-yl}methoxy}benzyl)-1,3-thiazolidine-2,4-dione dihydrochloride are added while hydrochloric acid is dripped thereto.

17. A method of manufacturing the crystalline form according to claim 3, characterized in that a hydrate of 5-(4-{{6-(4-amino-3,5-dimethylphenoxy)-1-methyl-1-H-benzimidazol-2-yl}methoxy}benzyl)-1,3-thiazolidine-2,4-dione dihydrochloride is crystallized from methanol.

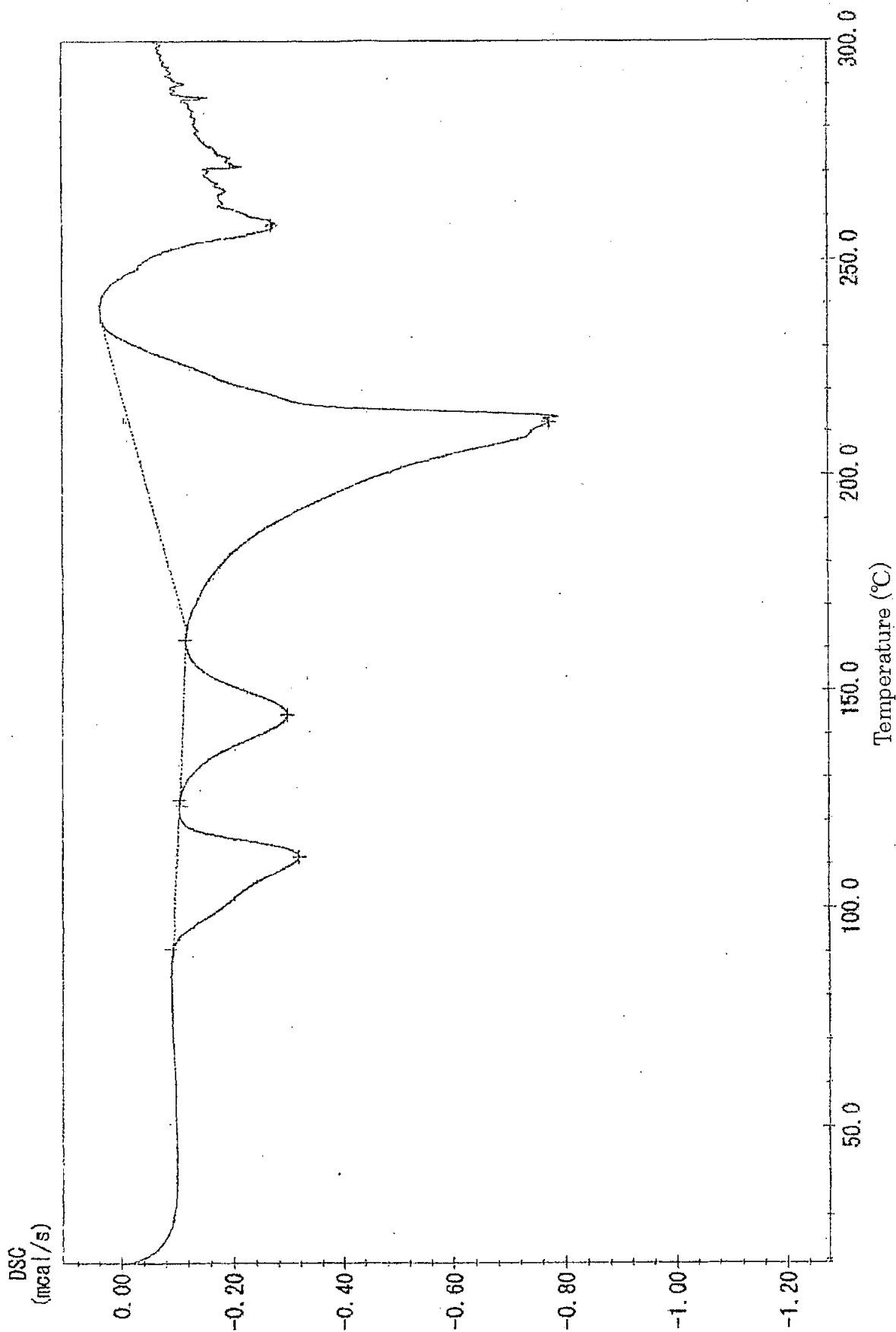
65

【Figure 1¹】



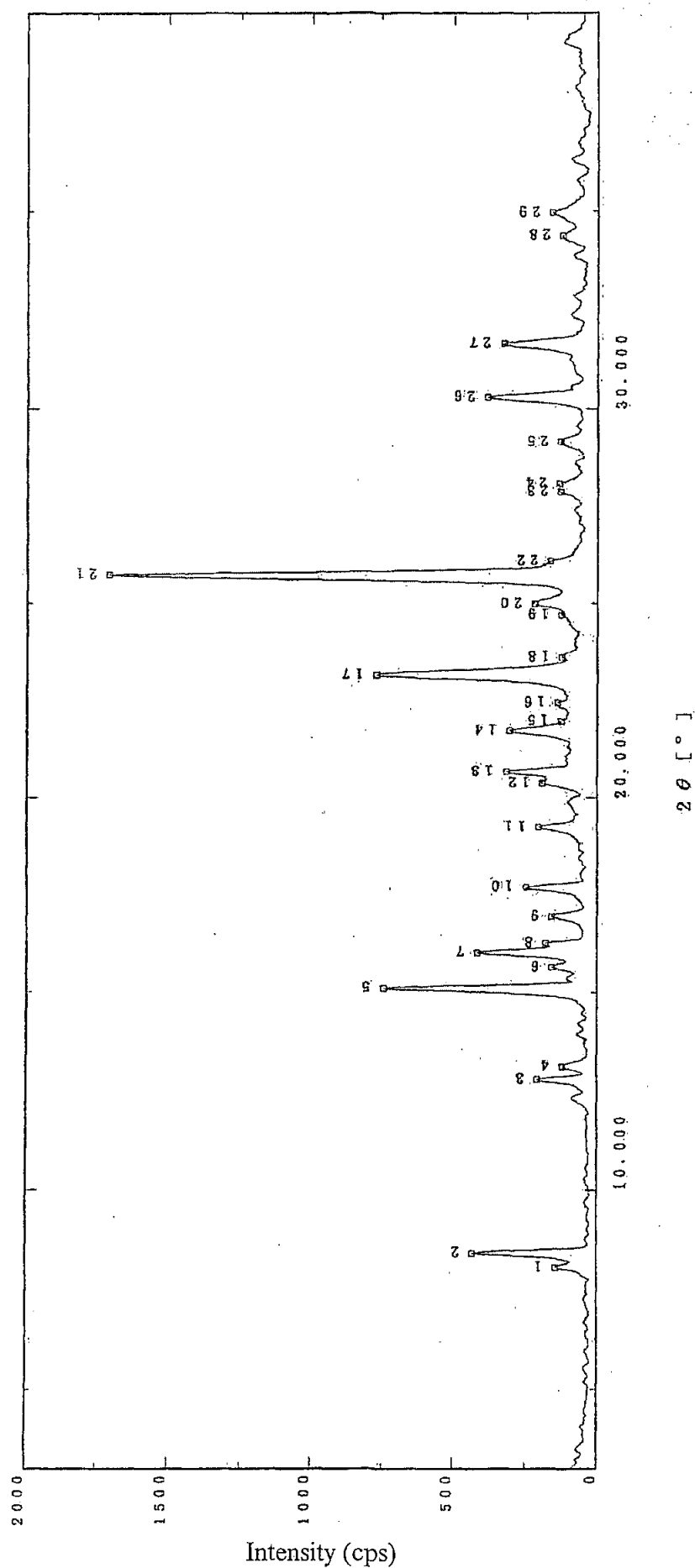
66,

【Figure 2】

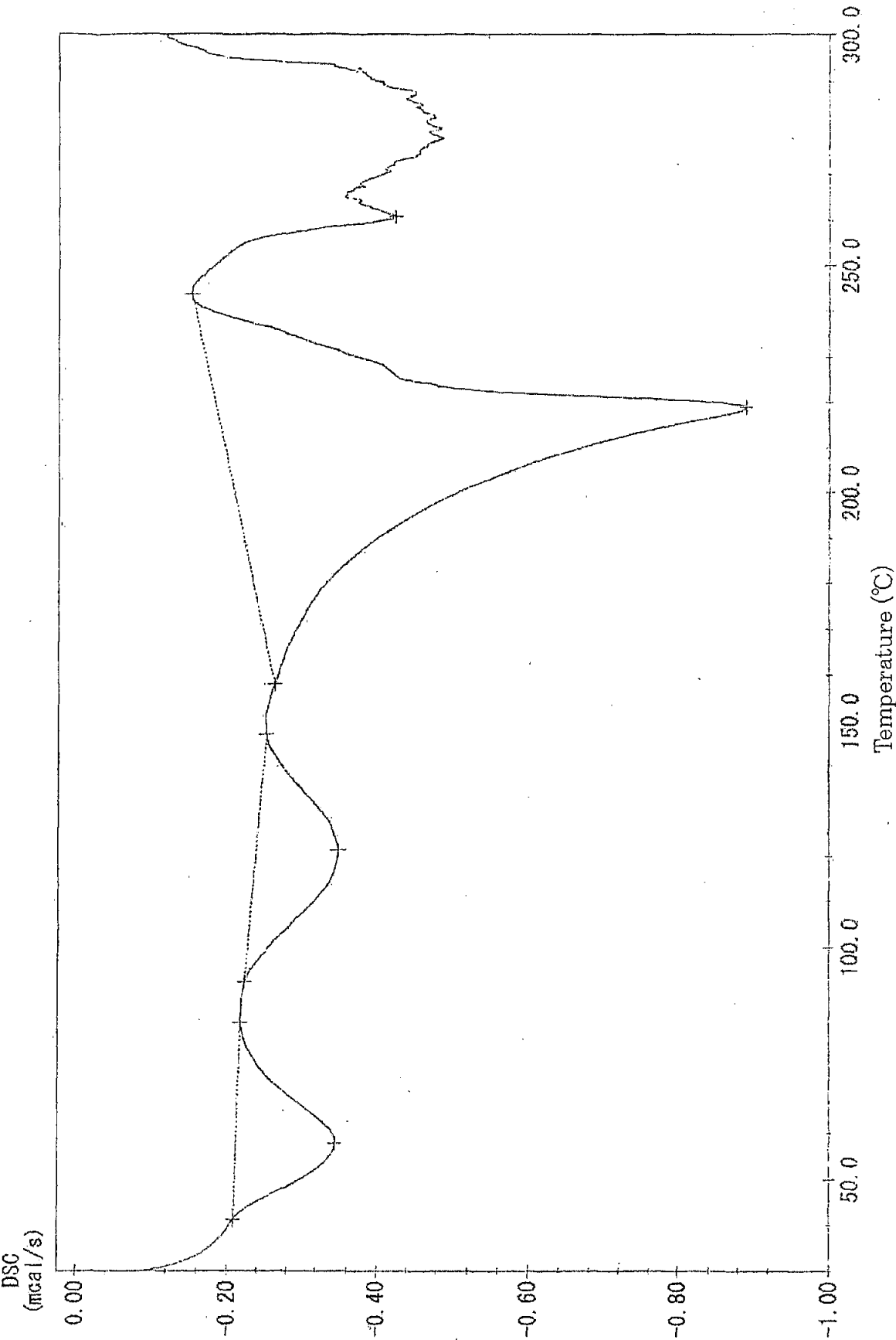


67

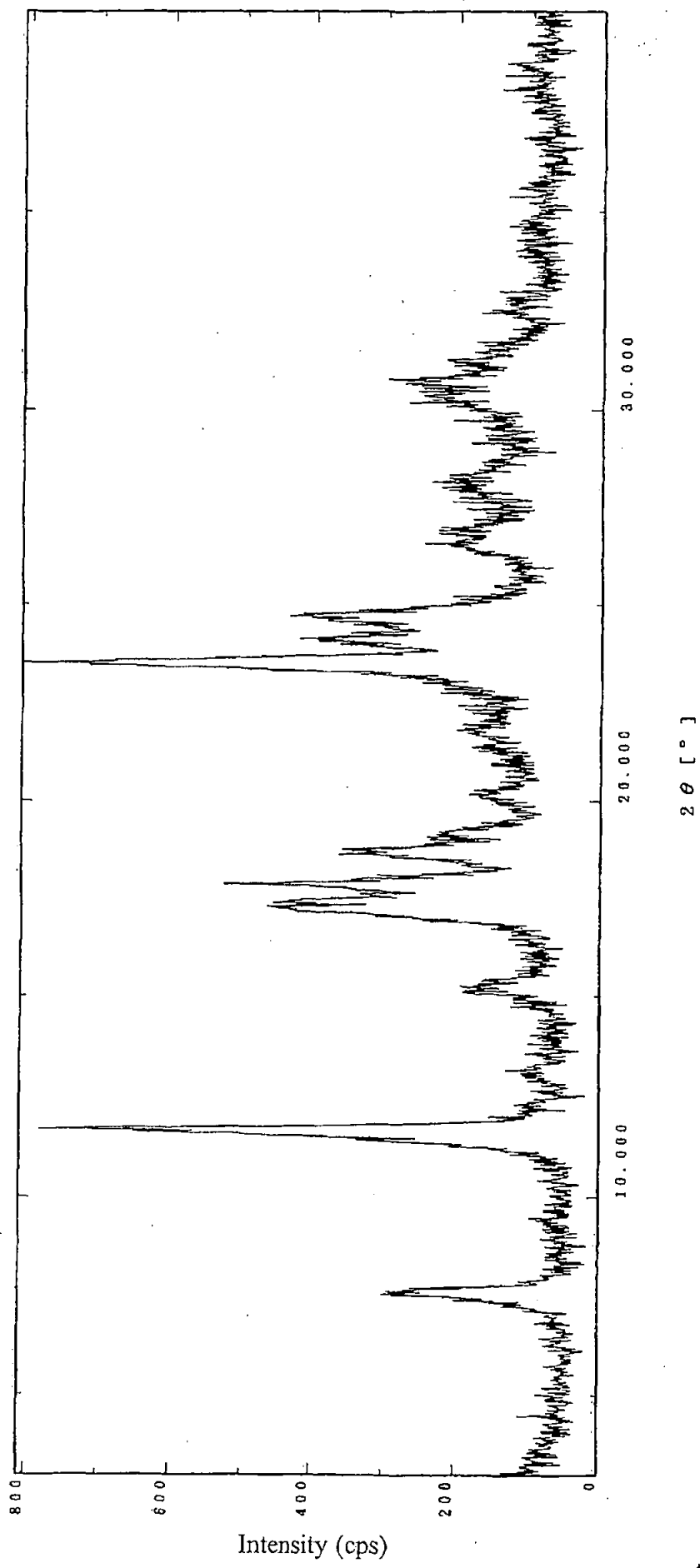
【Figure 3】



【Figure 4】



【Figure 5】



FORMAS CRISTALINAS DE UN COMPUESTO DE TIAZOLIDINODIONA, Y
MÉTODOS DE FABRICACIÓN DE LAS MISMAS

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

5

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a formas cristalinas de un compuesto de tiazolidinodiona que tienen una capacidad significativa de activación del receptor activado por el multiplicador de peroxisomas (PPAR) γ , una actividad contra el cáncer significativa, y propiedades favorables para la fabricación de medicamentos, así como siendo altamente puras y excelentes en estabilidad de preservación y manejabilidad, métodos de fabricación de las mismas, y medicamentos que contienen como un componente activo las formas cristalinas del compuesto de tiazolidinodiona (en particular, activadores de PPAR γ o composiciones farmacéuticas contra el cáncer).

DESCRIPCION DE LA TECNICA RELACIONADA

20 La patente japonesa No. 3488099 (solicitud de patente internacional abierta al público No. 99/18081, patente de E.U.A. No. 6432993, patente europea No. 1022272) (literatura de patente 1), patente japonesa abierta al público No. 2003-238406 (solicitud de patente internacional abierta

al público No. WO03/053440) (literatura de patente 2), patente japonesa abierta al público No. 2004-083574 (WO2004/000356) (literatura de patente 3), patente japonesa abierta al público No. 2005-162727 (WO2004/083167) (literatura de patente 4) y solicitud de patente internacional abierta al público

5 No. 2007/091622 (literatura de patente 5), describen un compuesto de tiazolidinodiona representado por la fórmula (I) mencionada más adelante (abreviada como compuesto (I) más adelante). El compuesto (I) tiene una capacidad significativa de activación del receptor activado por el multiplicador de peroxisomas (PPAR) γ , y se espera que ejerza su disponibilidad como un

10 activador de PPAR γ o una composición farmacéutica contra el cáncer.

En general, se requiere que las sustancias usadas en productos farmacéuticos tengan alta pureza para evitar efectos adversos inesperados causados por las impurezas de las sustancias. Las impurezas incluyen subproductos (sustancias análogas) que se producen durante la fabricación

15 de los ingredientes farmacéuticos mismos, materias primas y solventes que se usan para la fabricación de los ingredientes farmacéuticos, y similares. Asimismo, se requiere que las sustancias tengan propiedades físicas y químicas más favorables para la fabricación de medicamentos, tales como formas cristalinas de ingredientes farmacéuticos que sean resistentes a un

20 paso de tratamiento con calor y similares en la preparación, o alta solubilidad que haga que los ingredientes farmacéuticos sean capaces de incrementar su poder de absorción, de modo que puedan ejercer sus efectos a dosis más bajas. Además, es importante que los ingredientes farmacéuticos puedan

almacenarse por largos periodos, mientras que mantengan la calidad. Además, se necesitan instalaciones de refrigeración a gran escala para mantener la calidad de los ingredientes farmacéuticos si se requiere que sean almacenados a bajas temperaturas. Por lo tanto, es industrialmente

5 significativo encontrar formas cristalinas que sean estables y que como tales puedan almacenarse a temperatura ambiente o temperaturas incluso mayores.

Como se mencionó anteriormente, se requiere un método industrial y de fabricación a gran escala para fabricar ingredientes

10 farmacéuticos que sean más altamente puros, teniendo propiedades favorables para la fabricación de medicamentos, y que sean almacenables mientras mantienen establemente su pureza y propiedades por largos periodos.

Se hace referencia a la siguiente literatura:

15 [Literatura de patente 1] patente japonesa No. 3488099 (panfleto de la solicitud de patente internacional abierta al público No. 99/18081, especificación de la patente de E.U.A. No. 6432993, especificación de la patente europea No. 1022272).

[Literatura de patente 2] patente japonesa abierta al público No.

20 2003-238406 (panfleto de la solicitud de patente internacional abierta al público No. WO03/053440).

[Literatura de patente 3] patente japonesa abierta al público No. 2004-083574 (panfleto No. WO2004/000356).

[Literatura de patente 4] patente japonesa abierta al público No. 2005-162727 (panfleto No. WO2004/083167).

[Literatura de patente 5] panfleto de la solicitud de patente internacional abierta al público No. 2007/091622.

5 Los presentes inventores han realizado una investigación seria sobre el compuesto (I) que tiene una capacidad significativa de activación del receptor activado por el multiplicador de peroxisomas (PPAR) γ , y se espera ejerza su disponibilidad como un activador de PPAR γ o una composición farmacéutica contra el cáncer. Como resultado, los inventores encontraron

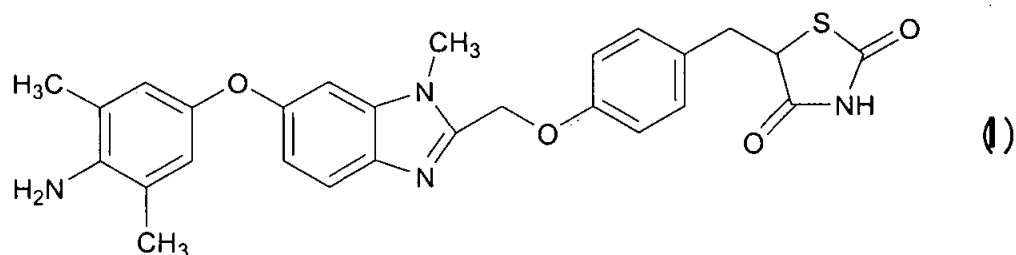
10 formas cristalinas novedosas de hidratos del diclorhidrato del compuesto (I) que tienen propiedades físicas y químicas significativas como ingredientes farmacéuticos, siendo excelentes en estabilidad de preservación a temperatura ambiente, así como siendo altamente puras, y métodos de fabricación de las mismas. Con base en este hallazgo, los inventores han

15 logrado la presente invención.

BREVE DESCRIPCION DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a lo siguiente:

20 (1) Una forma cristalina de un hidrato de un diclorhidrato de 5-(4-
{[6-(4-amino-3,5-dimetilfenoxi)-1-metil-1-H-bencimidazol-2-il]metoxi}bencil)-
1,3-tiazolidino-2,4-diona representado por la fórmula (I) siguiente:



5 (2) La forma cristalina de un hidrato de un diclorhidrato de 5-(4-
 {[6-(4-amino-3,5-dimetilfenoxi)-1-metil-1-H-bencimidazol-2-il]metoxi}bencil)-
 1,3-tiazolidino-2,4-diona representado por la fórmula general (I) de acuerdo al
 inciso (1) anterior, en donde la forma cristalina muestra picos principales a
 espaciamientos interplanares de 7.06, 5.79, 5.43, 4.44, 4.18, 3.97, 3.91, 3.68,
 10 3.61, 3.48, 3.24 y 2.97 angstroms en la difracción de polvos de rayos X
 obtenida con radiación en línea de Cu K α (longitud de onda λ = 1.54
 angstroms) (forma cristalina A).

(3) La forma cristalina de un hidrato de un diclorhidrato de 5-(4-
 {[6-(4-amino-3,5-dimetilfenoxi)-1-metil-1-H-bencimidazol-2-il]metoxi}bencil)-
 15 1,3-tiazolidino-2,4-diona representado por la fórmula general (I) de acuerdo al
 inciso (1) anterior, en donde la forma cristalina muestras picos principales a
 espaciamientos interplanares de 10.42, 5.85, 5.52, 3.84, 3.46 y 2.95
 angstroms en la difracción de polvos de rayos X obtenida con radiación en
 línea de Cu K α (longitud de onda λ = 1.54 angstroms) (forma cristalina B).

20 (4) La forma cristalina de acuerdo al inciso (2) anterior, en donde
 la relación de contenido de impurezas medida mediante CLAR es de 2.00% o
 menos.

(5) La forma cristalina de acuerdo al inciso (2) anterior, en donde

la relación de contenido de impurezas medida mediante CLAR es de 1.50% o menos.

(6) Una composición farmacéutica que contiene como un componente activo la forma cristalina de un hidrato del diclorhidrato del compuesto de tiazolidinodiona representado por la fórmula general (I) de acuerdo a cualquiera de los incisos (1) a (5) anteriores.

(7) Un activador de PPAR γ que contiene como un componente activo la forma cristalina de un hidrato del diclorhidrato del compuesto de tiazolidinodiona representado por la fórmula general (I) de acuerdo a cualquiera de los incisos (1) a (5) anteriores.

(8) Una composición farmacéutica contra el cáncer que contiene como un componente activo la forma cristalina de un hidrato del diclorhidrato del compuesto de tiazolidinodiona representado por la fórmula general (I) de acuerdo a cualquiera de los incisos (1) a (5) anteriores.

(9) Una composición farmacéutica para prevenir o tratar la diabetes, que contiene como un componente activo la forma cristalina de un hidrato del diclorhidrato del compuesto de tiazolidinodiona representado por la fórmula general (I) de acuerdo a cualquiera de los incisos (1) a (5) anteriores.

(10) Una composición farmacéutica para prevenir o tratar el cáncer cuando ocurre en conjunto con la diabetes, que contiene como un componente activo la forma cristalina de un hidrato del diclorhidrato del compuesto de tiazolidinodiona representado por la fórmula general (I) de acuerdo a cualquiera de los incisos (1) a (5) anteriores.

(11) Un método para fabricar la forma cristalina de acuerdo al inciso (2) anterior, caracterizado porque se forma 5-(4-{{6-(4-amino-3,5-dimetilfenoxi)-1-metil-1-H-bencimidazol-2-il]metoxi}bencil)-1,3-tiazolidino-2,4-diona en una solución acuosa de la misma, y después se hace gotear ácido clorhídrico en la misma.

(12) Un método para fabricar la forma cristalina de acuerdo al inciso (2) anterior, caracterizado porque se forma 5-(4-{{6-(4-amino-3,5-dimetilfenoxi)-1-metil-1-H-bencimidazol-2-il]metoxi}bencil)-1,3-tiazolidino-2,4-diona en una solución acuosa de la misma, y después se hace gotear ácido clorhídrico en la misma, para dar una forma cristalina de un hidrato de diclorhidrato de 5-(4-{{6-(4-amino-3,5-dimetilfenoxi)-1-metil-1-H-bencimidazol-2-il]metoxi}bencil)-1,3-tiazolidino-2,4-diona, que además se disuelve o forma una suspensión acuosa espesa en agua, y entonces se hace gotear ácido clorhídrico en la misma.

(13) Un método para fabricar la forma cristalina de acuerdo al inciso (2) anterior, caracterizado porque se forma 5-(4-{{6-(4-amino-3,5-dimetilfenoxi)-1-metil-1-H-bencimidazol-2-il]metoxi}bencil)-1,3-tiazolidino-2,4-diona en una solución acuosa de la misma, y después se hace gotear ácido clorhídrico en la misma para dar una forma cristalina de un hidrato de diclorhidrato de 5-(4-{{6-(4-amino-3,5-dimetilfenoxi)-1-metil-1-H-bencimidazol-2-il]metoxi}bencil)-1,3-tiazolidino-2,4-diona, que además se disuelve o forma una suspensión acuosa espesa en agua, y después se añade base a la misma para dar una solución o suspensión acuosa espesa, y entonces se

hace gotear ácido clorhídrico en la misma.

(14) Un método para fabricar la forma cristalina de acuerdo al inciso (2) anterior, caracterizado porque se forma 5-(4-[[6-(4-amino-3,5-dimetilfenoxi)-1-metil-1-H-bencimidazol-2-il]metoxi]bencil)-1,3-tiazolidino-2,4-diona en una solución acuosa de la misma, y después se añaden semillas de una forma cristalina de un hidrato de diclorhidrato de 5-(4-[[6-(4-amino-3,5-dimetilfenoxi)-1-metil-1-H-bencimidazol-2-il]metoxi]bencil)-1,3-tiazolidino-2,4-diona, mientras se hace gotear ácido clorhídrico en la misma.

(15) Un método para fabricar la forma cristalina de acuerdo al inciso (2) anterior, caracterizado porque se forma 5-(4-[[6-(4-amino-3,5-dimetilfenoxi)-1-metil-1-H-bencimidazol-2-il]metoxi]bencil)-1,3-tiazolidino-2,4-diona en una solución acuosa de la misma, y después se hace gotear ácido clorhídrico en la misma para dar una forma cristalina de un hidrato de diclorhidrato de 5-(4-[[6-(4-amino-3,5-dimetilfenoxi)-1-metil-1-H-bencimidazol-2-il]metoxi]bencil)-1,3-tiazolidino-2,4-diona, que además se disuelve o forma una suspensión acuosa espesa en agua, y después se añaden semillas de una forma cristalina de un hidrato de diclorhidrato de 5-(4-[[6-(4-amino-3,5-dimetilfenoxi)-1-metil-1-H-bencimidazol-2-il]metoxi]bencil)-1,3-tiazolidino-2,4-diona, mientras se hace gotear ácido clorhídrico en la misma.

(16) Un método para fabricar la forma cristalina de acuerdo al inciso (2) anterior, caracterizado porque se forma 5-(4-[[6-(4-amino-3,5-dimetilfenoxi)-1-metil-1-H-bencimidazol-2-il]metoxi]bencil)-1,3-tiazolidino-2,4-diona en una solución acuosa de la misma, y después se hace gotear ácido

clorhídrico en la misma para dar una forma cristalina de un hidrato de diclorhidrato de 5-(4-{{6-(4-amino-3,5-dimetilfenoxi)-1-metil-1-H-bencimidazol-2-il]metoxi}bencil)-1,3-tiazolidino-2,4-diona, que además se disuelve o forma una suspensión acuosa espesa en agua, y después se añade base en la misma para dar una solución o suspensión acuosa espesa, y entonces se añaden semillas de una forma cristalina de un hidrato de diclorhidrato de 5-(4-{{6-(4-amino-3,5-dimetilfenoxi)-1-metil-1-H-bencimidazol-2-il]metoxi}bencil)-1,3-tiazolidino-2,4-diona, mientras se hace gotear ácido clorhídrico en la misma.

10 (17) Un método para fabricar la forma cristalina de acuerdo al inciso (3) anterior, caracterizado porque un hidrato de diclorhidrato de 5-(4-{{6-(4-amino-3,5-dimetilfenoxi)-1-metil-1-H-bencimidazol-2-il]metoxi}bencil)-1,3-tiazolidino-2,4-diona se cristaliza a partir de metanol.

La forma cristalina de un hidrato de diclorhidrato de 5-(4-{{6-(4-amino-3,5-dimetilfenoxi)-1-metil-1-H-bencimidazol-2-il]metoxi}bencil)-1,3-tiazolidino-2,4-diona representado por la fórmula general (I) anterior en la presente invención (en lo sucesivo puede abreviarse como la forma cristalina en la presente invención), es un sólido cuya estructura interna está compuesta de átomos constituyentes (o los grupos de los mismos) ensamblados en repeticiones tridimensionales regularmente estructuradas. La forma cristalina se distingue de un sólido amorfo, el cual no tiene dicha estructura interna regularmente estructurada.

Incluso un compuesto individual puede formarse en muchas

formas cristalinas diferentes que tienen estructuras internas y propiedades físicas y químicas diferentes (polimorfos cristalinos), dependiendo de las condiciones de cristalización. La forma cristalina en la presente invención puede ser cualquiera de los polimorfos cristalinos, o una mezcla de dos o más de los polimorfos cristalinos.

La forma cristalina en la presente invención puede absorber agua y tener agua adherida, dejando la misma en la atmósfera. La forma cristalina en la presente invención puede absorber también un solvente orgánico que forma un solvato cuando se mezcla con el solvente. Además, la forma cristalina en la presente invención puede formar un hemihidrato, e incluso una forma anhidra de la misma, por ejemplo, calentando la misma entre 25°C y 150°C bajo condiciones atmosféricas normales.

La forma cristalina en la presente invención incluye la forma cristalina con agua adherida, una forma cristalina compuesta de un hidrato o solvato de la misma, una forma cristalina que contiene un hemihidrato de la misma, y una forma cristalina que contiene una forma anhidra de la misma. Entre estas formas cristalinas, como la forma cristalina en la presente invención, se prefiere una forma cristalina de un monohidrato de diclorhidrato del compuesto (I).

Como una forma de la forma cristalina en la presente invención, puede incluirse la forma cristalina A, la cual muestra picos principales a espaciamientos interplanares de 7.06, 5.79, 5.43, 4.44, 4.18, 3.97, 3.91, 3.68, 3.61, 3.48, 3.24 y 2.97 angstroms en la difracción de polvos de rayos X

obtenida con radiación en línea de Cu K α (longitud de onda $\lambda = 1.54$ angstroms), en donde los picos principales son picos que tienen intensidades relativas mayores de 30% con base en la intensidad 100 de un pico a un espaciamiento interplanar $d = 7.06$ angstroms, y picos que no se observan en

5 la forma cristalina B mencionada más adelante en la presente invención.

El espaciamiento interplanar d se calcula de acuerdo a la ecuación: $2 d \sin \theta = n \lambda$ en donde n es igual a 1.

Otra forma de la forma cristalina en la presente invención es la forma cristalina B, que muestra picos principales a espaciamientos

10 interplanares de 10.42, 5.85, 5.52, 3.84, 3.46 y 2.95 angstroms en la difracción de polvos de rayos X obtenida con radiación en línea de Cu K α (longitud de onda $\lambda = 1.54$ angstroms), en donde los picos principales son picos que tienen intensidades relativas mayores de 20% con base en la intensidad 100 de un pico a un espaciamiento interplanar $d = 3.46$ angstroms.

15 Además, las intensidades relativas de los picos principales mencionadas anteriormente pueden variar de acuerdo con diferencias en los frentes de crecimiento de la forma cristalina (facies del cristal). Dichas formas cristalinas se reconocen como idénticas en términos de la forma cristalina, y por lo tanto se incluyen en la presente invención.

20 En la presente invención, el nivel de impureza contenido en una forma cristalina puede determinarse mediante métodos convencionales en química analítica, tales como cromatografía de líquidos de alto rendimiento (en lo sucesivo puede abreviarse como CLAR), % en peso, y de preferencia la

relación del área del pico usando CLAR. Pueden seleccionarse arbitrariamente condiciones de medición para la CLAR. Las condiciones de medición preferidas se describen a continuación.

5 Condiciones de medición (1) para la CLAR

Detector: absorciómetro UV (longitud de onda: 230 nm)

Columna: Waters Corporation, XTerra RP₁₈ (4.6 mm × 150 mm)

Temperatura de la columna: 40°C

10 Fase móvil: 0.01 moles/ml de regulador de pH de acetato de
amonio-acetonitrilo (65:35)

Magnitud de flujo: 1 ml/min (bajo las presentes condiciones, el compuesto (I) mostró un tiempo de retención de aproximadamente 25 minutos)

Cantidad de inyección: 10 µl

15 Escala de medición del área del pico: 70 minutos después del inicio de la inyección.

Condiciones de medición (2) para la CLAR

Detector: absorciómetro UV (longitud de onda: 230 nm)

20 Columna: Waters Corporation, XTerra RP₁₈ (4.6 mm × 150 mm)

Temperatura de la columna: 40°C

Fase móvil: 0.01 moles/ml de regulador de pH de acetato de amonio-acetonitrilo (56:44)

Magnitud de flujo: 1 ml/min (bajo las presentes condiciones, el compuesto (I) mostró un tiempo de retención de aproximadamente 8 minutos)

Cantidad de inyección: 10 μ l

Escala de medición del área del pico: 70 minutos después del
5 pico que eluye después del pico cuyo tiempo de retención respecto al compuesto (I) es de 1.48.

Bajo las condiciones de medición (1) para la CLAR, las relaciones del área del pico se miden para el compuesto (I), y los compuestos que son impurezas se detectan de 0 minutos a 70 minutos. Bajo las
10 condiciones de medición (2) para la CLAR, las relaciones del área del pico se miden para los compuestos que son impurezas detectados por 70 minutos después del pico que eluye después del pico cuyo tiempo de retención respecto al compuesto (I) es de 1.48.

El término pico para los compuestos que son impurezas
15 representa aquí todos los picos cuyas relaciones del área del pico se miden como 0.01% o más, excluyendo el pico para el compuesto (I), y el pico que se detecta cuando se inyecta solvente solo.

En la presente invención, el término relación de contenido de impurezas medida mediante CLAR, representa la relación del área de
20 integración para todos los picos cuyas relaciones del área del pico se miden como 0.01% o más, excluyendo el pico para el compuesto (I) y el pico que se detecta cuando se inyecta solvente solo, al área del pico para el compuesto (I) bajo las condiciones mencionadas anteriormente usando CLAR.

Entre las formas cristalinas en la presente invención, con respecto a la forma cristalina A, la relación de contenido de impurezas medida mediante CLAR es de preferencia de 2.00% o menos, y más preferiblemente de 1.50% o menos.

5 Las formas cristalinas en la presente invención son altamente puras, blancas en su tono de color, y excelentes en estabilidad de preservación, manejabilidad, y similares. Especialmente, la forma cristalina A en la presente invención tiene una baja cantidad de solvente residual y es altamente pura y blanca en su tono de color, y excelente en estabilidad de
10 preservación en la forma de hidrato a temperatura ambiente, debido a que la temperatura de deshidratación del hidrato es alta. La forma cristalina B en la presente invención tiene mayor solubilidad que el compuesto (I) que se ha conocido. Consideradas en conjunto, las formas cristalinas en la presente invención son útiles como materiales para la fabricación de medicamentos que
15 se producen en masa en la producción industrial (en particular, activadores de PPAR γ , agentes para prevenir y/o tratar cánceres, agentes para prevenir y/o tratar diabetes, o agentes para prevenir y/o tratar cánceres cuando ocurran en conjunto con la diabetes).

Además, el método para fabricar la forma cristalina en la
20 presente invención es un método útil para fabricar materiales para medicamentos que se producen en masa en la producción industrial, debido a que el método puede reducir la cantidad de solvente residual, fabricar una forma cristalina altamente pura, y producir una forma cristalina blanca

decolorando la forma cristalina.

BREVE DESCRIPCION DE LOS DIBUJOS

5 La figura 1 es un patrón de difracción de polvos de rayos X para la forma cristalina A obtenida en el ejemplo 1, el eje vertical mostrando la intensidad de difracción en unidades de conteos/segundo (cps), y el eje horizontal mostrando valores del ángulo de difracción 2θ ;

la figura 2 es un diagrama del análisis térmico diferencial (DSC) para la forma cristalina A obtenida en el ejemplo 1, cuando la temperatura se elevó a un índice de 5°C por minuto, el eje vertical mostrando un valor de calentamiento por segundo (mcal/s) (o valor endotérmico cuando el valor es negativo), y el eje horizontal mostrando temperatura (°C);

15 La figura 3 es un patrón de difracción de polvos de rayos X para la forma cristalina B obtenida en el ejemplo 3, el eje vertical mostrando la intensidad de difracción en unidades de conteos/segundo (cps), y el eje horizontal mostrando valores del ángulo de difracción 2θ ;

la figura 4 es un diagrama del análisis térmico diferencial (DSC) para la forma cristalina B obtenida en el ejemplo 3, cuando la temperatura se elevó a un índice de 5°C por minuto, el eje vertical mostrando un valor de calentamiento por segundo (mcal/s) (o valor endotérmico cuando el valor es negativo), y el eje horizontal mostrando temperatura (°C);

La figura 5 es el patrón de difracción de polvos de rayos X para

el compuesto obtenido en el ejemplo comparativo 1. En la figura, el eje vertical muestra la intensidad de difracción en unidades de conteos/segundo (cps), y el eje horizontal muestra valores del ángulo de difracción 2θ .

5 DESCRIPCION DETALLADA DE LAS MODALIDADES PREFERIDAS

El compuesto (I) mencionado anteriormente puede fabricarse mediante el método descrito en la patente japonesa No. 3488099, o un método similar a ese método.

- 10 La forma cristalina en la presente invención puede fabricarse disolviendo el compuesto (I) o varias sales del compuesto (I) o varios solvatos del mismo, el diclorhidrato del compuesto (I) o varios solvatos del mismo, o el hidrato del diclorhidrato del compuesto (I) mismo en un solvente adecuado, seguida de desalación (neutralización), adición de cloruro de hidrógeno o
- 15 ácido clorhídrico, concentración de la solución, enfriamiento, mezclado con un buen solvente y un mal solvente, y similares, lo cual lleva a condiciones de supersaturación que permiten la precipitación del hidrato del diclorhidrato del compuesto (I), seguida de aislamiento de la forma cristalina precipitada. Además, una solución de productos crudos sintéticos que contiene al
- 20 compuesto (I) descrito anteriormente, puede usarse como la solución en la cual se disuelve el compuesto (I) o varias sales del compuesto (I) o varios solvatos del mismo, el diclorhidrato del compuesto (I) o varios solvatos del mismo, o el hidrato del diclorhidrato del compuesto (I) mismo.

La precipitación de la forma cristalina puede iniciarse espontáneamente en un contenedor de reacción, pero también puede iniciarse o promoverse dando estímulo mecánico al mismo, tal como inoculación de la forma cristalina simiente, estimulación ultrasónica y frotamiento de la superficie del reactor.

La forma cristalina obtenida puede someterse a recrystalización y purificación de la suspensión acuosa espesa, para mejorar más la pureza y calidad de la misma.

En casos en donde se usan varias sales del compuesto (I) o varios solvatos del mismo, puede realizarse desalación (neutralización) para asegurar la obtención del diclorhidrato del compuesto (I). En dichos casos, una base se usa generalmente para la desalación. Ejemplos de la base no son limitados en tanto puedan realizar la desalación, pero incluyen hidróxidos de metal alcalino tales como hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio o hidróxido de cesio, hidróxidos de metal alcalinotérreo tales como hidróxido de magnesio o hidróxido de calcio, óxidos de metal alcalinotérreo tales como óxido de magnesio u óxido de calcio, o aminas tales como amoníaco, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, etilamina, dietilamina o tributilamina. De preferencia, la base es un hidróxido de metal alcalino o una amina. Más preferiblemente, la base es hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, tributilamina o amoníaco.

La base puede añadirse directamente o después de que sea disuelta en varios solventes.

La cantidad de la base que se añadirá no es limitada, pero está generalmente en la escala de 1 a 4 equivalentes por equivalente de varias sales del compuesto (I).

En casos en donde se añade cloruro de hidrógeno o ácido clorhídrico para cristalizar el hidrato del diclorhidrato del compuesto (I), la cantidad del mismo es de preferencia mayor que la cantidad requerida para que el compuesto (I) forme el diclorhidrato del mismo y se precipite como la forma cristalina del mismo. Además, la cantidad de cloruro de hidrógeno o ácido clorhídrico que se añadirá, está generalmente en la escala de 0.1 a 20 equivalentes, y más preferiblemente en la escala de 2 a 10 equivalentes por equivalente del compuesto (I), para disminuir la solubilidad del hidrato del diclorhidrato del compuesto (I) en solventes.

Ejemplos de métodos para concentrar la solución del compuesto (I) o el hidrato del diclorhidrato del mismo, incluyen un método de concentración que permite que el solvente se evapore mediante calentamiento bajo presión atmosférica o presión reducida usando un evaporador rotatorio, o similares, o un método de concentración que usa una membrana de ósmosis invertida. La membrana de ósmosis invertida que se usará para condensar la solución puede seleccionarse, por ejemplo, de una membrana tipo poliacrilonitrilo, una membrana tipo alcohol polivinílico, una membrana tipo poliamida, una membrana tipo acetato de celulosa, y similares.

La temperatura a la cual el hidrato del diclorhidrato del compuesto (I) se cristaliza, está generalmente en la escala de -70 a 150°C, y

de preferencia de -70 a 100°C.

Ejemplos de buenos solventes que se usarán para fabricar la forma cristalina en la presente invención incluyen, por ejemplo, agua, alcoholes tales como metanol o etanol, cetonas tales como acetona o metiletilcetona, éteres tales como tetrahidrofurano o dioxano, nitrilos tales como acetonitrilo o propionitrilo, ésteres tales como acetato de metilo o acetato de etilo, amidas tales como dimetilformamida, dimetilacetamida o triamida de ácido hexametilfosfórico, sulfóxidos tales como sulfóxido de dimetilo, o solventes mixtos de los mismos. De preferencia, se usa metanol, tetrahidrofurano o solventes mixtos de los mismos con agua.

Malos solventes que se usarán para fabricar la forma cristalina en la presente invención, se seleccionan de acuerdo con los solventes que están siendo usados como buenos solventes. Ejemplos de malos solventes incluyen, por ejemplo, agua, alcoholes de C2 a C4 tales como etanol, propanol y butanol, cetonas tales como acetona o metiletilcetona, éteres tales como éter dietílico, ésteres tales como acetato de etilo y acetato de propilo, y nitrilos tales como acetonitrilo, propionitrilo y butironitrilo.

En casos en donde se obtendrá la forma cristalina A, la forma cristalina A puede purificarse formando una solución acuosa del compuesto (I) (de preferencia, una solución mixta con tetrahidrofurano y agua), y después se hace gotear ácido clorhídrico en la misma para mejorar la pureza de la forma cristalina.

Después de que se disuelve o forma una suspensión acuosa

espesa la forma cristalina A obtenida en agua, puede hacerse gotear ácido clorhídrico en la misma para mejorar más la pureza de la misma.

En dichos casos, el efecto de purificación puede mejorarse mediante la adición de una base antes de que se inicie el goteo del ácido clorhídrico en algunos casos. En casos en donde se añade una base, ejemplos de la base no se limitan a, pero incluyen en general, bases inorgánicas tales como hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de magnesio e hidróxido de calcio; y bases orgánicas tales como trimetilamina, trietilamina, diisopropiletilamina y tributilamina. De preferencia, se usa hidróxido de sodio o hidróxido de potasio.

La temperatura de disolución o la temperatura de la suspensión acuosa espesa en agua no se limita a, pero está generalmente en la escala de, 0 a 100°C (temperatura de reflujo), de preferencia en la escala de 20 a 100°C (temperatura de reflujo), y más preferiblemente en la escala de 30 a 100°C (temperatura de reflujo).

La duración de la disolución o la formación de una suspensión acuosa espesa no se limita a, pero está generalmente en la escala de, 5 minutos a 12 horas, y de preferencia en la escala de 10 minutos a 6 horas.

En el caso de la formación de una suspensión acuosa espesa, el goteo de ácido clorhídrico después de la formación de la suspensión acuosa espesa puede realizarse después del secado o sin el secado de la forma cristalina que se aísla después de la formación de la suspensión acuosa espesa, o inmediatamente después de la formación de la suspensión acuosa

espesa sin aislamiento. Cualquier forma es aceptable.

La cantidad de ácido clorhídrico que se usará después de la disolución o la formación de una suspensión acuosa espesa en agua no es limitada, en tanto sea mayor que o igual a la cantidad requerida para que el compuesto (I) forme el diclorhidrato del mismo y precipite la forma cristalina del mismo. Se añade generalmente ácido clorhídrico hasta que la solución resultante alcance un pH que varíe de 2 a 0.5, para disminuir la solubilidad de la forma cristalina A respecto al agua.

La forma cristalina A puede añadirse como una forma cristalina simiente ya sea antes de que se inicie el goteo del ácido clorhídrico, o durante el goteo del mismo. En casos en donde se añade una forma cristalina simiente, la cantidad de la forma cristalina simiente que se añadirá no está limitada a, pero está generalmente en la escala de, 0.0001 a 20%, de preferencia de 0.001 a 10%, y más preferiblemente de 0.01 a 5% respecto a la cantidad de la forma cristalina A que se purificará.

La temperatura a la cual el ácido clorhídrico se hace gotear, está generalmente en la escala de 0 a 100°C (temperatura de reflujo), de preferencia en la escala de 20 a 100°C (temperatura de reflujo), y más preferiblemente en la escala de 50 a 100°C (temperatura de reflujo).

En casos en donde se obtendrá la forma cristalina B en la presente invención, el diclorhidrato del compuesto (I) o el hidrato del mismo, se cristaliza a partir de metanol (de preferencia metanol anhidro).

Como un material de partida para la fabricación de la forma

cristalina A en la presente invención, puede usarse el compuesto (I), varias sales del compuesto (I), varios solvatos del mismo, el diclorhidrato del compuesto (I) o varios solvatos del diclorhidrato del compuesto (I), o el hidrato del diclorhidrato del compuesto (I), el cual es por sí mismo ya aislado. En forma alternativa, puede usarse una solución de productos crudos sintéticos que contengan al compuesto (I) debido a que el producto puede purificarse mediante cristalización. Como un material de partida para la fabricación de la forma cristalina B en la presente invención, se usa el diclorhidrato del compuesto (I) o el hidrato del mismo.

10 Las formas cristalinas A o B, las cuales se precipitan, pueden aislarse, por ejemplo, mediante filtración, centrifugación o decantación, y similares. La forma cristalina aislada puede enjuagarse con un solvente adecuado, según se requiera. Para enjuagar la forma cristalina en la presente invención, pueden usarse solventes, por ejemplo, agua; alcoholes tales como metanol, etanol e isopropanol; cetonas tales como acetona; ésteres tales como formiato de metilo, formiato de etilo, acetato de metilo y acetato de etilo; hidrocarburos aromáticos tales como tolueno y xileno; nitrilos tales como acetonitrilo; éteres tales como éter dietílico y tetrahidrofurano, y solventes mixtos de los mismos. De preferencia, se usan agua, metanol, 15 tetrahidrofurano, o solventes mixtos de los mismos.

La forma cristalina aislada se seca generalmente en la escala de 0 a 150°C, y de preferencia en la escala de 20 a 90°C, hasta que el peso continúe siendo casi constante. El secado de la forma cristalina puede

realizarse en presencia de desecantes tales como gel de sílice o cloruro de calcio, o bajo presión reducida, según se requiera. Bajo presión reducida, la forma cristalina puede secarse sin que se deshidrate el agua de la forma cristalina regulando la temperatura y presión. En dichos casos, la presión se
5 regula para que sea relativamente alta para una alta temperatura de secado. Por ejemplo, en casos en donde la forma cristalina A en la presente invención es secada, la presión se ajusta en la escala de 0.7 a 50 kPa, y de preferencia en la escala de 1.8 a 11 kPa para la temperatura de secado a 50°C.

En casos en donde la forma cristalina desecada es deshidratada
10 como resultado de secado sin que se regule la temperatura y la presión, la forma cristalina desecada puede someterse a absorción de humedad, generalmente bajo la escala de temperatura de 0 a 50°C en la escala de 10 a 100% de humedad relativa, y de preferencia bajo la escala de temperatura de 10 a 40°C en la escala de 20 a 100% de humedad relativa, hasta que el peso
15 continúe siendo casi constante. La forma cristalina obtenida puede someterse a recristalización y purificación de la suspensión acuosa espesa, para mejorar más la pureza y calidad de la forma cristalina.

La recristalización de la forma cristalina en la presente invención se logra mediante métodos que se usan generalmente en química orgánica de
20 síntesis, tales como (1) disolución por calentamiento seguida de enfriamiento, (2) un método de concentración que usa destilación con solvente después de la disolución, y (3) precipitación de la forma cristalina por disolución en un buen solvente, seguida de la adición de un mal solvente a la misma.

En casos en donde la forma cristalina se disuelve en un solvente para recristalización, puede ocurrir deshidrocloración. En dichos casos, la forma cristalina en la presente invención puede obtenerse añadiendo cloruro de hidrógeno o ácido clorhídrico.

- 5 La purificación en suspensión acuosa espesa es un método de purificación en donde la forma cristalina de un compuesto se suspende en un solvente adecuado, y se recoge de nuevo agitando la suspensión.

Ejemplos de solventes que se usarán para la purificación en suspensión acuosa espesa de la forma cristalina A en la presente invención,
10 incluyen ésteres tales como acetato de metilo y acetato de etilo; hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno y cloroformo; hidrocarburos aromáticos tales como tolueno y xileno; etanol; agua; hidrocarburos alifáticos tales como hexano; éteres tales como éter diisopropílico, éter dietílico y tetrahidrofurano; cetonas tales como acetona y metiletilcetona; nitrilos tales
15 como acetonitrilo, y solventes mixtos de los mismos. De preferencia, se usan agua, metanol, tetrahidrofurano, o solventes mixtos de los mismos. Más preferiblemente, se usa agua.

En casos en donde la forma cristalina se suspende en un solvente para purificación en suspensión acuosa espesa, puede ocurrir
20 deshidrocloración. En dichos casos, la forma cristalina A puede obtenerse añadiendo cloruro de hidrógeno o ácido clorhídrico.

Ejemplos de solventes que se usarán para la purificación en suspensión acuosa espesa de la forma cristalina B en la presente invención,

incluyen cetonas tales como acetona y metiletilcetona; ésteres tales como acetato de metilo y acetato de etilo; nitrilos tales como acetonitrilo; hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno y cloroformo; hidrocarburos aromáticos tales como tolueno y xileno; alcoholes tales como etanol e isopropanol; amidas tales como N,N-dimetilformamida; agua; 5 hidrocarburos alifáticos tales como hexano; éteres tales como tetrahidrofurano, éter diisopropílico y éter dietílico, y solventes mixtos de los mismos. De preferencia, se usan agua, metanol, tetrahidrofurano, o solventes mixtos de los mismos. Más preferiblemente, se usa agua.

10 En casos en donde la forma cristalina se suspende en un solvente para purificación en suspensión acuosa espesa, puede ocurrir deshidrocloración. En dichos casos, la forma cristalina B puede obtenerse añadiendo cloruro de hidrógeno o ácido clorhídrico.

La forma cristalina que se obtiene mediante recristalización y 15 purificación en suspensión acuosa espesa puede aislarse y secarse en una forma similar a los métodos mencionados anteriormente.

Se sabe que el compuesto (I) y sales farmacológicamente aceptables del mismo (en particular de preferencia la sal clorhidrato del mismo) tienen una capacidad significativa de activación del receptor activado 20 por el multiplicador de peroxisomas (PPAR) γ , como se describe en la patente japonesa No. 3488099 (WO 99/18081, patente de E.U.A. No. 6432993, patente europea No. 1022272) (literatura de patente 1), patente japonesa abierta al público No. 2003 238406 (WO 03/053440) (literatura de patente 2),

patente japonesa abierta al público No. 2004 083574 (WO 2004/000356) (literatura de patente 3), patente japonesa abierta al público No. 2005-162727 (WO 2004/083167) (literatura de patente 4), documento WO 2007/091622 (literatura de patente 5), y similares.

5 En particular, el documento WO 2007/091622 (literatura de patente 5) describe que el compuesto (I) y la sal clorhidrato del mismo, son útiles como composiciones farmacéuticas contra el cáncer, para prevenir o tratar cáncer de estómago, cáncer de colon, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de páncreas, cáncer de riñón, cáncer de próstata, 10 meduloblastoma, rabdomiosarcoma, sarcoma de Ewing, liposarcoma, mieloma múltiple o leucemia.

Más específicamente, el ejemplo de prueba 1 en el documento WO 2007/091622 (literatura de patente 5) describe junto con datos experimentales, que el diclorhidrato del compuesto (I) ejerce una actividad 15 significativa que suprime la proliferación de cualquier célula de cáncer, que incluye células humanas de cáncer de estómago, células humanas de cáncer de mama, cáncer de pulmón de células pequeñas, células de cáncer de páncreas, células de cáncer de próstata, células de cáncer de riñón, meduloblastoma, células de sarcoma humano (rabdomiosarcoma, sarcoma de 20 Ewing, liposarcoma) y mieloma múltiple.

Asimismo, el ejemplo de prueba 2 en el mismo panfleto (literatura de patente 5) describe junto con datos experimentales, que el diclorhidrato del compuesto (I) inhibe significativamente la proliferación,

suprimiendo la actividad en células de leucemia humanas.

Además, el ejemplo de prueba 3 en el documento WO 2007/091622 (literatura de patente 5) describe que el diclorhidrato del compuesto (I) ejerce una actividad antitumoral significativa *in vitro* contra
5 líneas de células humanas de cáncer de colon.

Además, el ejemplo de prueba 4 en el mismo panfleto (literatura de patente 5) describe que la administración del diclorhidrato del compuesto (I) en combinación con un inhibidor del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), ejerce una actividad sinérgica que suprime la
10 proliferación en células de cáncer.

Asimismo, el ejemplo de prueba 5 en el mismo panfleto (literatura de patente 5) describe que el diclorhidrato del compuesto (I) ejerce una actividad antitumoral contra el cáncer de pulmón de células no pequeñas humanas, y que la administración del mismo en combinación con un inhibidor
15 del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), ejerce una actividad antitumoral mejorada.

Además, el ejemplo de prueba 6 en el mismo panfleto (documento de patente 5) describe que la administración del diclorhidrato del compuesto (I) en combinación con un inhibidor del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR) o un inhibidor de Raf cinasa, ejerce
20 una actividad sinérgica que suprime la proliferación en células de cáncer.

Además, el ejemplo de prueba 7 en el mismo panfleto (documento de patente 5) describe que el diclorhidrato del compuesto (I)

ejercer una actividad antitumoral contra el cáncer de riñón humano, y que la administración del mismo en combinación con un inhibidor del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR) o un inhibidor de Raf cinasa, ejerce una actividad antitumoral mejorada.

5 Por lo tanto, la forma cristalina en la presente invención es efectiva como un medicamento, en particular como un activador de PPAR γ , y es efectiva como un agente (composición farmacéutica contra el cáncer) para tratar o prevenir varios cánceres, como se describió anteriormente.

Además, la patente japonesa No. 3488099 (WO 99/18081, 10 patente de E.U.A. No. 6432993, patente europea No. 1022272) (literatura de patente 1), describe que el compuesto (I) y sales farmacológicamente aceptables del mismo, tienen una capacidad significativa de activación del receptor activado por el multiplicador de peroxisomas (PPAR) γ , una acción que mejora la resistencia a la insulina y una acción hipoglicémica 15 significativas, y que son también efectivos como agentes para tratar o prevenir la diabetes (en particular, la diabetes tipo 2). Por lo tanto, la forma cristalina en la presente invención es efectiva como una composición farmacéutica para prevenir o tratar la diabetes (en particular, la diabetes tipo 2).

Además, la forma cristalina en la presente invención es efectiva 20 como una composición farmacéutica para prevenir o tratar cánceres cuando ocurren en conjunto con la diabetes tipo 2, debido a que es una composición farmacéutica contra el cáncer como se describió anteriormente.

En casos en donde la forma cristalina en la presente invención

se usa como un medicamento, en particular como un activador de PPAR γ , un agente para tratar o prevenir cánceres, o un agente para tratar o prevenir diabetes, la forma cristalina puede administrarse ya sea por sí misma, o puede mezclarse con un agente de dilución o agente de dilución farmacológicamente aceptable, y similares, para formar, por ejemplo, tabletas, cápsulas, gránulos, polvos o jarabes para administración oral, o para formar, por ejemplo, soluciones inyectables o supositorios para administración parenteral.

Las preparaciones se fabrican mediante métodos conocidos que usan aditivos tales como agentes de dilución (por ejemplo, azúcares tales como lactosa, sacarosa, glucosa y sorbitol; derivados de almidón tales como almidón de maíz, almidón de papa, alfa-almidón, dextrina y carboximetil almidón; derivados de celulosa tales como celulosa cristalina, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa de calcio y carboximetilcelulosa de sodio internamente entrelazada; goma arábiga; dextrán; pululana; silicatos tales como silicato de aluminio sintético y aluminometasilicato de magnesio; fosfatos tales como fosfato de calcio; carbonatos tales como carbonato de calcio; e hidrosulfatos tales como sulfato de calcio), aglutinantes (por ejemplo, los agentes de dilución mencionados anteriormente; gelatina; polivinilpirrolidona; y macrogol), agentes de desintegración (por ejemplo, los agentes de dilución mencionados anteriormente; derivados de almidón o celulosa químicamente modificados tales como croscarmelosa de sodio, carboximetil almidón de sodio, polivinilpirrolidona entrelazada), agentes lubricantes (por ejemplo, talco; ácido

esteárico; estearatos metálicos tales como estearato de calcio y estearato de magnesio; sílice coloidal; veegum; ceras tales como cera de abejas y cera de ballena; ácido bórico; glicol; ácidos carboxílicos tales como ácido fumárico y ácido adípico; sales de sodio de ácidos carboxílicos tales como benzoato de sodio; hidrosulfatos tales como sulfato de sodio; leucina; lauril sulfatos tales como lauril sulfato de sodio y lauril sulfato de magnesio; silicatos tales como ácido silícico ligeramente anhidro e hidratos de ácido silícico; derivados de almidón como se describió en los agentes de dilución mencionados anteriormente), agentes fijadores (por ejemplo, ésteres de para-
10 hidroxibenzoato tales como metilparabeno y propilparabeno; alcoholes tales como clorobutanol, alcohol bencílico y alcohol feniletílico; cloruro de benzalconio; fenoles tales como fenol y cresol; timerosal; anhídrido de ácido acético; y sorbato); correctivos (por ejemplo, edulcorantes, acidulantes y materiales de fragancia que se usan generalmente), agentes de suspensión
15 (por ejemplo, polisorbato 80 y carboximetilcelulosa de sodio), agentes de dilución, y solventes para preparación (por ejemplo, agua, etanol y glicerina).

La cantidad de la forma cristalina de la presente invención usada puede variar de acuerdo con el grado de síntomas, el peso corporal y la edad de los pacientes (mamíferos, en particular humanos) a los que se les está
20 administrando la forma cristalina, el modo de administración, y similares. Por ejemplo, la dosis recomendada está en la escala de un mínimo de 0.001 mg/kg de peso corporal (de preferencia de 0.01 mg/kg de peso corporal) a un máximo de 500 mg/kg de peso corporal (de preferencia de 50 mg/kg de peso

corporal) por dosis para administración oral, y en la escala de un mínimo de 0.005 mg/kg de peso corporal (de preferencia de 0.05 mg/kg de peso corporal) a un máximo de 50 mg/kg de peso corporal (de preferencia de 5 mg/kg de peso corporal) por dosis para administración intravenosa. Se prefiere
5 administrar los agentes una vez a varias veces al día, de acuerdo al grado de síntomas.

EJEMPLOS

10 La presente invención se describirá ahora con relación a ciertos ejemplos, ejemplos de prueba y ejemplos de preparación más específicamente más adelante.

EJEMPLO 1

15 **Forma cristalina A**

(1-1)

Se suspendieron 4.0 g de clorhidrato de 5-(4-[[6-(4-amino-3,5-dimetilfenoxi)-1-metil-1-H-bencimidazol-2-il]metoxi]bencil)-1,3-tiazolidino-2,4-
20 diona obtenido mediante un método similar al método descrito en el ejemplo 8 de la patente japonesa No. 3488099, en una mezcla de tetrahidrofurano (40 ml) y agua (12 ml) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno, y se hicieron gotear en los mismos 2.4 g de una solución acuosa de hidróxido

de sodio a 25%, para formar una solución. La solución resultante se hizo gotear en una suspensión de carbón activado preparada bajo una atmósfera de nitrógeno (0.4 g) en tetrahidrofurano (12 ml), y la mezcla se agitó por 20 minutos a la misma temperatura. Después de filtrar el carbón activado, el

5 carbón activado se enjuagó con 12 ml de tetrahidrofurano. El filtrado y la solución de lavado se combinaron, y se añadieron a los mismos 12 ml de agua. Una solución mixta de ácido clorhídrico a 38% (3.2 g) y tetrahidrofurano (12 ml) se hizo gotear en la solución resultante. La mezcla de reacción se agitó por 45 minutos. La mezcla se enfrió a 0°C y se agitó además por 2

10 horas. La forma cristalina obtenida se filtró y se secó por 12 horas a una presión de aproximadamente 80 Pa y a 50°C. La forma cristalina se dejó en la atmósfera por 3 horas, para dar 3.64 g de una forma cristalina de un monohidrato de diclorhidrato de 5-(4-{[6-(4-amino-3,5-dimetilfenoxi)-1-metil-1-H-bencimidazol-2-il]metoxi}bencil)-1,3-tiazolidino-2,4-diona.

15

(1-2)

Se suspendieron 2.0 g de la forma cristalina obtenida en el inciso (1-1) en 40 ml de agua, y la suspensión se agitó por 20 minutos a 80°C. Una mezcla de ácido clorhídrico a 38% (1.1 g) y agua (8.4 ml) se hizo gotear en la

20 misma por 5 minutos a la misma temperatura. La mezcla de reacción se agitó entonces por 1 hora, y se enfrió a 40°C. La forma cristalina se filtró y se enjuagó con 6 ml de agua, para dar una forma cristalina higroscópica del monohidrato de diclorhidrato de 5-(4-{[6-(4-amino-3,5-dimetilfenoxi)-1-metil-1-

H-bencimidazol-2-il]metoxi}bencil)-1,3-tiazolidino-2,4-diona. La forma cristalina obtenida se secó por 14 horas, a una presión de aproximadamente 80 Pa y a 50°C. La forma cristalina se dejó que se asentara en la atmósfera por 3 horas, para dar 1.83 g de la forma cristalina blanca del monohidrato de diclorhidrato de 5 de 5-(4-[[6-(4-amino-3,5-dimetilfenoxi)-1-metil-1-H-bencimidazol-2-il]metoxi}bencil)-1,3-tiazolidino-2,4-diona, en donde la forma cristalina tuvo la forma cristalina que muestra el patrón de difracción obtenido mediante la difracción de polvos de rayos X descrita en la figura 1 (forma cristalina A).

10 (1-3)

La figura 1 muestra el patrón de difracción obtenido mediante difracción de polvos de rayos X (Cu K α , λ = 1.54 angstroms) para la forma cristalina obtenida en el inciso (1-2). El cuadro 1 muestra los picos que tienen intensidades relativas mayores que o iguales a 10 con base en la intensidad 15 100 del pico más largo con base en el patrón de difracción descrito en la figura. Los números en la figura 1 corresponden al número de picos en el cuadro 1.

CUADRO 1

	Número de pico	2θ	Valor de d	Intensidad relativa	Número de pico	2θ	Valor de d	Intensidad relativa
	1	8.18	10.80	25	18	23.16	3.84	24
	2	8.58	10.30	11	19	23.48	3.79	17
	3	12.52	7.06	100	20	24.14	3.68	40
5	4	14.90	5.94	13	21	24.62	3.61	18
	5	14.98	5.91	14	22	25.12	3.54	16
	6	15.28	5.79	46	23	25.54	3.48	76
	7	16.02	5.53	28	24	27.50	3.24	19
	8	16.32	5.43	43	25	28.72	3.10	14
	9	17.56	5.05	14	26	28.98	3.08	14
	10	18.88	4.70	24	27	29.74	3.00	17
	11	19.38	4.58	11	28	30.06	2.97	31
	12	20.00	4.44	38	29	30.68	2.91	17
10	13	20.48	4.33	25	30	31.76	2.82	10
	14	21.24	4.18	30	31	32.80	2.73	12
	15	21.94	4.05	17	32	33.20	2.70	14
	16	22.36	3.97	34	33	35.50	2.53	11
	17	22.72	3.91	42				

Entre estos picos, los picos en los espaciamientos interplanares (valores de d) de 7.06, 5.79, 5.43, 4.44, 4.18, 3.97, 3.91, 3.68, 3.61, 3.48, 3.24 y 2.97 angstroms, son particularmente distintivos de la forma cristalina A.

(1-4)

La figura 2 muestra un diagrama del análisis térmico diferencial (DSC).

EJEMPLO 2

Forma cristalina A

(2-1)

5 Se suspendieron 2.0 g de clorhidrato de 5-(4-[[6-(4-amino-3,5-dimetilfenoxi)-1-metil-1-H-bencimidazol-2-il]metoxi]bencil)-1,3-tiazolidino-2,4-diona obtenido mediante un método similar al método descrito en el ejemplo 8 de la patente japonesa No. 3488099, en una mezcla de tetrahidrofurano (20 ml) y agua (6 ml) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno, y
10 se hicieron gotear en los mismos 1.2 g de una solución acuosa de hidróxido de sodio a 25%, para formar una solución. La solución resultante se hizo gotear en una suspensión de carbón activado preparada bajo una atmósfera de nitrógeno (0.2 g) en tetrahidrofurano (6 ml), y la mezcla se agitó por 20 minutos a la misma temperatura. Después de filtrar el carbón activado, el
15 carbón activado se enjuagó con 6 ml de tetrahidrofurano. El filtrado y la solución de lavado se combinaron, y se añadieron a los mismos 6 ml de agua. Una solución mixta de ácido clorhídrico a 38% (1.6 g) y tetrahidrofurano (6 ml) se hizo gotear en la solución resultante. La mezcla de reacción se agitó por 45 minutos. La mezcla se enfrió a 0°C y se agitó además por 2 horas. La forma
20 cristalina obtenida se filtró y se enjuagó con agua para dar una forma cristalina húmeda del monohidrato de diclorhidrato de 5-(4-[[6-(4-amino-3,5-dimetilfenoxi)-1-metil-1-H-bencimidazol-2-il]metoxi]bencil)-1,3-tiazolidino-2,4-diona.

(2-2)

La forma cristalina húmeda obtenida en el inciso (2-1) se suspendió en 40 ml de agua, y la suspensión se agitó por 20 minutos a 80°C. Una mezcla de ácido clorhídrico a 38% (1.1 g) y agua (8.4 ml) se hizo gotear en la misma por 5 minutos a la misma temperatura. La mezcla de reacción se agitó entonces por 1 hora, y se enfrió a 40°C. La forma cristalina se filtró y se enjuagó con 6 ml de agua, para dar una forma cristalina húmeda del monohidrato de diclorhidrato de 5-(4-[[6-(4-amino-3,5-dimetilfenoxi)-1-metil-1-H-bencimidazol-2-il]metoxi]bencil)-1,3-tiazolidino-2,4-diona. La forma cristalina húmeda obtenida se secó por 12 horas, a una presión de 4.3 kPa y a 50°C, para dar una forma cristalina blanca del monohidrato de diclorhidrato de 5-(4-[[6-(4-amino-3,5-dimetilfenoxi)-1-metil-1-H-bencimidazol-2-il]metoxi]bencil)-1,3-tiazolidino-2,4-diona, en donde la forma cristalina tuvo la forma cristalina descrita en la reivindicación 2. El patrón de difracción de polvos de rayos X y el diagrama del análisis térmico diferencial de esta forma cristalina, se compararon con los de la forma cristalina A obtenida en el ejemplo 1.

EJEMPLO 3

Forma cristalina A

20

(3-1)

Se suspendieron 2.0 g del monohidrato de diclorhidrato de 5-(4-[[6-(4-amino-3,5-dimetilfenoxi)-1-metil-1-H-bencimidazol-2-il]metoxi]bencil)-

1,3-tiazolidino-2,4-diona obtenido mediante un método similar al método descrito en el ejemplo 1-1, en 100 ml de agua. La suspensión resultante se puso a reflujo por 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se agitó por 1 hora. La forma cristalina obtenida se filtró y se enjuagó con agua. La
5 forma cristalina húmeda obtenida se secó por 14 horas a una presión de aproximadamente 80 kPa y a 50°C para dar una forma cristalina, en donde la proporción de 5-(4-[[6-(4-amino-3,5-dimetilfenoxi)-1-metil-1-H-bencimidazol-2-il]metoxi]bencil)-1,3-tiazolidino-2,4-diona y ácido clorhídrico fue de aproximadamente 1 a 1.1.

10

(3-2)

La forma cristalina obtenida en el inciso (3-1) se suspendió en 40 ml de agua. Una mezcla de ácido clorhídrico a 38% (1.1 g) y agua (8.4 ml) se hizo gotear en la misma por 5 minutos a 80°C. La mezcla de reacción se agitó entonces por 1 hora, y se enfrió a 0°C. La forma cristalina se filtró y se
15 enjuagó con 6 ml de agua, para dar una forma cristalina húmeda del monohidrato de diclorhidrato de 5-(4-[[6-(4-amino-3,5-dimetilfenoxi)-1-metil-1-H-bencimidazol-2-il]metoxi]bencil)-1,3-tiazolidino-2,4-diona. La forma cristalina obtenida se secó por 14 horas, a una presión de aproximadamente 80 Pa y a 50°C. La forma cristalina se dejó en la atmósfera por 3 días para dar 1.83 g de
20 una forma cristalina blanca del monohidrato de diclorhidrato de 5-(4-[[6-(4-amino-3,5-dimetilfenoxi)-1-metil-1-H-bencimidazol-2-il]metoxi]bencil)-1,3-tiazolidino-2,4-diona, en donde la forma cristalina tuvo la forma cristalina descrita en la reivindicación 2. El patrón de difracción de polvos de rayos X y

el diagrama del análisis térmico diferencial de esta forma cristalina, se compararon con los de la forma cristalina A obtenida en el ejemplo 1.

EJEMPLO 4

5

Forma cristalina A

Se suspendieron 4.0 g del monohidrato de diclorhidrato de 5-(4-{[6-(4-amino-3,5-dimetilfenoxi)-1-metil-1-H-bencimidazol-2-il]metoxi}bencil)-1,3-tiazolidino-2,4-diona obtenido mediante un método similar al método descrito en el ejemplo (1-1) en 160 ml de agua bajo una atmósfera de nitrógeno, y se hicieron gotear en los mismos 1.08 g de una solución acuosa de hidróxido de sodio a 25% a 80°C. La mezcla resultante se agitó por 1 hora. La mezcla se enfrió entonces a 65°C, y se hizo gotear en la misma una solución mixta de ácido clorhídrico a 38% (0.65 g) y agua (4 ml) a la misma temperatura. Después de la adición de 0.2 g de la forma cristalina A a la misma, la solución resultante se agitó por 1 hora, y se hizo gotear en la misma una solución mixta de ácido clorhídrico a 38% (5.11 g) y agua (31.6 ml) por 1 hora a la misma temperatura. La mezcla de reacción se agitó entonces por 30 minutos a la misma temperatura, y se enfrió a 40°C. La forma cristalina obtenida se filtró y se enjuagó con una solución mixta de ácido clorhídrico a 38% (0.31 g) y agua (12 ml). La forma cristalina obtenida se secó por 17 horas a una presión de aproximadamente 4.3 kPa y a 50°C, para dar 3.98 g de la forma cristalina A. El patrón de difracción de polvos de rayos X y el diagrama

del análisis térmico diferencial de esta forma cristalina, se compararon con los de la forma cristalina A obtenida en el ejemplo 1.

EJEMPLO 5

5

Forma cristalina A

Se suspendieron 5.0 g del monohidrato de diclorhidrato de 5-(4-
{[6-(4-amino-3,5-dimetilfenoxi)-1-metil-1-H-bencimidazol-2-il]metoxi}bencil)-
1,3-tiazolidino-2,4-diona obtenido mediante un método similar al método
10 descrito en el ejemplo (1-1) en 300 ml de agua bajo una atmósfera de
nitrógeno, y se hicieron gotear en los mismos 1.94 g de ácido clorhídrico a
38%. La mezcla resultante se agitó a 95°C para formar una solución. Una
solución mixta de ácido clorhídrico a 38% (0.81 g) y agua (5 ml) se hizo gotear
en la misma a la misma temperatura. Después de la adición de 0.25 g de la
15 forma cristalina A a la misma, la mezcla resultante se agitó por 30 minutos, y
se hizo gotear en la misma una solución mixta de ácido clorhídrico a 38%
(6.14 g) y agua (38 ml) por 2 horas a la misma temperatura. La mezcla de
reacción se agitó entonces por 30 minutos, y se enfrió a 40°C. La forma
cristalina obtenida se filtró y se enjuagó con una solución mixta de ácido
20 clorhídrico a 38% (0.39 g) y agua (15 ml). La forma cristalina obtenida se secó
por 16 horas a una presión de aproximadamente 4.3 kPa y a 50°C, para dar
5.01 g de la forma cristalina A. El patrón de difracción de polvos de rayos X y
el diagrama del análisis térmico diferencial de esta forma cristalina, se

compararon con los de la forma cristalina A obtenida en el ejemplo 1.

EJEMPLO 6

Forma cristalina B

5

(6-1)

Se suspendieron 2.5 g de la forma cristalina del monohidrato de diclorhidrato de 5-(4-[[6-(4-amino-3,5-dimetilfenoxi)-1-metil-1-H-bencimidazol-2-il]metoxi]bencil)-1,3-tiazolidino-2,4-diona obtenido mediante el mismo
10 método como el método descrito en el ejemplo 1 en 50 ml de metanol, y se disolvieron a 60°C. La solución resultante se enfrió a 0°C y se agitó por 26 horas a la misma temperatura. La forma cristalina obtenida se secó por 16 horas a una presión de aproximadamente 80 Pa y a 50°C, para dar aproximadamente un hemihidrato de diclorhidrato de 5-(4-[[6-(4-amino-3,5-
15 dimetilfenoxi)-1-metil-1-H-bencimidazol-2-il]metoxi]bencil)-1,3-tiazolidino-2,4-diona.

(6-2)

La forma cristalina del aproximadamente hemihidrato de diclorhidrato de 5-(4-[[6-(4-amino-3,5-dimetilfenoxi)-1-metil-1-H-bencimidazol-2-il]metoxi]bencil)-1,3-tiazolidino-2,4-diona obtenido en el inciso (6-1), se dejó
20 que se asentara por 19 horas a temperatura ambiente bajo aproximadamente 100% de humedad relativa, para dar 1.6 g de la forma cristalina blanca del

monohidrato de diclorhidrato de 5-(4-[[6-(4-amino-3,5-dimetilfenoxi)-1-metil-1-H-bencimidazol-2-il]metoxi]bencil)-1,3-tiazolidino-2,4-diona, en donde la forma cristalina tenía la forma cristalina que muestra el patrón de difracción obtenido mediante la difracción de polvos de rayos X descrita en la figura 3 (forma

5 cristalina B).

(6-3)

La figura 3 muestra el patrón de difracción obtenido mediante la difracción de polvos de rayos X (Cu $K\alpha$, $\lambda = 1.54$ angstroms) para la forma

10 cristalina obtenida en el inciso (6-2). El cuadro 2 muestra los picos que tienen intensidades relativas mayores que o iguales a 7 con base en la intensidad 100 del pico más largo con base en el patrón de difracción descrito en la figura 3. Los números en la figura 3 corresponden al número de picos en el cuadro

2.

15

20

CUADRO 2

	Número de pico	2θ	Valor de d	Intensidad relativa	Número de pico	2θ	Valor de d	Intensidad relativa
	1	8.12	10.88	8	16	22.44	3.96	8
	2	8.48	10.42	25	17	23.16	3.84	45
	3	12.80	6.91	12	18	23.60	3.77	7
5	4	13.12	6.74	7	19	24.70	3.60	7
	5	15.12	5.85	44	20	24.98	3.56	13
	6	15.66	5.65	9	21	25.72	3.46	100
	7	16.04	5.52	24	22	26.08	3.41	10
	8	16.28	5.44	11	23	27.84	3.20	8
	9	16.96	5.22	9	24	28.06	3.18	8
	10	17.68	5.01	14	25	29.16	3.06	8
	11	19.22	4.61	12	26	30.30	2.95	22
	12	20.38	4.35	11	27	31.64	2.83	19
10	13	20.68	4.29	19	28	34.38	2.61	7
	14	21.72	4.09	18	29	34.96	2.56	9
	15	21.98	4.04	7				

Entre estos picos, los picos a espaciamentos interplanares (valores de d) de 10.42, 5.85, 5.52, 3.84 y 2.95 angstroms, son particularmente distintivos de la forma cristalina B.

(6-4)

La figura 4 muestra un diagrama del análisis térmico diferencial (DSC).

20

EJEMPLO COMPARATIVO 1

Se fabricó clorhidrato de 5-(4-{{6-(4-amino-3,5-dimetilfenoxi)-1-metil-1-H-bencimidazol-2-il]metoxi}bencil)-1,3-tiazolidino-2,4-diona mediante el

P 11

método descrito en el ejemplo 8 de la patente japonesa No. 3488099. El compuesto obtenido exhibió un color púrpura rojo tenue. La figura 5 muestra el patrón de difracción obtenido mediante la difracción de polvos de rayos X (Cu K α , λ = 1.54 angstroms) para este compuesto.

5

EJEMPLOS DE PRUEBA

EJEMPLO DE PRUEBA 1

Medición de contenido

10

El contenido de la forma cristalina A obtenida en el ejemplo 1 y el compuesto obtenido en el ejemplo comparativo 1 (la sal clorhidrato de 5-(4-{{6-(4-amino-3,5-dimetilfenoxi)-1-metil-1-H-bencimidazol-2-il]metoxi}bencil)-1,3-tiazolidino-2,4-diona obtenida mediante un método similar al método descrito en el ejemplo 8 de la patente japonesa No. 3488099, que se usó como un material como se describió en el ejemplo 1, siendo este también el caso en los ejemplos de prueba 2 a 4), se midieron mediante el método de análisis siguiente usando CLAR.

Se prepararon 0.01 moles/ml de regulador de pH de acetato de amonio añadiendo una solución acuosa de 0.01 moles/ml de acetato de amonio a una solución acuosa de 0.01 moles/ml de ácido acético, y ajustando a pH = 4.5.

Se mezclaron agua, acetonitrilo y metanol a una proporción de

55:40:5 en volumen, para dar una solución de disolución de muestra.

Se disolvieron 0.2 g de 4-hidroxibenzoato de isoamilo en la solución de disolución de muestra para llevar el volumen total a 200 ml, para dar una solución estándar interna.

- 5 Se midieron con precisión aproximadamente 0.03949 g del estándar del monohidrato del diclorhidrato de 5-(4-[[6-(4-amino-3,5-dimetilfenoxi)-1-metil-1-H-bencimidazol-2-il]metoxi}bencil)-1,3-tiazolidino-2,4-diona, se transfirieron a un matraz volumétrico de 200 ml, y se disolvieron en la solución de disolución de muestra, para llevar el volumen total a 200 ml. Se
- 10 midieron con precisión 5 ml de la solución resultante, se transfirieron a un matraz volumétrico de 50 ml, y se añadieron con precisión a los mismos 10 ml de la solución estándar interna. La solución de disolución de muestra se añadió además a los mismos para llevar el volumen total a 50 ml, para dar una solución estándar.
- 15 Se midieron con precisión aproximadamente 0.01 g de la materia para medición de contenido, se transfirieron a un matraz volumétrico de 10 ml, y se añadieron a los mismos aproximadamente 2.5 ml de sulfóxido de dimetilo, para ponerlos en solución. La solución de disolución de muestra se añadió además a los mismos para llevar el volumen total a 10 ml. Se midieron
- 20 con precisión 2 ml de la solución resultante, se transfirieron a un matraz volumétrico de 100 ml, y se añadieron con precisión a los mismos 20 ml de la solución estándar interna. La solución de disolución de muestra se añadió además a los mismos para llevar el volumen total a 100 ml para dar una

solución de muestra.

El contenido se midió bajo las condiciones siguientes:

Detector: absorciómetro UV (longitud de onda: 290 nm)

Columna: Waters Corporation, Symmetry C18 (4.6 mm × 100

5 mm)

Temperatura de la columna: 40°C

Fase móvil: 0.01 moles/ml de regulador de pH de acetato de amonio-acetonitrilo (3:2)

10 Magnitud de flujo: 1 ml/min (bajo las presentes condiciones, la 5-(4-[[6-(4-amino-3,5-dimetilfenoxi)-1-metil-1-H-bencimidazol-2-il]metoxi]bencil)-1,3-tiazolidino-2,4-diona mostró un tiempo de retención de aproximadamente 8 minutos)

Cantidad de inyección de la solución estándar y la solución de muestra: 10 µl

15 Escala de medición del área del pico: aproximadamente 20 minutos después del inicio de la inyección.

El contenido se da mediante la siguiente fórmula:

$$\text{Contenido (\%)} = (Q_T \times W_S \times F_P) + (Q_S \times W_T)$$

en donde:

20 ponderación de la cantidad del estándar al tiempo de la preparación de la solución estándar (g): W_S ;

ponderación de la cantidad de la muestra al tiempo de la preparación de la solución de muestra (g): W_T ;

coeficiente de purificación del estándar: F_P ;
el valor del área del pico para el estándar dividido entre el área del pico para el estándar interno en el cromatograma de la solución estándar: Q_S ; y

5 el valor del área del pico para la muestra dividido entre el área del pico para el estándar interno en el cromatograma de la solución de muestra: Q_T .

Los resultados de medición obtenidos se muestran en el cuadro 3.

10

CUADRO 3

	Compuesto obtenido en el ejemplo comparativo 1	Forma cristalina A obtenida en el ejemplo 1
Contenido (%)	87.0	96.5

15

Se muestra que la forma cristalina A en la presente invención, tiene una pureza significativamente mejorada en comparación con el clorhidrato de 5-(4-[[6-(4-amino-3,5-dimetilfenoxi)-1-metil-1-H-bencimidazol-2-il]metoxi]bencil)-1,3-tiazolidino-2,4-diona (el compuesto del ejemplo comparativo 1), el cual se había obtenido convencionalmente y, al mismo tiempo, el método para obtener la forma cristalina A en la presente invención tiene un alto efecto de purificación.

20

EJEMPLO DE PRUEBA 2

Impureza

La relación de contenido de impurezas en la forma cristalina A
5 obtenida en el ejemplo 1 y el compuesto obtenido en el ejemplo comparativo
1, se midió mediante el método de análisis siguiente usando CLAR.

El término relación de contenido de impurezas representa aquí la
relación del área de integración para todos los picos cuyas relaciones del área
del pico se miden como iguales a o arriba de 0.01%, excluyendo el pico para
10 el compuesto (I), y el pico que se detecta cuando se inyecta un solvente solo,
al área del pico para el compuesto (I) bajo las condiciones de medición
descritas más adelante.

Además, el término impureza individual representa una relación
del área del pico para un pico cuya relación del área del pico se mide como
15 igual a o arriba de 0.01%, excluyendo el pico para el compuesto (I) y el pico
que se detecta cuando se inyecta un solvente solo.

Se prepararon 0.01 moles/ml de regulador de pH de acetato de
amonio, añadiendo una solución acuosa de 0.01 moles/ml de acetato de
amonio a una solución acuosa de 0.01 moles/ml de ácido acético, y ajustando
20 a pH = 4.5.

Se mezclaron agua y acetonitrilo a una proporción de 3:2 en
volumen, para dar una solución de disolución de muestra.

Se midieron con precisión 0.01 g de la materia para medición, se

transfirieron a un matraz volumétrico pardo de 20 ml, y se añadieron a los mismos aproximadamente 1 ml de sulfóxido de dimetilo para formar una solución. El volumen total se llevó entonces a 20 ml para dar una solución de muestra.

- 5 Se midió con precisión 1 ml de la solución de muestra, y se transfirió a un matraz volumétrico pardo de 100 ml. La solución de disolución de muestra se añadió al mismo para llevar el volumen total a 100 ml, para dar una solución estándar.

Se realizaron mediciones bajo las siguientes condiciones:

10

Condiciones de medición (1) para la CLAR

Detector: absorciómetro UV (longitud de onda: 230 nm)

Columna: Waters Corporation, XTerra RP₁₈ (4.6 mm × 150 mm)

Temperatura de la columna: 40°C

15

Fase móvil: 0.01 moles/ml de regulador de pH de acetato de amonio-acetonitrilo (65:35)

Magnitud de flujo: 1 ml/min (bajo las presentes condiciones, el compuesto (I) mostró un tiempo de retención de aproximadamente 25 minutos)

20

Cantidad de inyección de la solución estándar y la solución de muestra: 10 µl

Escala de medición del área: 70 minutos después del inicio de la inyección.

Condiciones de medición (2) para la CLAR

Detector: absorciómetro UV (longitud de onda: 230 nm)

Columna: Waters Corporation, XTerra RP₁₈ (4.6 mm × 150 mm)

Temperatura de la columna: 40°C

5 Fase móvil: 0.01 moles/ml de regulador de pH de acetato de amonio-acetonitrilo (56:44)

Magnitud de flujo: 1 ml/min (bajo las presentes condiciones, el compuesto (I) mostró un tiempo de retención de aproximadamente 8 minutos)

Cantidad de inyección de la solución estándar y la solución de
10 muestra: 10 µl

Escala de medición del área: 70 minutos después del pico que eluye después del pico cuyo tiempo de retención respecto al compuesto (I), es de 1.48.

Se calcularon las relaciones de contenido de impurezas,
15 mediante la siguiente fórmula:

Relación de contenido de impurezas (%)

= [La suma de las impurezas individuales arriba de 0.01% medida bajo condiciones de medición (1) para la CLAR] + [La suma de las impurezas individuales arriba de 0.01% medida bajo condiciones de medición
20 (2) para la CLAR]

en donde:

la suma de las impurezas individuales arriba de 0.01% medida bajo CLAR

Condiciones de medición (1) (%) = A_{i1}/A_{S1} ; y

la suma de las impurezas individuales arriba de 0.01% medida
bajo condiciones de medición (2) para la CLAR (%) = A_{i2}/A_{S2}

en donde en la fórmula anterior:

5 el área del pico para el compuesto (I) en la solución estándar
medida bajo CLAR

Condiciones de medición (1): A_{S1} ;

el área del pico para impurezas individuales arriba de 0.01%
medida bajo CLAR

10 Condiciones de medición (1): A_{i1} ;

el área del pico para el compuesto (I) en la solución estándar
medida bajo CLAR

Condiciones de medición (2): A_{S2} ; y

15 el área del pico para impurezas individuales arriba de 0.01%
medida bajo CLAR

Condiciones de medición (2): A_{i2} .

Los resultados de medición obtenidos se muestran en el cuadro

4.

CUADRO 4

5

10

Método de medición	Tiempo de retención relativo [h]	Impureza en el compuesto obtenido en el ejemplo comparativo 1 (%)	Impureza en la forma cristalina A en el ejemplo 1 (%)
Condiciones de medición (1) para la CLAR	0.13	0.10	-
	0.189	0.14	-
	0.192	0.24	0.02
	0.35	0.51	0.24
	0.88	1.06	< 0.01
	1.15	1.57	0.68
	1.19	0.10	-
	1.71	0.10	0.05
	Otros	0.75	0.11
Condiciones de medición (2) para la CLAR	2.06	0.18	0.05
	3.98	0.20	0.09
	Otros	0.30	0.14
Relación de contenido de impurezas [%]		5.25	1.38

Se muestra que el método para obtener la forma cristalina A en la presente invención, tiene un alto efecto de remoción de impurezas.

EJEMPLO DE PRUEBA 3

Solvente residual

20

Los solventes residuales en la forma cristalina A y la forma cristalina B obtenidas en los ejemplos, y en el compuesto obtenido en el ejemplo comparativo 1, se midieron mediante cromatografía de gases de acuerdo con el método de análisis siguiente.

(1) Método para preparar muestras de la forma cristalina A y la forma cristalina B

Se mezclaron dimetilformamida y agua a una proporción de 7:3 en volumen, para dar una solución diluida.

- 5 Se midió con precisión 1 ml de alcohol t-butílico, se transfirió a un matraz volumétrico de 100 ml, y se disolvió en la solución diluida para llevar el volumen total a 100 ml. Se midieron con precisión 10 ml de la solución resultante, se transfirieron a un matraz volumétrico de 500 ml, y la solución diluida se añadió a los mismos para llevar el volumen total a 500 ml,
- 10 para dar una solución estándar interna.

- Se midieron con precisión 2 ml de tetrahidrofurano, 2 ml de éter diisopropílico, 2 ml de metanol, 2 ml de etilo acético, 2 ml de ácido acético y 2 ml de 1,4-dioxano, se transfirieron a un matraz volumétrico de 250 ml, y la solución estándar interna se añadió a los mismos para llevar el volumen total
- 15 a 250 ml. Se midió con precisión 1 ml de la solución resultante, se transfirió a un matraz volumétrico de 100 ml, y la solución estándar interna se añadió al mismo para llevar el volumen total a 100 ml. Se midieron con precisión 6 ml de 100 ml de la solución resultante, y se transfirieron a un vial contenedor con cámara de expansión de 20 ml. El vial contenedor se cerró usando un tapón
- 20 de caucho, y se taponó apretadamente enroscando y cerrando una tapa de aluminio para dar una solución estándar.

Se midieron con precisión 0.1 g de la muestra para medición, se transfirieron a un vial contenedor con cámara de expansión de 20 ml, y se

añadieron con precisión a los mismos 6 ml de la solución estándar interna. El vial contenedor se cerró usando un tapón de caucho, y se taponó apretadamente enroscando y cerrando una tapa de aluminio. La muestra se disolvió completamente mientras se agitaba en un baño de agua a una

5 temperatura que variaba de 60 a 70°C, para dar una solución de muestra.

(2) Método para preparar muestras del compuesto en el ejemplo comparativo 1

Se midió con precisión 1 ml de alcohol t-butilico, se transfirió a

10 un matraz volumétrico de 100 ml, y se disolvió en clorobenceno para llevar el volumen total a 100 ml. Se midieron con precisión 10 ml de la solución resultante, se transfirieron a un matraz volumétrico de 500 ml, y el clorobenceno se añadió a los mismos para llevar el volumen total a 500 ml, para dar una solución estándar interna.

15 Se midieron con precisión 2 ml de tetrahidrofurano, 2 ml de éter diisopropílico, 2 ml de metanol, 2 ml de etilo acético, 2 ml de ácido acético y 2 ml de 1,4-dioxano, se transfirieron a un matraz volumétrico de 250 ml, y la solución estándar interna se añadió a los mismos para llevar el volumen total a 250 ml. Se midió con precisión 1 ml de la solución resultante, se transfirió a

20 un matraz volumétrico de 100 ml, y la solución estándar interna se añadió al mismo para llevar el volumen total a 100 ml. Se midieron con precisión 6 ml de 100 ml de la solución resultante, y se transfirieron a un vial contenedor con cámara de expansión de 20 ml. El vial contenedor se cerró usando un tapón

de caucho, y se taponó apretadamente enroscando y cerrando una tapa de aluminio para dar una solución estándar.

Se midieron con precisión 0.1 g de la muestra para medición, se transfirieron a un vial contenedor con cámara de expansión de 20 ml, y se
5 añadieron con precisión a los mismos 6 ml de la solución estándar interna y 100 µl de tributilamina. El vial contenedor se cerró usando un tapón de caucho, y se taponó apretadamente enroscando y cerrando una tapa de aluminio. La muestra se disolvió completamente mientras se agitaba en un baño de agua a una temperatura que variaba de 60 a 70°C, para dar una
10 solución de muestra.

(3) Condición de prueba

Se midieron niveles residuales de solventes, bajo las condiciones de prueba siguientes.

15 Detector: detector de ionización de llama de hidrógeno

Columna: J&W Inc., DB-624 (0.53 mm x 30 m)

Temperatura de la columna: 40°C (retención, 5 minutos) →
aumento de temperatura a un índice de 10°C/min → 260°C (retención, 3
minutos)

20 Temperatura de la cámara de vaporización de la muestra: 250°C

Temperatura del detector: 300°C

Vehículo gaseoso: helio

Magnitud de flujo de la columna: 5 ml/min (la magnitud de flujo

de la columna se ajustó para obtener un tiempo de retención de aproximadamente 7 minutos para tetrahidrofurano)

Relación de división: 1:10

Método de inyección de la muestra: método de división

5 Escala de medición del área: 20 minutos.

(4) Condición de operación para el aparato con cámara de expansión

10 85°C Temperatura de equilibrio dentro del vial (temperatura del horno):

Tiempo de equilibrio dentro de vial: 15 minutos

Temperatura de la línea de inyección:

Temperatura del circuito de muestras: 95°C

Temperatura de la línea de transferencia: 110°C

15 Vehículo gaseoso: helio

Tiempo de presión del vial: 0.20 minutos

Presión del vial: aproximadamente 10 kPa

Tiempo de llenado del circuito de muestras: 0.15 minutos

Tiempo de equilibrio del circuito de muestras: 0.05 minutos

20 Tiempo de inyección: 1.0 minutos

Cantidad de inyección de la muestra: 1 ml.

(5) Método para calcular el solvente residual

El nivel residual de cada solvente está dado por la siguiente

fórmula:

$$\text{Nivel residual de cada solvente (ppm)} = (2 \times D \times Q_T \times 6 \times 10000000) \div (Q_S \times 25000 \times W)$$

en donde:

ponderación de la cantidad de la muestra (g): W;

densidad de cada solvente (g/ml): D;

la relación del área para cada solvente en la solución estándar al

10 área del pico para la sustancia estándar interna: Q_S ; y

la relación del área para cada solvente en la solución de muestra

al área del pico para la sustancia estándar interna: Q_T .

Los resultados de medición obtenidos se muestran en el cuadro

5.

15

20

CUADRO 5

Nombre del solvente	Nivel residual en el compuesto obtenido en el ejemplo comparativo 1 (ppm)	Nivel residual en la forma cristalina A obtenida en el ejemplo 1 (ppm)	Nivel residual en la forma cristalina B obtenida en el ejemplo 6 (ppm)
Metanol	25	ND	1385
Etanol	1713	ND	ND
Hexano	ND	ND	ND
Diisopropiletilo	ND	ND	ND
Eter acético	9297	ND	ND
Tetrahidrofurano	ND	271	ND
Acido acético	3892	ND	ND
1,4-dioxano	ND	ND	ND
Total	14926	271	1385

Se muestra que existe sólo un tipo de solvente residual en la forma cristalina A y en la forma cristalina B en la presente invención, y las cantidades son extremadamente bajas.

EJEMPLO DE PRUEBA 4

Tono de color

Se puso aproximadamente 1 g de la sustancia de prueba sobre una hoja de papel blanco, para observar su tono de color. Los resultados de prueba se muestran en el cuadro 6.

CUADRO 6

	Compuesto obtenido en el ejemplo comparativo 1	Forma cristalina A obtenida en el ejemplo 1
Tono de color	Púrpura rojo tenue	Blanco

5

Se muestra que el método para obtener la forma cristalina A en la presente invención, tiene un alto efecto de decoloración.

EJEMPLO DE PRUEBA 5

10

Prueba de solubilidad

Se midieron las solubilidades de la forma cristalina A y la forma cristalina B del compuesto (I) en un fluido gástrico simulado, mediante el método siguiente (conversión del cuerpo libre).

15

El líquido 1 concentrado 10 veces usado para la prueba de desintegración de la farmacopea japonesa (adquirido de Kanto Chemical Co., Inc.) se diluyó 10 veces con agua purificada, para dar un fluido gástrico simulado. Se midieron con precisión aproximadamente 80 mg de la forma cristalina para medición, se transfirieron a un matraz volumétrico de 25 ml, y se disolvieron en metanol para llevar el volumen total a 25 ml. 2 ml de la solución resultante se transfirieron a un matraz volumétrico de 50 ml, y el fluido gástrico simulado se añadió a los mismos para llevar el volumen total a 50 ml, para dar una solución estándar.

20

Mediante el uso de una máquina de prueba de elución NTR-6100A (Toyama Sangyo Co., Ltd.) se añadieron aproximadamente 100 mg de la presente forma cristalina, a 500 ml del fluido gástrico simulado a 37°C, y se agitaron con una paleta (250 rpm). Después de 60 minutos, se tomaron 5 muestras de la solución de prueba. La absorbancia de las muestras de la solución de prueba y la solución estándar se midió a 289 nm y 360 nm, usando un espectrofotómetro de luz visible-luz UV.

La solubilidad se calcula mediante la siguiente fórmula:

$$\text{Solubilidad } (\mu\text{g/ml}) = \frac{\{(A_{S289} - A_{S360}) \times W_S \times 1000 \times 502.58\}}{625 \times 593.52} \div \{(A_{T289} - A_{T360}) \times$$

en donde:

ponderación de la cantidad de la forma cristalina usada para la preparación de la solución estándar (mg): W_S ;

absorbancia de la solución estándar a 289 nm: A_{S289} ;

15 absorbancia de la solución estándar a 360 nm: A_{S360} ;

absorbancia de la solución de prueba a 289 nm: A_{T289} ;

absorbancia de la solución de prueba a 360 nm: A_{T360} ;

peso molecular del monohidrato de diclorhidrato del compuesto

(I): 593.52; y

20 peso molecular del cuerpo libre del compuesto (I): 502.58.

Los resultados de prueba obtenidos se muestran en el cuadro 7.

CUADRO 7

	Forma cristalina A	Forma cristalina B
Solubilidad (μg/ml)	76.92	155.25

5

La forma cristalina A y la forma cristalina B en la presente invención, mostraron solubilidad suficiente como un ingrediente farmacéutico.

EJEMPLOS DE PREPARACION

10

EJEMPLO DE PREPARACION 1

Cápsula

Después de que 5 g de la forma cristalina A obtenida en el ejemplo 1 se mezclan con 115 g de lactosa, 58 g de almidón de maíz y 2 g de estearato de magnesio en una máquina de mezclado tipo V, 180 mg de la mezcla se llenan en una cápsula número 3, para dar las cápsulas de la misma.

20

EJEMPLO DE PREPARACION 2

Tableta

Después de que 5 g de la forma cristalina A obtenida en el

ejemplo 1 se mezclan con 90 g de lactosa, 34 g de almidón de maíz, 20 g de celulosa cristalina y 1 g de estearato de magnesio en una máquina de mezclado tipo V, la mezcla se comprime en una máquina tableteadora para dar tabletas que pesan 150 mg cada una.

5

EJEMPLO DE PREPARACION 3

Suspensión

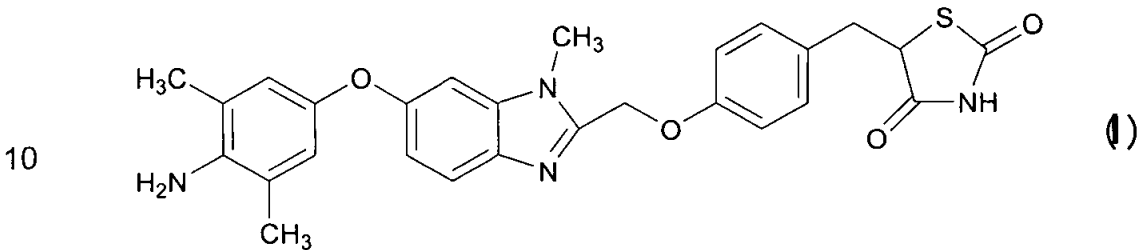
Se preparó un medio de dispersión, en donde metilcelulosa se difunde y se disuelve en agua purificada. La forma cristalina A obtenida en el ejemplo 1 se pone en un mortero después de que se pondera y se amasa bien mientras se añade a la misma el medio de dispersión mencionado anteriormente en pequeñas porciones. Se añade agua purificada para preparar 100 g de la suspensión.

10

NOVEDAD DE LA INVENCION

REIVINDICACIONES

5 1.- Una forma cristalina de un hidrato de un diclorhidrato de 5-(4-
 {{6-(4-amino-3,5-dimetilfenoxi)-1-metil-1-H-bencimidazol-2-il]metoxi}bencil)-
1,3-tiazolidino-2,4-diona representado por la fórmula (I) siguiente:



 2.- La forma cristalina de un hidrato de un diclorhidrato de 5-(4-
 {{6-(4-amino-3,5-dimetilfenoxi)-1-metil-1-H-bencimidazol-2-il]metoxi}bencil)-
1,3-tiazolidino-2,4-diona representado por la fórmula general (I) de
15 conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque la forma
cristalina muestra picos principales a espaciamentos interplanares de 7.06,
5.79, 5.43, 4.44, 4.18, 3.97, 3.91, 3.68, 3.61, 3.48, 3.24 y 2.97 angstroms en la
difracción de polvos de rayos X obtenida con radiación en línea de Cu K α
(longitud de onda λ = 1.54 angstroms).

20 3.- La forma cristalina de un hidrato de un diclorhidrato de 5-(4-
 {{6-(4-amino-3,5-dimetilfenoxi)-1-metil-1-H-bencimidazol-2-il]metoxi}bencil)-
1,3-tiazolidino-2,4-diona representado por la fórmula general (I) de
conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque la forma

cristalina muestras picos principales a espaciamentos interplanares de 10.42, 5.85, 5.52, 3.84, 3.46 y 2.95 angstroms en la difracción de polvos de rayos X obtenida con radiación en línea de Cu K α (longitud de onda λ = 1.54 angstroms).

5 4.- La forma cristalina de conformidad con la reivindicación 2, caracterizada además porque la relación de contenido de impurezas medida mediante CLAR es de 2.00% o menos.

10 5.- La forma cristalina de conformidad con la reivindicación 2, caracterizada además porque la relación de contenido de impurezas medida mediante CLAR es de 1.50% o menos.

6.- Una composición farmacéutica que comprende como un componente activo la forma cristalina de un hidrato del diclorhidrato del compuesto de tiazolidinodiona representado por la fórmula general (I) de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.

15 7.- Un activador de PPAR γ que comprende como un componente activo la forma cristalina de un hidrato del diclorhidrato del compuesto de tiazolidinodiona representado por la fórmula general (I) de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.

20 8.- Una composición farmacéutica contra el cáncer que comprende como un componente activo la forma cristalina de un hidrato del diclorhidrato del compuesto de tiazolidinodiona representado por la fórmula general (I) de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.

9.- Una composición farmacéutica para prevenir o tratar la

diabetes, en donde la composición comprende como un componente activo la forma cristalina de un hidrato del diclorhidrato del compuesto de tiazolidinodiona representado por la fórmula general (I) de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.

5 10.- Una composición farmacéutica para prevenir o tratar cánceres cuando ocurren en conjunto con la diabetes, en donde la composición comprende como un componente activo la forma cristalina de un hidrato del diclorhidrato del compuesto de tiazolidinodiona representado por la fórmula general (I) de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.

10 11.- Un método para fabricar la forma cristalina de la reivindicación 2, caracterizado porque se forma 5-(4-{{6-(4-amino-3,5-dimetilfenoxi)-1-metil-1-H-bencimidazol-2-il]metoxi}bencil)-1,3-tiazolidino-2,4-diona en una solución acuosa de la misma, y después se hace gotear ácido clorhídrico en la misma.

15 12.- Un método para fabricar la forma cristalina de la reivindicación 2, caracterizado porque se forma 5-(4-{{6-(4-amino-3,5-dimetilfenoxi)-1-metil-1-H-bencimidazol-2-il]metoxi}bencil)-1,3-tiazolidino-2,4-diona en una solución acuosa de la misma, y después se hace gotear ácido clorhídrico en la misma, para dar una forma cristalina de un hidrato de
20 diclorhidrato de 5-(4-{{6-(4-amino-3,5-dimetilfenoxi)-1-metil-1-H-bencimidazol-2-il]metoxi}bencil)-1,3-tiazolidino-2,4-diona, que además se disuelve o forma una suspensión acuosa espesa en agua, y entonces se hace gotear ácido clorhídrico en la misma.

13.- Un método para fabricar la forma cristalina de la reivindicación 2, caracterizado porque se forma 5-(4-{{6-(4-amino-3,5-dimetilfenoxi)-1-metil-1-H-bencimidazol-2-il]metoxi}bencil)-1,3-tiazolidino-2,4-diona en una solución acuosa de la misma, y después se hace gotear ácido clorhídrico en la misma para dar una forma cristalina de un hidrato de diclorhidrato de 5-(4-{{6-(4-amino-3,5-dimetilfenoxi)-1-metil-1-H-bencimidazol-2-il]metoxi}bencil)-1,3-tiazolidino-2,4-diona, que además se disuelve o forma una suspensión acuosa espesa en agua, y después se añade base a la misma para dar una solución o suspensión acuosa espesa, y entonces se hace gotear ácido clorhídrico en la misma.

14.- Un método para fabricar la forma cristalina de la reivindicación 2, caracterizado porque se forma 5-(4-{{6-(4-amino-3,5-dimetilfenoxi)-1-metil-1-H-bencimidazol-2-il]metoxi}bencil)-1,3-tiazolidino-2,4-diona en una solución acuosa de la misma, y después se añaden semillas de una forma cristalina de un hidrato de diclorhidrato de 5-(4-{{6-(4-amino-3,5-dimetilfenoxi)-1-metil-1-H-bencimidazol-2-il]metoxi}bencil)-1,3-tiazolidino-2,4-diona, mientras se hace gotear ácido clorhídrico en la misma.

15.- Un método para fabricar la forma cristalina de la reivindicación 2, caracterizado porque se forma 5-(4-{{6-(4-amino-3,5-dimetilfenoxi)-1-metil-1-H-bencimidazol-2-il]metoxi}bencil)-1,3-tiazolidino-2,4-diona en una solución acuosa de la misma, y después se hace gotear ácido clorhídrico en la misma para dar una forma cristalina de un hidrato de diclorhidrato de 5-(4-{{6-(4-amino-3,5-dimetilfenoxi)-1-metil-1-H-bencimidazol-

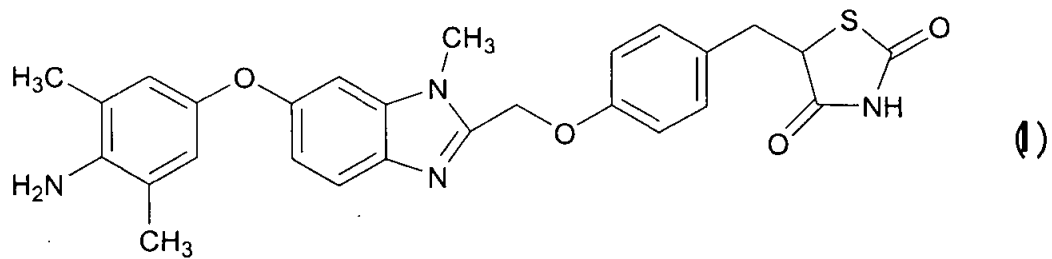
2-il]metoxi}bencil)-1,3-tiazolidino-2,4-diona, que además se disuelve o forma una suspensión acuosa espesa en agua, y después se añaden semillas de una forma cristalina de un hidrato de diclorhidrato de 5-(4-{{6-(4-amino-3,5-dimetilfenoxi)-1-metil-1-H-bencimidazol-2-il]metoxi}bencil)-1,3-tiazolidino-2,4-
5 diona, mientras se hace gotear ácido clorhídrico en la misma.

16.- Un método para fabricar la forma cristalina de la reivindicación 2, caracterizado porque se forma 5-(4-{{6-(4-amino-3,5-dimetilfenoxi)-1-metil-1-H-bencimidazol-2-il]metoxi}bencil)-1,3-tiazolidino-2,4-diona en una solución acuosa de la misma, y después se hace gotear ácido
10 clorhídrico en la misma para dar una forma cristalina de un hidrato de diclorhidrato de 5-(4-{{6-(4-amino-3,5-dimetilfenoxi)-1-metil-1-H-bencimidazol-2-il]metoxi}bencil)-1,3-tiazolidino-2,4-diona, que además se disuelve o forma una suspensión acuosa espesa en agua, y después se añade base en la misma para dar una solución o suspensión acuosa espesa, y entonces se
15 añaden semillas de una forma cristalina de un hidrato de diclorhidrato de 5-(4-{{6-(4-amino-3,5-dimetilfenoxi)-1-metil-1-H-bencimidazol-2-il]metoxi}bencil)-1,3-tiazolidino-2,4-diona, mientras se hace gotear ácido clorhídrico en la misma.

17.- Un método para fabricar la forma cristalina de la
20 reivindicación 3, caracterizado porque un hidrato de diclorhidrato de 5-(4-{{6-(4-amino-3,5-dimetilfenoxi)-1-metil-1-H-bencimidazol-2-il]metoxi}bencil)-1,3-tiazolidino-2,4-diona se cristaliza a partir de metanol.

RESUMEN DE LA INVENCION

Es un objetivo de la presente invención, proveer la forma cristalina de un compuesto de tiazolidinodiona, que sea efectiva como un
5 ingrediente farmacéutico para fabricar un activador del receptor activado por el
multiplicador de peroxisomas (PPAR) γ , y una composición farmacéutica contra
el cáncer; la presente invención se refiere a una forma cristalina de un hidrato
de diclorhidrato de 5-(4-[[6-(4-amino-3,5-dimetilfenoxi)-1-metil-1-H-
bencimidazol-2-il]metoxi]bencil)-1,3-tiazolidino-2,4-diona, representado por la
10 fórmula (I) siguiente:



15

20

MG

P08/157F

【 Figura 1 】

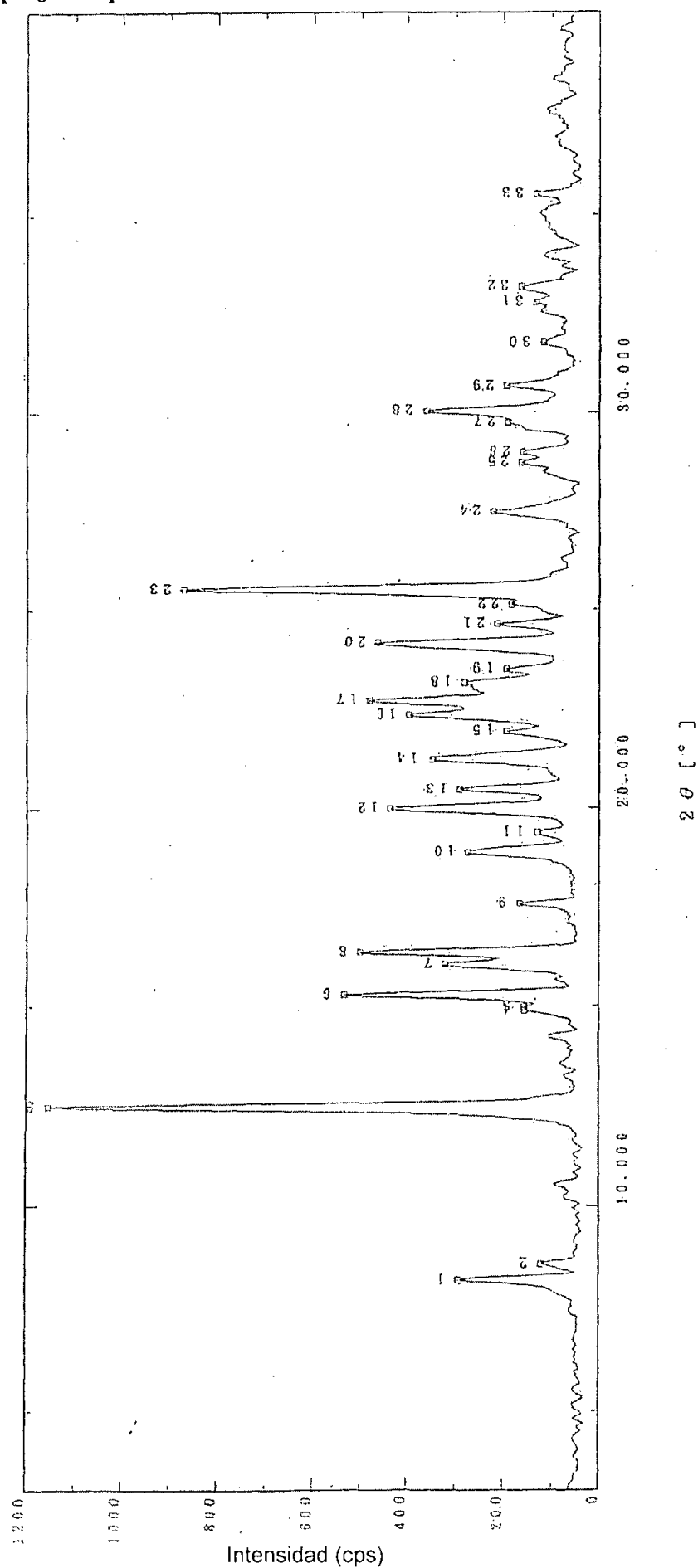
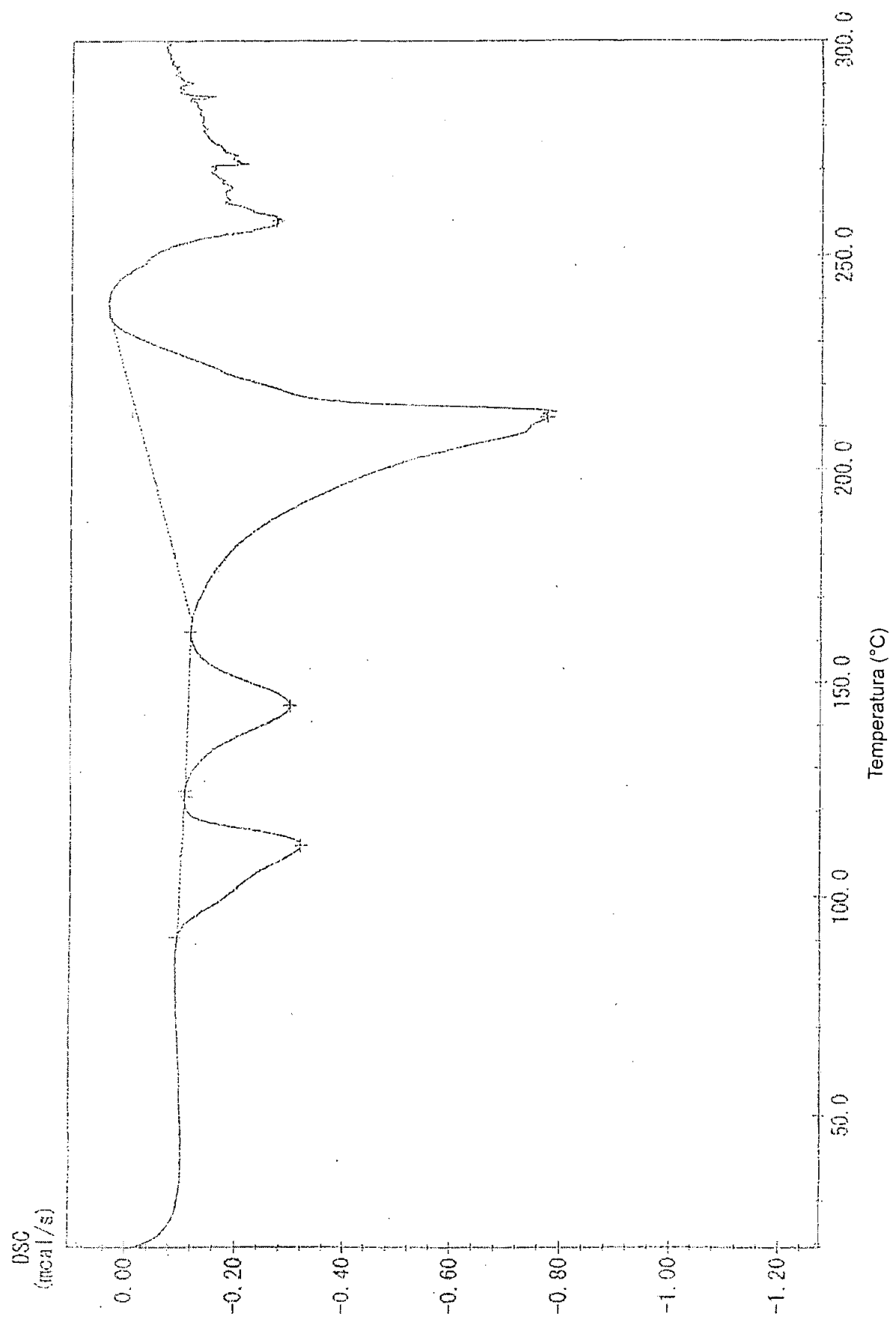


Figura 2.



【 Figura 3 】

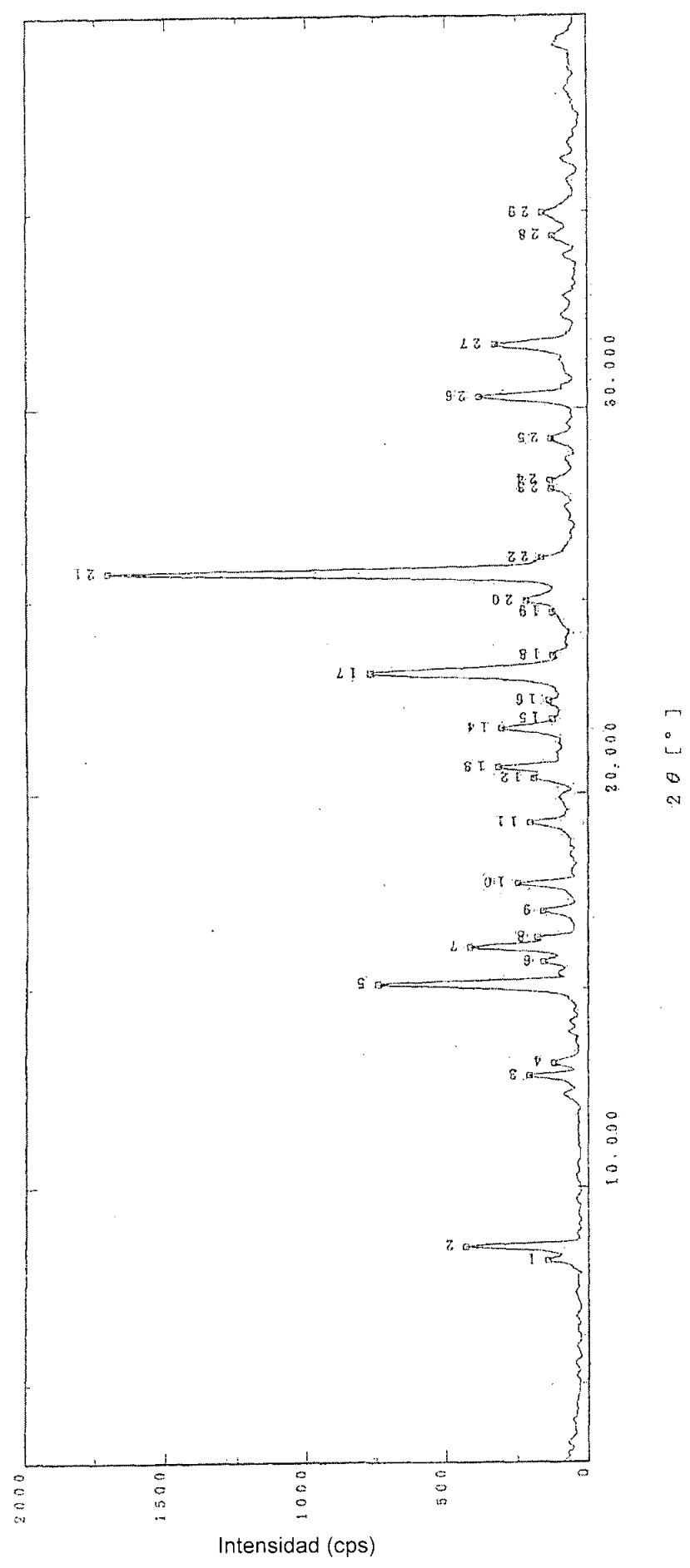
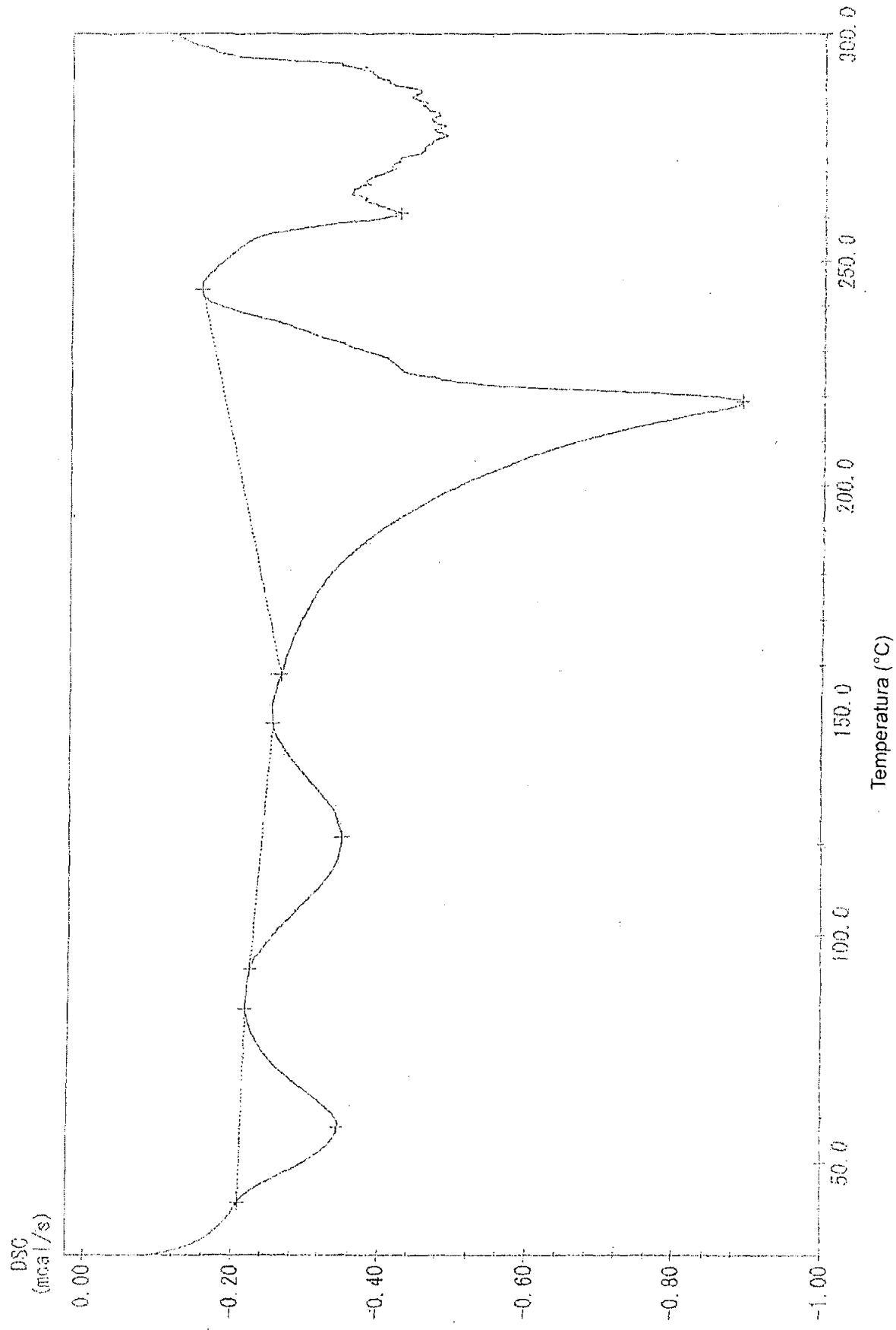
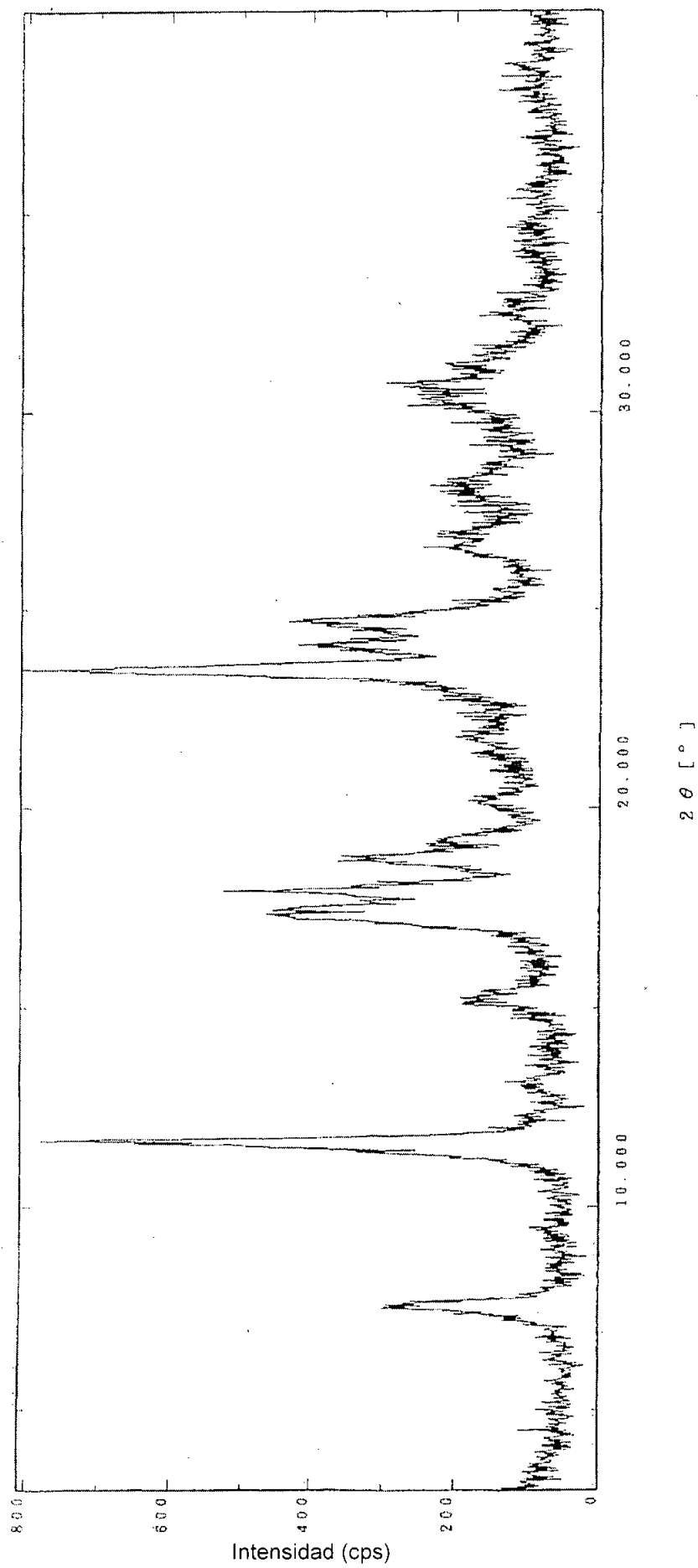


Figura 4



[Figura 5]



142

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/JP2008/052594

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D417/12 A61K31/427 A61P35/00

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D A61K A61P

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

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 2007/091622 A1 (SANKYO COMPANY, LIMITED, JAPAN) 16 August 2007 (2007-08-16) cited in the application abstract see test examples 1-7 claims	1-17
X	EP 1 022 272 A (SANKYO CO [JP]) 26 July 2000 (2000-07-26) cited in the application abstract page 255; example 8 claims	1-17

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

☒ See patent family 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.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

25 June 2008

Date of mailing of the international search report

10/07/2008

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

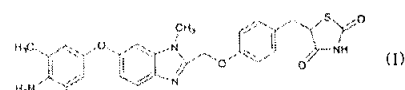
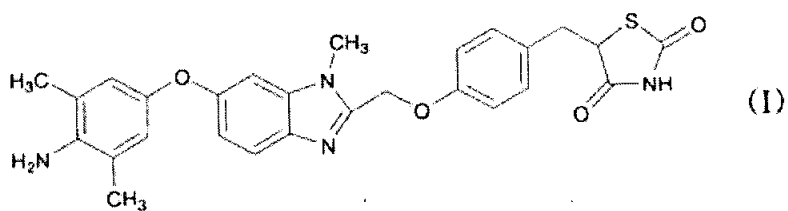
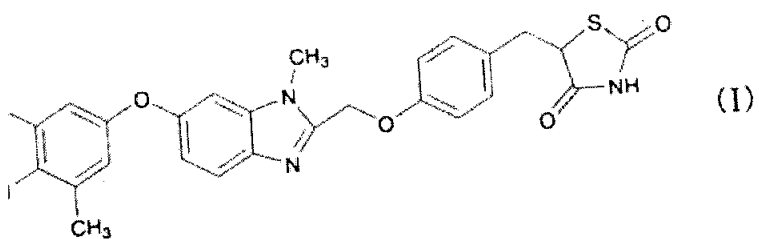
Authorized officer

Stix-Malaun, Elke

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/JP2008/052594

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 03/053440 A (SANKYO CO [JP]; SHIBATA TOMOYUKI [JP]; KURAKATA SHINICHI [JP]; SHIMAZA) 3 July 2003 (2003-07-03) cited in the application abstract page 41; examples claims	1-17
X	----- DATABASE CA [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; SHIBATA, TOMOYUKI ET AL: "Preparation of sulfamide derivatives as antitumor agents" XP002485467 retrieved from STN Database accession no. 2004:799553 cited in the application abstract & WO 2004/083167 A1 (SANKYO COMPANY LIMITED, JAPAN) 30 September 2004 (2004-09-30)	1-17
X	----- WO 2004/000356 A (SANKYO CO [JP]; KURAKATA SHINICHI [JP]; FUJIWARA KOSAKU [JP]; ARAKI KA) 31 December 2003 (2003-12-31) cited in the application abstract examples claims claim 46	1-17
A	----- CAIRA M R: "CRYSTALLINE POLYMORPHISM OF ORGANIC COMPOUNDS" TOPICS IN CURRENT CHEMISTRY, SPRINGER, BERLIN, DE, vol. 198, 1 January 1998 (1998-01-01), pages 163-208, XP001156954 ISSN: 0340-1022 page 165, last paragraph - page 166, paragraph 1 chapters 3.1-3.3 -----	1-17



MS

246

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 27,643
FECHA : ABRIL 14 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-041703- -00000-0000

Fecha: 2009-04-24 16:10:52 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 148

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	106432152	13/04/2009	44,675,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. KENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	540,000.00
	TOTAL :	\$ 540,000.00

SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Colo: 15869-841-014-5

147

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 26,832
FECHA : ABRIL 6 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-041703- -00000-0000

Fecha: 2009-04-24 16:10:52 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYI Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 148

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754367	106432126	06/04/2009	13,980,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		54 INFORMACION DETALLADA DE UN TRAM	25,000.00
		TOTAL :	\$ 25,000.00

SON: VEINTICINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

COLO: 15869-841-01A-5

148

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 26,333
FECHA : ABRIL 6 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-041703-00000-0000

Fecha: 2009-04-24 16:10:52 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Fojos: 148

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	106432126	06/04/2009	13,980,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	54 INFORMACION DETALLADA DE UN TRAMI
			TOTAL : \$ 25,000.00

SON: VEINTICINCO MIL PESOS

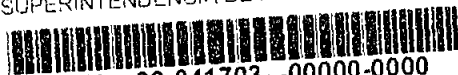
RESPONSABLE :

09 41703

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Colo: 15869-8A1-014-5

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-041703-00000-0000

Fecha: 2009-04-24 16:10:52 Dep. 2020 NUECREACION
Ira. 11 PATENTEYII Eje: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 148



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

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 presenta la solicitud ☒
- ◆ Descripción de la invención ☒
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

- ◆ Indicación de que se 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 trazado ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

Claudia M Nueva Cortes
Firma Responsable

Fecha _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 150

2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
FERRERO EMILIO
Apoderado(a) y/o Representante de
DAIICHI SANKYO COMPANY LIMITED

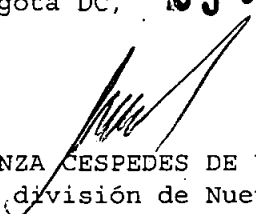
REFERENCIA	Radicación No.	9 41703
	Solicitud internacional	PCT/JP2008/052594
	Fecha inicio fase nacional	08/09/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	8936
	Folios	1 + 11 p.

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase

Dado en Bogotá DC,

05 OCT. 2009


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

adpall