

Folios: 23

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación: 0026928 000003

Fecha (AMD): 2000-10-30 10:20:34

Trámite : 032 PATENTES D 1 REGISTRO/ 444 RESPUESTA

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Señores

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Santafé de Bogotá, D.C.

Re.: Expediente No. 00 - 28.928

Solicitud de Patente

En relación con la última providencia recaída en este expediente, le manifiesto lo siguiente:

1.- Debidamente traducida, la copia oficial de la solicitud de patente básica inglesa No. 9909075.5 ya fué acompañada con mi escrito presentado el 9 de Mayo del 2000.

2.- Se acompaña el arte final por triplicado.

3.- Modifico el título de la invención en la siguiente forma:

"NUEVAS COMPOSICIONES ANTIDIABETICAS CON BASE EN HIDRATO DE HIDROCLORURO"

4.- Se acompaña la página 1 incluyendo la fórmula (I).

5.- Se modifica la reivindicación 1,

6.- Se modifica la reivindicación 7.

47 A
45

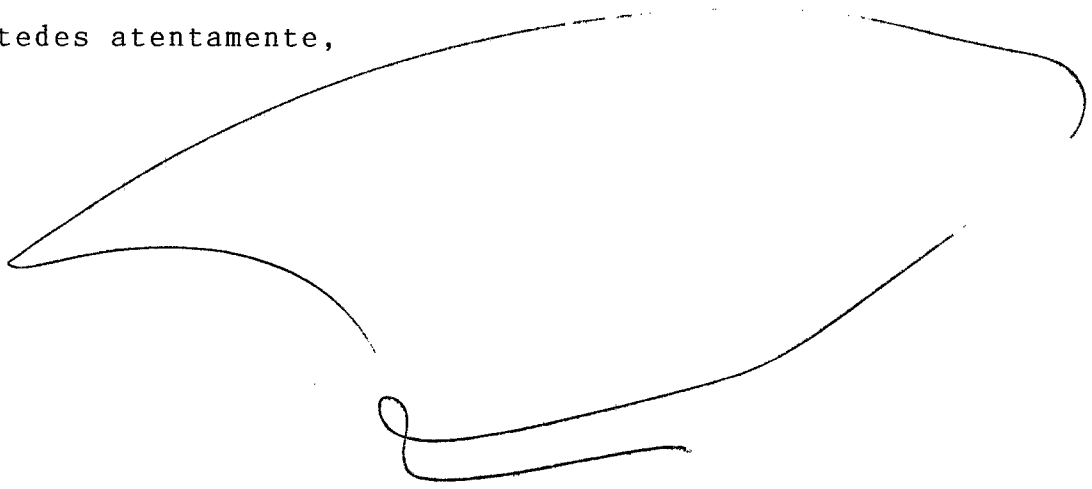
7.- Se modifica la reivindicación 12.

8.- Por motivo de lo anterior, se acompaña nueva carátula, extracto, tarjeta de archivo temático y tarjeta de propietario.

9.- En tamaño oficio, se acompaña texto completo de la descripción, reivindicaciones, resumen y dibujos.

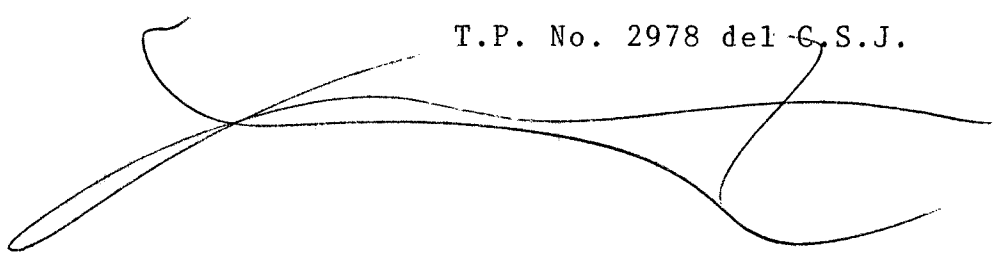
Le solicito continuar con el trámite de esta petición.

De Ustedes atentamente,



GERMAN CASTILLO GRAU

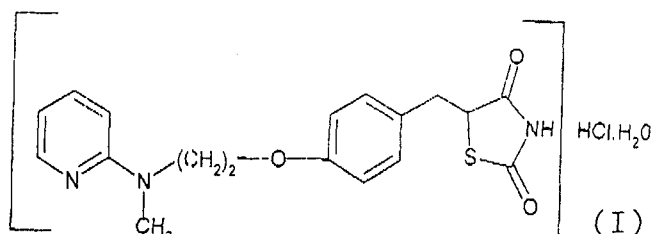
T.P. No. 2978 del C.S.J.



NUEVOS FÁRMACOS

Esta invención se refiere a un nuevo fármaco, a un procedimiento para la preparación del fármaco y al uso del fármaco en medicina.

5 La solicitud de patente europea con el número de publicación 0.306.228 se refiere a ciertos derivados de tiazolidinadiona descritos como poseedores de actividad hipoglucemiente e hipolipemiente. El compuesto del ejemplo 30 del documento EP 0.306.228 es 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)-
10 etoxi]bencil]tiazolidina-2,4-diona que en lo sucesivo llamaremos Compuesto I, de fórmula:



La solicitud de patente internacional con el número de publicación WO94/05659 describe ciertas sales de los compuestos del documento EP 0.306.228 y en particular la sal de ácido maleico.
15 do maleico.

Las solicitudes de patentes internacionales con los números de publicación WO99/31093, WO99/31094 y WO99/31095 describen, en cada caso, distintos hidratos de Compuesto (I).

Ahora se ha descubierto que el Compuesto I existe en
20 forma de una nueva sal de hidrocloreuro que está monohidratada. Este nuevo monohidrato de la sal de hidrocloreuro (también denominada aquí en lo sucesivo "Hidrato de Hidrocloreuro") es particularmente adecuado para preparación en masa y manipulación. La nueva forma se puede preparar por un procedimiento
25 eficiente, económico y reproducible, particularmente adecuado para preparación a gran escala.

El nuevo Hidrato de Hidrocloreuro también tiene propiedades farmacéuticas útiles y, en particular, se indica que es útil para el tratamiento y/o la profilaxis de diabetes mellitus, condiciones asociadas con diabetes mellitus y ciertas complicaciones de la misma.
30

Por consiguiente, la presente invención proporciona monohidrato de hidrocloreuro de 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]tiazolidina-2,4-diona, caracterizado por-
35 que:

(i) proporciona un espectro infrarrojo que contiene picos a 3.358, 2.764, 1.245, 833 y 760 cm^{-1} ; y/o

49
49

(ii) proporciona un modelo de difracción de rayos X a través de polvo (XRPD) que contiene picos a 15,0, 17,7, 23,0, 30,0 y 31,4°2 θ .

En un aspecto favorecido, el Hidrato de Hidrocloruro
5 proporciona un espectro infrarrojo sustancialmente de acuerdo con la Figura I.

En un aspecto favorecido, el Hidrato de Hidrocloruro proporciona un modelo de difracción de rayos X a través de polvo (XRPD) sustancialmente de acuerdo con la Figura II.

10 El Hidrato de Hidrocloruro puede existir en ciertas formas deshidratadas que se convierten reversiblemente en el Hidrato de Hidrocloruro cuando entran en contacto con agua, ya sea en forma líquida o de vapor. La presente invención abarca todas las formas rehidratables reversiblemente del
15 Hidrato de Hidrocloruro. Preferiblemente, se proporciona la forma hidratada que se ha caracterizado anteriormente.

La presente invención abarca el Hidrato de Hidrocloruro aislado en forma pura o cuando está mezclado con otros materiales.

20 Así, en un aspecto se proporciona el Hidrato de Hidrocloruro en forma aislada.

En un aspecto adicional se proporciona el Hidrato de Hidrocloruro en forma pura.

Todavía en otro aspecto adicional se proporciona el Hidrato de Hidrocloruro en forma cristalina.
25

La invención también proporciona un procedimiento para preparar Hidrato de Hidrocloruro, caracterizado porque 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]tiazolidina-2,4-diona (Compuesto I) se trata con ácido clorhídrico en ácido
30 acético como disolvente y, después de ello, se recupera el compuesto requerido.

Adecuadamente, la reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente, pero se puede emplear cualquier temperatura conveniente que proporcione el producto requerido.

35 La recuperación del compuesto requerido generalmente comprende cristalización utilizando un disolvente apropiado tal como éter dietílico.

En un proceso adicional para preparar el Hidrato de Hidrocloruro, una suspensión de Compuesto (I) en un disolvente orgánico acuoso adecuado, preferiblemente propan-2-ol, se trata con ácido clorhídrico, preferiblemente ácido clorhídrico concentrado, a cualquier temperatura que proporcione el producto requerido, tal como una temperatura en el intervalo de 20°C a 30°C, preferiblemente a temperatura ambiente. Preferiblemente, la mezcla de reacción se agita por rotación o por turbulencia. Preferiblemente, la cantidad total de agua en la última reacción mencionada anteriormente está en el intervalo de aproximadamente 2% p/v a aproximadamente 20% p/v, por ejemplo 10% p/v.

El procedimiento mencionado anteriormente se puede sembrar con el Hidrato de Hidrocloruro, pero esto no es esencial.

En un procedimiento adicional para preparar el Hidrato de Hidrocloruro, una solución de Compuesto (I) en un disolvente orgánico adecuado se hace reaccionar con ácido clorhídrico para proporcionar agentes reaccionantes sustancialmente disueltos, y después se induce la cristalización para proporcionar el Hidrato de Hidrocloruro.

Preferiblemente, la cantidad total de agua en la última reacción mencionada anteriormente está en el intervalo de aproximadamente 2% p/v a aproximadamente 20% p/v, por ejemplo 10% p/v.

Un disolvente orgánico adecuado es propan-2-ol o similares. Un disolvente orgánico adecuado es acetonitrilo o similares.

En un aspecto del procedimiento mencionado anteriormente, por ejemplo cuando el disolvente orgánico es propan-2-ol o similar, los agentes reaccionantes sustancialmente disueltos se obtienen preferiblemente llevando a cabo la reacción a una temperatura elevada, tal como una temperatura en el intervalo de 60°C a 80°C, adecuadamente 65°C a 75°C, por ejemplo 70°C.

En un aspecto del procedimiento mencionado anteriormente, por ejemplo cuando el disolvente orgánico es acetonitrilo

5T49
10

o similar, los agentes reaccionantes sustancialmente disueltos se obtienen llevando a cabo la reacción a temperatura ambiente o elevada, preferiblemente temperatura ambiente.

En un aspecto del procedimiento mencionado anteriormente, por ejemplo cuando el disolvente orgánico es propan-2-ol o similar, la cristalización se induce adecuadamente enfriando la reacción, habitualmente a temperatura ambiente, preferiblemente en presencia de un cristal de siembra del Hidrato de Hidrocloruro.

En un aspecto adicional del procedimiento mencionado anteriormente, por ejemplo cuando el disolvente orgánico es acetonitrilo o similar, la cristalización se induce adecuadamente por adición de un co-disolvente apropiado tal como éter dietílico, preferiblemente a temperatura ambiente y preferiblemente en presencia de un cristal de siembra del Hidrato de Hidrocloruro.

Se apreciará que, en los procedimientos mencionados anteriormente, el ácido clorhídrico puede ser reemplazado por cualquier fuente adecuada de iones de hidrocloruro, siempre que la cantidad de agua en la reacción sea adecuada para la formación del Hidrato de Hidrocloruro. La cantidad adecuada de agua es generalmente al menos un equivalente molar y generalmente un exceso sobre éste, por ejemplo una cantidad equivalente a la utilizada en los procedimientos mencionados anteriormente.

Salvo indicación específica en contrario, la cristalización del Hidrato de Hidrocloruro se lleva a cabo generalmente a temperatura baja o ambiental, tal como en el intervalo de 0 a 30°C, por ejemplo 25°C; alternativamente, la cristalización puede iniciarse a una temperatura elevada, tal como en el intervalo de 30°C a 60°C, por ejemplo 50°C, y completarse después dejando que la temperatura del disolvente descienda a la temperatura ambiente o a baja temperatura, tal como en el intervalo de 0 a 30°C, por ejemplo 25°C. La cristalización puede iniciarse por siembra con cristales del Hidrato de Hidrocloruro, pero esto no es esencial salvo indicación específica en contrario.

El Compuesto (I) se prepara de acuerdo con procedimientos conocidos, tales como los descritos en los documentos EP 0.306.228 y WO94/05659. Las memorias descriptivas de los documentos EP 0.306.228 y WO94/05659 se incorporan aquí como
5 referencias.

Cuando se utiliza aquí, la expresión "profilaxis de condiciones asociadas con diabetes mellitus" incluye el tratamiento de condiciones tales como resistencia a insulina, tolerancia disminuida a la glucosa, hiperinsulinemia y diabetes
10 gestacional.

Diabetes mellitus significa preferiblemente diabetes mellitus de Tipo II.

Las condiciones asociadas con diabetes incluyen hiperglucemia y resistencia a la insulina y obesidad. Otras condiciones asociadas con diabetes incluyen hipertensión, enfermedad cardiovascular, especialmente aterosclerosis, ciertos trastornos alimentarios, en particular la regulación del apetito y la ingesta de alimentos en individuos que padecen trastornos asociados con una infra-alimentación, tales como
15 anorexia nerviosa, y trastornos asociados con una alimentación excesiva, tales como obesidad y bulimia. Condiciones adicionales asociadas con diabetes incluyen el síndrome ovárico policístico y resistencia a insulina inducida por esteroides.

Las complicaciones de condiciones asociadas con diabetes mellitus abarcadas aquí incluyen enfermedad renal, especialmente enfermedad renal asociada con el desarrollo de diabetes de tipo II incluyendo nefropatía diabética, glomerulonefritis, esclerosis glomerular, síndrome nefrótico, nefroesclerosis hipertensiva y enfermedad renal en fase terminal.
25
30

Como se ha mencionado anteriormente, el compuesto de la invención tiene propiedades terapéuticas útiles: Por consiguiente, la presente invención proporciona el Hidrato de Hidrocloruro para uso como una sustancia terapéutica activa.

Más particularmente, la presente invención proporciona Hidrato de Hidrocloruro para uso en el tratamiento y/o la profilaxis de diabetes mellitus, condiciones asociadas con
35

diabetes mellitus y ciertas complicaciones de las mismas.

El Hidrato de Hidrocloruro se puede administrar tal cual o, preferiblemente como una composición farmacéutica que comprende también un vehículo farmacéuticamente aceptable. La formulación de Hidrato de Hidrocloruro es generalmente la descrita para el Compuesto (I) en las publicaciones mencionadas anteriormente.

Por consiguiente, la presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende Hidrato de Hidrocloruro y un vehículo farmacéuticamente aceptable para el mismo.

Normalmente el Hidrato de Hidrocloruro se administra en una forma de dosificación unitaria.

El compuesto activo se puede administrar por cualquier ruta adecuada, pero habitualmente por ruta oral o parenteral. Para tal uso, el compuesto se empleará normalmente en forma de una composición farmacéutica en asociación con un vehículo, diluyente y/o excipiente farmacéutico, aunque la forma exacta de la composición dependerá naturalmente del modo de administración.

Las composiciones se preparan por mezcla y se adaptan adecuadamente para administración oral, parenteral o tópica, y por tanto pueden estar en forma de comprimidos, cápsulas, preparaciones líquidas orales, polvos, granulados, tabletas, pastillas, polvos reconstituibles, soluciones o suspensiones inyectables o infundibles, supositorios y dispositivos transdérmicos. Se prefieren las composiciones administrables oralmente, en particular las composiciones orales conformadas, ya que son más convenientes para uso general.

Los comprimidos y cápsulas para administración oral se presentan habitualmente en una dosificación unitaria, y contienen excipientes convencionales tales como agentes aglutinantes, cargas, diluyentes, agentes de prensado, lubricantes, disgregantes, colorantes, saborizantes y agentes humectantes. Los comprimidos se pueden revestir de acuerdo con métodos bien conocidos en la técnica.

Las cargas adecuadas para usar incluyen celulosa, mani-

54
52
Q

tol, lactosa y otros agentes similares. Disgregantes adecuados incluyen almidón, polivinilpirrolidona y derivados de almidón tales como sal sódica de glicolato de almidón. Los lubricantes adecuados incluyen, por ejemplo, el estearato de magnesio. Los agentes humectantes farmacéuticamente aceptables incluyen el lauril-sulfato de sodio.

Las composiciones orales sólidas se pueden preparar por métodos convencionales de mezcladura, carga, prensado o similares. Se pueden utilizar repetidas operaciones de mezcladura para distribuir el agente activo uniformemente en las composiciones que emplean grandes cantidades de cargas. Por supuesto, tales operaciones son convencionales en la técnica.

Las preparaciones líquidas orales pueden estar, por ejemplo en forma de suspensiones, soluciones, emulsiones, jarabes o elixires, acuosos u oleosos, o se pueden presentar como un producto seco para reconstituirlo con agua u otro vehículo adecuado antes de su uso. Tales preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales tales como agentes de suspensión, por ejemplo sorbitol, jarabe, metilcelulosa, gelatina, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, gel de estearato de aluminio o grasas comestibles hidrogenadas, agentes emulsionantes, por ejemplo lecitina, monooleato de sorbitán o goma arábica; vehículos no acuosos (que pueden incluir aceites comestibles), por ejemplo, aceite de almendras, aceite de coco fraccionado, ésteres oleosos tales como ésteres de glicerina, propilenglicol, o alcohol etílico; conservantes, por ejemplo, p-hidroxibenzoato de metilo o propilo o ácido sórbico, y si se desea, agentes saborizantes o colorantes convencionales deseados.

Para administración parenteral, se preparan formas de dosificación unitaria fluidas que contienen un compuesto de la presente invención y un vehículo estéril. El compuesto, dependiendo del vehículo y la concentración, o bien puede suspenderse, o disolverse. Las soluciones parenterales normalmente se preparan disolviendo el compuesto activo en un vehículo y esterilizando por filtración antes de cargarlo en un vial o ampolla adecuado y sellarlo. Ventajosamente, tam-

bién se disuelven adyuvantes tales como un anestésico local, conservantes y tampones en el vehículo. Para intensificar la estabilidad, la composición se puede congelar después de cargarla en el vial y el agua puede separarse bajo vacío.

5 Las suspensiones parenterales se preparan sustancialmente de la misma manera excepto que el compuesto activo se suspende en el vehículo en lugar de disolverse y se esteriliza por exposición a óxido de etileno antes de suspenderlo en el vehículo estéril. Ventajosamente, se incluye un agente tensioactivo o humectante en la composición para facilitar la
10 distribución uniforme del compuesto activo.

Además, el Hidrato de Hidrocloruro se puede utilizar en combinación con otros agentes antidiabéticos tales como secretagogos de insulina, por ejemplo sulfonilureas, biguanidas, tales como metformina, inhibidores de alfa-glucosidasas,
15 tales como acarbosa, beta-agonistas, e insulina, tales como los descritos en los documentos WO98/57649, WO98/57634, WO98/57635 o WO98/57636. Los otros agentes antidiabéticos, sus cantidades y los métodos de administración son como los
20 descritos en las publicaciones mencionadas anteriormente. La formulación del Hidrato de Hidrocloruro y sus dosificaciones en dichas combinaciones son generalmente los descritos para el Compuesto (I) en las publicaciones mencionadas anteriormente.

25 Como es práctica habitual, las composiciones normalmente irán acompañadas de instrucciones escritas o impresas para uso en el tratamiento médico interesado.

Como se utiliza aquí, la expresión "farmacéuticamente aceptable" abarca compuestos, composiciones e ingredientes
30 tanto para uso humano o veterinario: por ejemplo, la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" abarca una sal veterinariamente aceptable.

La presente invención proporciona además un método para el tratamiento y/o la profilaxis de diabetes mellitus, condiciones asociadas con diabetes mellitus y ciertas complicaciones de las mismas, en un ser humano u otro animal mamífero,
35 que comprende administrar una cantidad eficaz y no tóxica del

5/5/54
11

Hidrato de Hidrocloruro a un ser humano u otro animal mamífero que tenga necesidad de ello.

Convenientemente, el ingrediente activo se puede administrar como una composición farmacéutica definida aquí en lo que antecede, y esto constituye un aspecto particular de la presente invención.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona el uso de Hidrato de Hidrocloruro para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de diabetes mellitus, condiciones asociadas con diabetes mellitus y ciertas complicaciones de las mismas.

En el tratamiento y/o la profilaxis de diabetes mellitus, condiciones asociadas con diabetes mellitus y ciertas complicaciones de las mismas, el Hidrato de Hidrocloruro se puede tomar en dosis, tales como las descritas en las publicaciones mencionadas anteriormente.

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

Los siguientes ejemplos ilustran la invención pero no la limitan en absoluto.

Ejemplo 1: Preparación de monohidrato de hidrocloruro de 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]tiazolidina-2,4-diona (Hidrato de Hidrocloruro): A una solución de 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]tiazolidina-2,4-diona (10 g) en ácido acético (100 g) se añadió ácido clorhídrico concentrado (10 ml). Después de 15 min la solución clara se trató con éter dietílico (150 ml). El líquido sobrenadante se decantó y el residuo se agitó con éter dietílico (100 ml). El líquido se decantó de nuevo y el residuo se agitó con éter dietílico de nueva aportación (50 ml). El producto se filtró y lavó con éter dietílico y se secó bajo vacío a 50°C para dar el compuesto del título (7,67 g, 66,5%), punto de fusión: 100-3°C con resolidificación y refusión a 150-4°C.

Ejemplo 2: Se añadió ácido clorhídrico concentrado (1,0 ml) a una suspensión agitada de 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-

5557
2

piridil)amino)etoxilbencil]tiazolidina-2,4-diona (4,0 g) en una mezcla de propan-2-ol (100 ml) y agua (10 ml) a 21°C. La mezcla se calentó a 25°C y se agitó a esta temperatura durante un período de 1 hora. El producto se recogió por filtración, se lavó con propan-2-ol (20 ml) y se secó bajo vacío para dar Hidrato de Hidrocloruro (3,8 g).

Ejemplo 3: Una mezcla de 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxilbencil]tiazolidina-2,4-diona (4,0 g), propan-2-ol (100 ml) y agua (10 ml) se calentó a 75°C con agitación. Se añadió ácido clorhídrico acuoso (2,3 M, 5,0 ml) a la suspensión agitada y la solución resultante se enfrió a 21°C durante un período de 1 hora. La mezcla se sembró con cristales del Hidrato de Hidrocloruro y se agitó durante 30 minutos. El producto se recogió por filtración para dar el Hidrato de Hidrocloruro como un sólido cristalino blanco (3,9 g).

Ejemplo 4: Se añadió ácido clorhídrico concentrado (2,0 ml) a una mezcla de 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxilbencil]tiazolidina-2,4-diona (2,0 g) y acetonitrilo (20 ml) y la mezcla se agitó a 21°C hasta que se observó una solución clara. Se añadió éter dietílico (15 ml) a la solución agitada, seguido de cristales de siembra del Hidrato de Hidrocloruro (20 mg). Después de agitar durante 5 minutos, se añadió éter dietílico (15 ml) y se continuó la agitación durante 1 hora. El producto se recogió por filtración, se lavó con éter dietílico/acetonitrilo (2:1, 20 ml) y se secó bajo vacío durante 5 horas para dar el Hidrato de Hidrocloruro como un sólido cristalino blanco (1,9 g).

Ejemplo 5: Una mezcla de 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxilbencil]tiazolidina-2,4-diona (10,0 g) y propan-2-ol (140 ml) se agitó y calentó a 60°C. Se añadió ácido clorhídrico acuoso (4 M, 14 ml) a la mezcla agitada y la temperatura se elevó a 70°C y se mantuvo a esta temperatura durante 10 minutos. La solución clara resultante se enfrió a 21°C a lo largo de un período de aproximadamente 1 hora. El producto se recogió por filtración, se lavó con propan-2-ol (30 ml) y se secó bajo vacío sobre pentóxido de fósforo durante 20 horas para dar el Hidrato de Hidrocloruro como un

58 56
M
X

sólido cristalino blanco (10,4 g).

DATOS CARACTERIZANTES: Se generaron los siguientes datos caracterizantes para el Hidrato de Hidrocloruro:

A. Contenido de agua

5 Este dato se determinó como 4,5% p/p utilizando un aparato Karl Fischer (valor teórico para monohidrato 4,37% p/p).

B. Cloro iónico

Este dato se determinó como 8,7% p/p (valor teórico para el monohidrato 8,61% p/p).

10 **C. Infrarrojo**

El espectro de absorción infrarroja de una dispersión del Hidrato de Hidrocloruro en aceite mineral se obtuvo utilizando un espectrómetro Nicolet 710 FT-IR a una resolución de 2 cm^{-1} . Los datos se digitalizaron a intervalos de 1 cm^{-1} .

15 El espectro obtenido se indica en la Figura I. Las posiciones de los picos son las siguientes: 3.358, 3.124, 2.764, 1.762, 1.747, 1.707, 1.644, 1.614, 1.587, 1.544, 1.511, 1.414, 1.333, 1.302, 1.268, 1.245, 1.181, 1.154, 1.142, 1.108, 1.075, 1.054, 1.033, 1.012, 988, 938, 905, 859, 833, 817, 20 760, 738, 716, 663, 652, 636, 620, 605, 564, 540, 525 y 505 cm^{-1} .

D. Difracción de rayos X a través de polvo (XRPD)

El modelo de XRPD del Hidrato de Hidrocloruro se indica más adelante en la Figura II y, en la Tabla I, se proporciona 25 un resumen de los ángulos de XRPD y de las distancias reticulares calculadas características del Hidrato de Hidrocloruro.

Se utilizó un difractómetro de rayos X a través de polvo, Philips PW17010 (fuente de rayos X de Cu) para generar el modelo utilizando las siguientes condiciones de adquisición.

30	Ánodo de tubo:	Cu
	Tensión del generador:	40 kV
	Corriente del generador:	30 mA
	Ángulo inicial:	$3,5^\circ 2\theta$
	Ángulo final:	$35,0^\circ 2\theta$
35	Tamaño del paso:	$0,020^\circ 2\theta$
	Tiempo por paso:	2,3 s

59
14
57

Tabla I

Ángulos de difracción de rayos X a través de polvo y
distancias reticulares calculadas, característicos del
Hidrato de Hidrocloruro

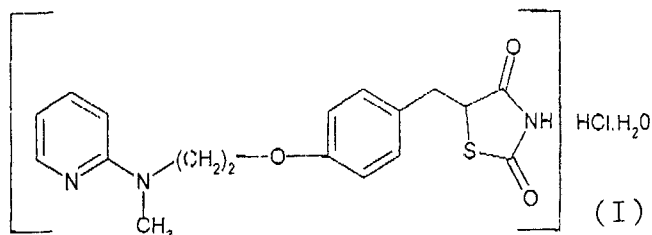
5

	Ángulo de difracción (°2θ)	Distancia reticular (Angstroms)
	8,8	10,06
	12,1	7,31
10	14,1	6,30
	14,3	6,17
	15,0	5,90
	16,5	5,38
	17,7	5,01
15	19,1	4,62
	19,9	4,46
	20,7	4,28
	21,3	4,17
	21,7	4,09
20	23,0	3,86
	23,8	3,73
	24,3	3,66
	24,9	3,57
	25,6	3,48
25	27,0	3,30
	27,6	3,23
	28,9	3,08
	30,0	2,97
	31,4	2,85
30	32,2	2,78
	33,1	2,71

60/53
75

REIVINDICACIONES

1. El monohidrato de hidrocloreuro de 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]tiazolidina-2,4-diona de fórmula



caracterizado porque:

- 5 (i) proporciona un espectro infrarrojo que contiene picos a 3.392, 2.739, 1.751, 1.325 y 713 cm⁻¹; y/o
- (ii) proporciona un modelo de difracción de rayos X a través de polvo (XRPD) que contiene picos a 9,1, 12,0, 15,7, 16,3 y 19,8°2θ.
- 10 2. Un hidrato según la reivindicación 1, que proporciona un espectro infrarrojo sustancialmente de acuerdo con la Figura I.
3. Un hidrato según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, que proporciona un modelo de difracción de rayos X
- 15 a través de polvo (XRPD) sustancialmente de acuerdo con la Figura II.
4. Un hidrato según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en forma aislada.
5. Un hidrato según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en forma pura.
- 20 6. Un hidrato según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en forma cristalina.
7. Un procedimiento para preparar un compuesto hidrato según la fórmula de la reivindicación 1, caracterizado
- 25 porque la 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]tiazolidina-2,4-diona (compuesto I) se trata con una fuente adecuada de iones contrarios de hidrocloreuro y una cantidad apropiada de agua para que se forme el Hidrato de Hidrocloreuro; y, después de esto, se recupera el compuesto requerido.
- 30 8. Una composición farmacéutica, que comprende una cantidad eficaz y no tóxica de un hidrato según la reivindicación 1, y un vehículo farmacéuticamente aceptable para el mismo.
9. Un hidrato según la reivindicación 1, para uso como
- 35 una sustancia terapéutica activa.
10. Un hidrato según la reivindicación 1, para uso en el tratamiento y/o la profilaxis de diabetes mellitus, condi-

61
5916

ciones asociadas con diabetes mellitus y ciertas complicaciones de las mismas.

11. El uso del hidrato para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de diabetes mellitus, condiciones asociadas con diabetes mellitus y ciertas complicaciones de las mismas.

12. Composiciones farmacéuticas de hidrato conforme a la fórmula de la reivindicación 1, aplicables en cantidades eficaces y no tóxicas a humanos y mamíferos para tratar desarreglos y/o profilaxis provenientes de diabetes mellitus, condiciones asociadas o complicaciones de dicha enfermedad.

RESUMEN

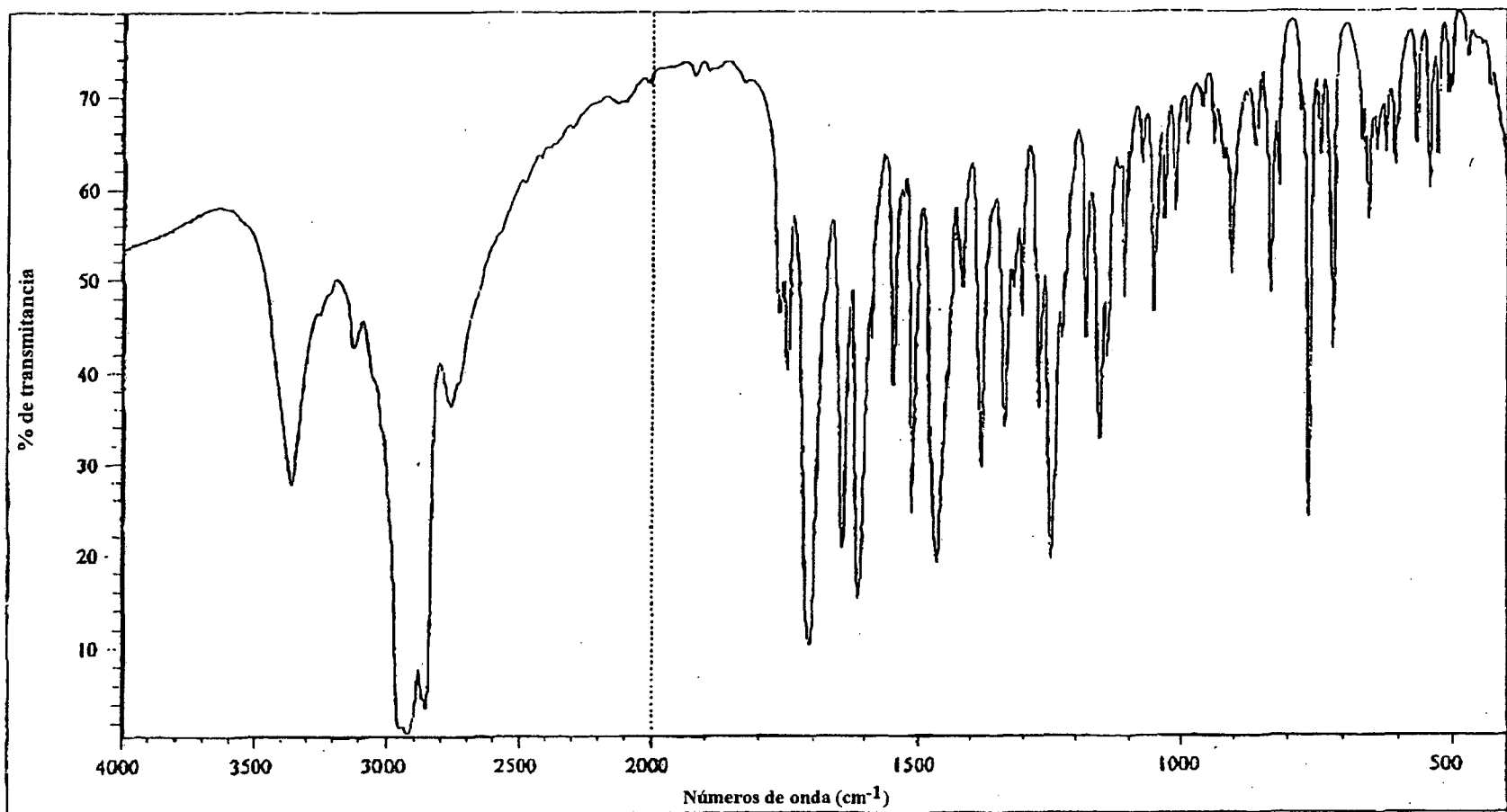
NUEVO FÁRMACO

Monohidrato de hidrocloreuro de 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-
piridil)amino)etoxi]bencil]tiazolidina-2,4-diona, caracteri-
5 zado porque:

(i) proporciona un espectro infrarrojo que contiene
picos a 3.358, 2.764, 1.245, 833 y 760 cm^{-1} ; y/o

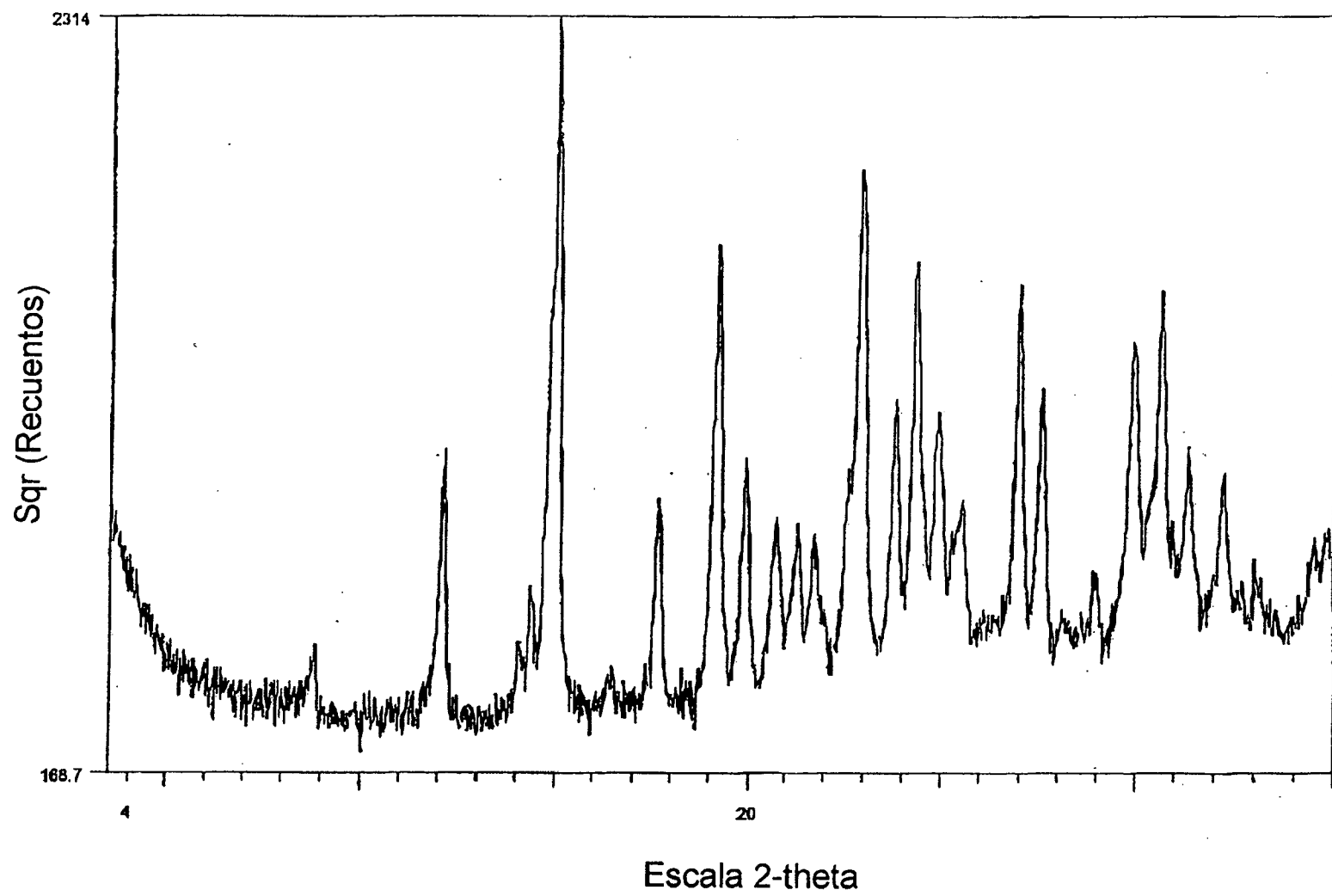
(ii) proporciona un modelo de difracción de rayos X a
través de polvo (XRPD) que contiene picos a 15,0, 17,7, 23,0,
10 30,0 y 31,4°2 θ ; un procedimiento para preparar dicho compues-
to, una composición farmacéutica que contiene dicho compuesto
y el uso de dicho compuesto en medicina.

Figura I. Espectro de infrarrojos del hidrato de hidroccloruro.



61 R

Figura II. Modelo de difracción de rayos X a través del polvo del hidrato de hidroccloruro.



67 66

Nota:

Las artes 6x6 cm y 12x12cm
fueron retirados para archivar
y publicar, respectivamente.

Marzo 18/02

Castillo Grau & Associates

LAW OFFICES
P.O. BOX 251473
BOGOTA, COLOMBIA

Expediente No. 00 - 28.928

Splicitud de Patente

Contiene arte final por triplicado

2do. EXAMEN DE FORMA PATENTE DE INVENCION

Folio

69

Radicación no 00-28928

Concepto Técnico no 471

Clasificación Internacional de Patentes A61K 31/12 // 31/425 // 31/44

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 38 de la Decisión 486 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención**:

- SI ☒ NO ☐ Contiene un resumen de la invención (Art.26-e).
- SI ☒ NO ☐ Contiene el título o nombre de la invención (Art.27-d).
- SI ☒ NO ☐ Contiene la descripción de la invención (Art.26-b).
- SI ☒ NO ☐ NO ES APLICABLE ☐ Contiene los dibujos necesarios para comprender la invención (Art.26-d)
- SI ☒ NO ☐ Contiene una o más reivindicaciones. (Art.26-c).
- SI ☐ NO ☐ NO ES APLICABLE ☒ Han sido desarrollados los productos y/o procedimientos a partir de recursos genéticos o de sus productos derivados de los que cualquiera de los Países Miembros es país de origen. (Art. 26- h).
- SI ☐ NO ☐ NO ES APLICABLE ☒ Los productos y/o procedimientos han sido obtenidos o desarrollados a partir de los conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas, afroamericanas, o locales de los países miembros, de acuerdo a lo establecido en la Decisión 391 y sus modificaciones y reglamentaciones vigentes.(Art.26-i).
- SI ☐ NO ☒ La invención se refiere a un producto relativo a un material biológico. (Art.26-J).
- SI ☒ NO ☐ La prioridad coincide con la materia reivindicada.
- SI ☒ NO ☐ **CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS**

OBSERVACIONES Y OTROS: SI ☒ NO ☐ ver hoja(s) anexa(s)

El título es modificado folio 46.
Se anexa nuevo capítulo descriptivo y reivindicatorio; con las reindicaciones: 1, 7 y 12 modificadas folios 48-64 y que seemplazan los originalmente presentados. Se anexa nuevo Extracto para publicación folio 65, nuevas tarjetas de archivo de propietarios y temático folios 67 y 68 y Arte final folio 66.

EXAMINADOR TÉCNICO
202038

Bogotá D. C., Marzo 18/02

2020
Bogotá, D.C.

Doctor(a)
GERMÁN CASTILLO GRAU
Apoderado(a)

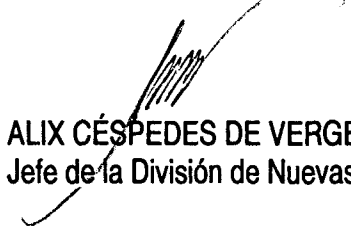
REFERENCIA:	Radicación No.	00-28928
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	416
	Oficio No.	644
	Folios	001

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 los artículos 26 y 27 de la Decisión 486 de la Comisión de la comunidad andina, y en las demás disposiciones vigentes sobre la materia, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial, conforme lo establece el artículo 40 de la misma Decisión.

Cúmplase

Dado en Bogotá, D.C., a los

17 de mayo de 2002


ALIX CÉSPEDES DE VERGEL

Jefe de la División de Nuevas Creaciones

Bogotá, D.C., 09-03-05 El extracto de esta solicitud fue publicado en el número 517 de la Gaceta de Propiedad Industrial, de fecha 27-06-02. El término hábil señalado por la ley expiró el 24-09-02 y SI ☐ NO ☒ se presentaron oposiciones por parte de terceros.

202038

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 382 2695
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

Señor Jefe
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y (C)
Bogotá, D.C.

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00028928 00000004
Fecha (AMD): 2002-07-31 16:13:21
Trabite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 538 PETICION
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Folios: 2

Re: Expediente No. 00 28.928
Solicitud de Patente a nombre de
SMITHKLINE BEECHAM p.l.c.
Código 02 - 01 - 538

En relación con la solicitud contenida en el Expediente de la referencia y, en particular, con la publicación del extracto de la misma en la Gaceta de la Propiedad Industrial No. 517 del 27 de Junio de 2002, por medio del presente escrito muy respetuosamente me permito solicitarle se sirva proceder a efectuar el **EXAMEN DE PATENTABILIDAD** de la solicitud aquí contenida.

Como consecuencia de esta solicitud, acompaño el comprobante de pago por concepto de la tasa establecida para la misma, Recibo No. 02 - 50.288 -

De Usted atentamente,

GERMAN CASTILLO GRAU
T.P. No. 2978 del C.S.J.



7267

Industria y Comercio**SUPERINTENDENCIA**

NIT : 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 60020928 00000004

Folios: 2

Fecha (AND): 2002-07-31 16:13:21

Tramite : 602 PATENTES D 1 REGISTRO/ 538 PETICION

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 02 - 50,288
FECHA : JULIO 31 DE 2002******* CONSIGNACION *******

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CASTILLO GRAU Y ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	3234561	30/07/2002	1,829,920.00

******* CONCEPTO *******

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	05-01-01 SOLICITUDES	85 EXAMEN DE PATENTABILIDAD DE INVEN	318,000.00
		TOTAL :	\$ 318,000.00

MONTO: TRESCIENTOS DIEZ Y OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador 382 0840
Fax 350 5220
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

(19)



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

(11) Publication number:

0 306 228
A1

(12)

EUROPEAN PATENT APPLICATION

(21) Application number: 88307910.5

(22) Date of filing: 26.08.88

(51) Int. Cl. 4: C07D 277/82 , C07D 417/12 ,
C07D 277/42 , A61K 31/425 ,
A61K 31/44 , //C07D263/58,
C07D239/42, C07D263/48,
C07D213/74

Claims for the following Contracting State: ES.

The title of the invention has been amended
(Guidelines for Examination in the EPO, A-III,
7.3).

(30) Priority: 04.09.87 GB 8720825
30.11.87 GB 8727987
04.02.88 GB 8802454

(43) Date of publication of application:
08.03.89 Bulletin 89/10

(84) Designated Contracting States:
AT BE CH DE ES FR GB GR IT LI LU NL SE

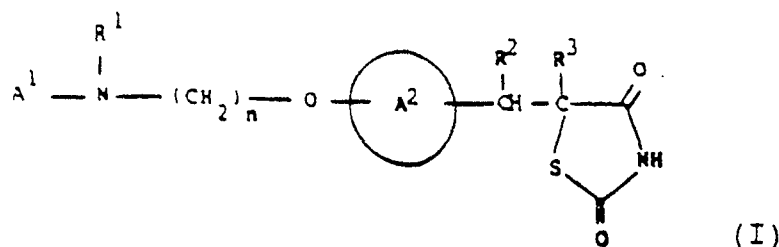
(71) Applicant: BEECHAM GROUP PLC
Beecham House Great West Road
Brentford Middlesex TW8 9BD(GB)

(72) Inventor: Hindley, Richard Mark Beecham
Pharmaceuticals
Great Burgh Yew Tree Bottom Road
Epsom Surrey, KT18 5XQ(GB)

(74) Representative: Rutter, Keith et al
Beecham Pharmaceuticals Great Burgh Yew
Tree Bottom Road
Epsom Surrey KT18 5XQ(GB)

(54) Substituted thiazolidinedione derivatives.

(57) Compounds of formula (I):



EP 0 306 228 A1

or a tautomeric form thereof, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a pharmaceutically acceptable solvate thereof, wherein:

A¹ represents a substituted or unsubstituted aromatic heterocyclyl group;

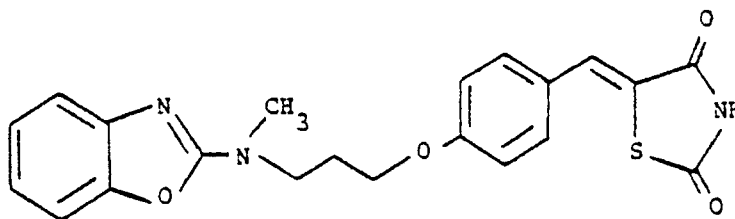
R¹ represents a hydrogen atom, an alkyl group, an acyl group, an aralkyl group, wherein the aryl moiety may be substituted or unsubstituted, or a substituted or unsubstituted aryl group;

R² and R³ each represent hydrogen, or R² and R³ together represent a bond;

A² represents a benzene ring having in total up to five substituents; and

n represents an integer in the range of from 2 to 6;

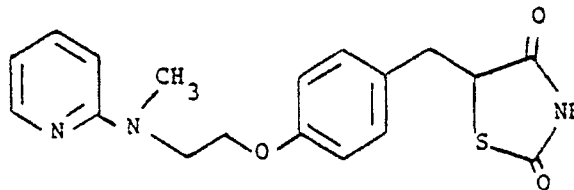
pharmaceutical compositions containing such compounds and the use of such compounds and composi-

5-(4-[3-(N-Methyl-N-(2-benzoxazolyl)amino)propoxy]benzylidene)-2,4-thiazolidinedione

The title compound (m.p. 202-204 °C) was prepared from 4-[3-(N-methyl-N-(2-benzoxazolyl)amino)-propoxy]benzaldehyde (5.3g) and 2,4-thiazolidinedione (2.2g) by a similar procedure to that described in Example 4.

¹H NMR δ (DMSO - d₆)

2.0-2.35 (2H, complex); 3.15 (3H, s); 3.7 (2H, t); 4.2 (2H, t); 7.0-7.7 (8H, complex); 7.8 (1H, s); 12.0 (1H, broad s, exchanges with D₂O).

EXAMPLE 305-(4-[2-(N-Methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl)-2,4-thiazolidinedione

The title compound (m.p. 153-5 °C; MeOH) was obtained from 5-(4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)-ethoxy]benzylidene)-2,4-thiazolidinedione by a similar procedure to that described in Example 1.

¹H NMR δ (DMSO - d₆)

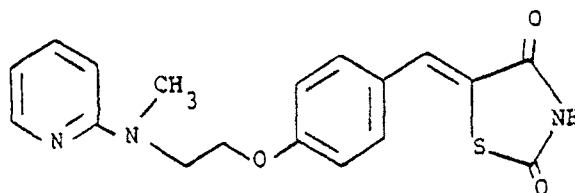
2.9-3.4 (2H, complex); 3.1 (3H, s); 3.9 (2H, t); 4.15 (2H, t); 4.8 (1H, complex); 6.5-6.85 (2H, complex); 6.8 (2H, d); 7.2 (2H, d); 7.5 (1H, complex); 8.1 (1H, d); 12.05 (1H, broad s, exchanges with D₂O).

EXAMPLE 31

75 28

5-(4-[2-(N-Methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzylidene)-2,4-thiazolidinedione

5



10

The title compound (m.p. 177-90° C) was obtained from 4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzaldehyde (3.2g) and 2,4-thiazolidinedione (1.1g) by a similar procedure to that described in Example 4.

15

¹H NMR δ (DMSO-D₂O)

3.1 (3H, s); 3.9 (2H, t); 4.2 (2H, t); 6.4-7.5 (7H, complex); 7.7 (1H, s); 8.1 (1H, d)

20 DEMONSTRATION OF EFFICACY OF COMPOUNDSObese Mice, Oral Glucose Tolerance Test.

25 C57b1/6 obese (ob/ob) mice were fed on powdered oxoid diet. After at least one week, the mice continued on a powdered oxoid diet or were fed powdered oxoid diet containing the test compound. After 8 days on the supplemented diet all of the mice were fasted for 5 hours prior to receiving an oral load of glucose (3 g/kg). Blood samples for glucose analysis were taken 0, 45, 90 and 135 minutes after glucose administration and the results appear below as the percentage reduction in area under the blood glucose curve where test compound treated groups are compared with the control groups. 7 mice were used for each treatment.

35

40

45

50

55

EXAMPLE NO:	LEVEL IN DIET (μmol kg ⁻¹ of DIET)	%REDUCTION IN AREA UNDER BLOOD GLUCOSE CURVE
1	100	51
2	300	30
3	10	39
4	300	30
5	100	40
7	50	47
9	100	58
11	100	34
13	100	37
15	100	39
17	100	34
19	30	22
21	30	33
24	30	15
25	30	19
27	300	56
29	300	32

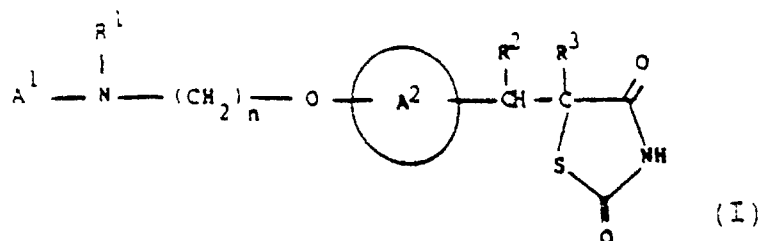
76 71

Toxicology

No toxicological effects were indicated for any of the compounds of the invention in any of the abovementioned tests.

Claims

1. A compound of formula (I):



or a tautomeric form thereof and/or a pharmaceutically acceptable salt thereof and/or a pharmaceutically acceptable solvate thereof, characterised in that:

A¹ represents a substituted or unsubstituted aromatic heterocyclyl group;

R¹ represents a hydrogen atom, an alkyl group, an acyl group, an aralkyl group, wherein the aryl moiety may be substituted or unsubstituted, or a substituted or unsubstituted aryl group;

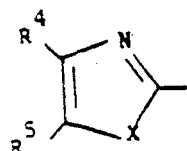
R² and R³ each represent hydrogen, or R² and R³ together represent a bond;

A² represents a benzene ring having in total up to five substituents; and

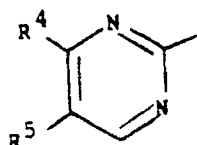
n represents an integer in the range of from 2 to 6.

2. A compound according to claim 1, wherein A¹ represents a substituted or unsubstituted, single or fused ring aromatic heterocyclyl group comprising up to 4 hetero atoms in the ring selected from oxygen, sulphur or nitrogen.

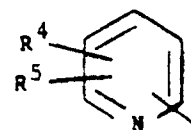
3. A compound according to claim 1 or claim 2, wherein A¹ represents a moiety of formula (a), (b) or (c):



(a)



(b)



(c)

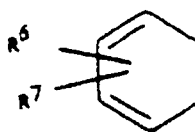
wherein:

R⁴ and R⁵ each independently represents a hydrogen atom, an alkyl group or a substituted or unsubstituted aryl group or when R⁴ and R⁵ are each attached to a carbon atom, then R⁴ and R⁵ together with the carbon atoms to which they are attached form a benzene ring wherein each carbon atom represented by R⁴ and R⁵ together may be substituted or unsubstituted; and in the moiety of formula (a)

X represents oxygen or sulphur.

4. A compound according to claim 3, wherein R⁴ and R⁵ each independently represent hydrogen, alkyl or a substituted or unsubstituted phenyl group.

5. A compound according to claim 3, wherein R⁴ and R⁵ together represent a moiety of formula (d):



(d)

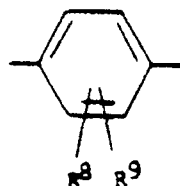
77 72

wherein R^6 and R^7 each independently represent hydrogen, halogen, substituted or unsubstituted alkyl or alkoxy.

6. A compound according to claim 5, wherein R^6 and R^7 both represent hydrogen.

7. A compound according to any one of claims 1 to 6, wherein A^2 represents a moiety of formula (e):

5



10

(e)

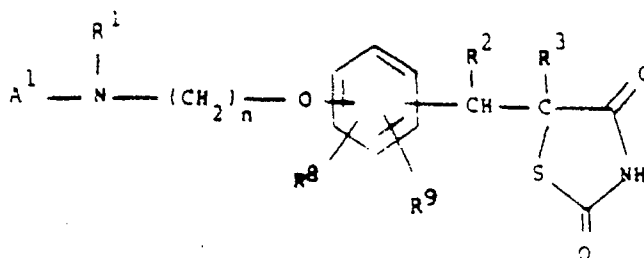
wherein R^8 and R^9 each independently represent hydrogen, halogen, substituted or unsubstituted alkyl or alkoxy.

15

8. A compound according to claim 7, wherein R^8 and R^9 each represent hydrogen.

9. A compound according to claim 1, of formula (II):

20



25

(II)

30 or a tautomeric form thereof and/or a pharmaceutically acceptable salt thereof and/or a pharmaceutically acceptable solvate thereof, wherein A^1 , R^1 , R^2 , R^3 and n are as defined in relation to formula (I) in claim 1 and R^8 and R^9 are as defined in relation to formula (e) in claim 7.

10. A compound according to any one of claims 1 to 9, wherein n represents an integer 2 or 3.

11. A compound according to any one of claims 1 to 10, wherein R^1 represents a methyl group.

35

12. A compound according to claim 1, selected from the list consisting of:

5-(4-[2-(N-methyl-N-(2-benzothiazolyl)amino)ethoxy]benzyl)-2,4-thiazolidinedione;

5-(4-[2-(N-methyl-N-(2-benzothiazolyl)amino)ethoxy]benzylidene)-2,4-thiazolidinedione;

5-(4-[2-(N-methyl-N-(2-benzoxazolyl)amino)ethoxy]benzyl)-2,4-thiazolidinedione;

5-(4-[2-(N-methyl-N-(2-benzoxazolyl)amino)ethoxy]benzylidene)-2,4-thiazolidinedione;

40

5-(4-[2-(N-methyl-N-(2-pyrimidinyl)amino)ethoxy]benzyl)-2,4-thiazolidinedione;

5-(4-[2-(N-methyl-N-(2-pyrimidinyl)amino)ethoxy]benzylidene)-2,4-thiazolidinedione;

5-(4-[2-(N-methyl-N-[2-(4,5-dimethylthiazolyl)]amino)ethoxy]benzyl)-2,4-thiazolidinedione;

5-(4-[2-(N-methyl-N-[2-(4,5-dimethylthiazolyl)]amino)ethoxy]benzylidene)-2,4-thiazolidinedione;

5-(4-[2-(N-methyl-N-(2-thiazolyl)amino)ethoxy]benzyl)-2,4-thiazolidinedione;

45

5-(4-[2-(N-methyl-N-(2-thiazolyl)amino)ethoxy]benzylidene)-2,4-thiazolidinedione;

5-(4-[2-(N-methyl-N-(2-(4-phenylthiazolyl)]amino)ethoxy]benzyl)-2,4-thiazolidinedione;

5-(4-[2-(N-methyl-N-(2-(4-phenylthiazolyl)]amino)ethoxy]benzylidene)-2,4-thiazolidinedione;

5-(4-[2-(N-methyl-N-[2-(4-phenyl-5-methylthiazolyl)]amino)ethoxy]benzyl)-2,4-thiazolidinedione;

5-(4-[2-(N-methyl-N-[2-(4-phenyl-5-methylthiazolyl)]amino)ethoxy]benzylidene)-2,4-thiazolidinedione;

50

5-(4-[2-(N-methyl-N-[2-(4-methyl-5-phenylthiazolyl)]amino)ethoxy]benzyl)-2,4-thiazolidinedione;

5-(4-[2-(N-methyl-N-[2-(4-methyl-5-phenylthiazolyl)]amino)ethoxy]benzylidene)-2,4-thiazolidinedione;

5-(4-[2-(N-methyl-N-[2-(4-methylthiazolyl)]amino)ethoxy]benzyl)-2,4-thiazolidinedione;

5-(4-[2-(N-methyl-N-[2-(4-methylthiazolyl)]amino)ethoxy]benzylidene)-2,4-thiazolidinedione;

5-(4-[2-(N-methyl-N-[2-(5-phenyloxazolyl)]amino)ethoxy]benzyl)-2,4-thiazolidinedione;

55

5-(4-[2-(N-methyl-N-[2-(5-phenyloxazolyl)]amino)ethoxy]benzylidene)-2,4-thiazolidinedione;

5-(4-[2-(N-methyl-N-[2-(4,5-dimethyloxazolyl)]amino)ethoxy]benzyl)-2,4-thiazolidinedione;

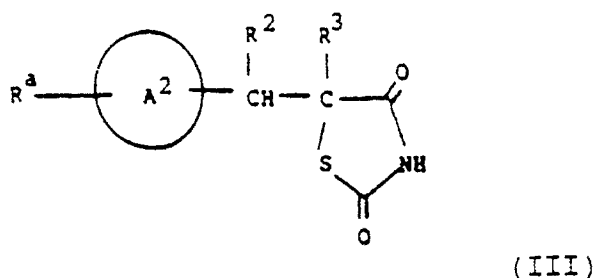
5-(4-[2-(N-methyl-N-[2-(4,5-dimethyloxazolyl)]amino)ethoxy]benzylidene)-2,4-thiazolidinedione;

5-(4-[2-(N-methyl-N-(2-pyrimidinyl)amino)ethoxy]benzyl)-2,4-thiazolidinedione;

5-[4-(2-(2-pyrimidinylamino)ethoxy)benzylidene]-2,4-thiazolidinedione;
 5-[4-[2-(N-ccetyl-N-(2-pyrimidinyl)amino)ethoxy]benzyl)-2,4-thiazolidinedione;
 5-[4-(2-(N-(2-benzothiazolyl)-N-benzylamino)ethoxy)benzylidene]-2,4-thiazolidinedione;
 5-[4-(2-(N-(2-benzothiazolyl)-N-benzylamino)ethoxy)benzyl)-2,4-thiazolidinedione;
 5-[4-[3-(N-methyl-N-(2-benzoxazolyl)amino)propoxy]benzyl)-2,4-thiazolidinedione;
 5-[4-[3-(N-methyl-N-(2-benzoxazolyl)amino)propoxy]benzylidene]-2,4-thiazolidinedione;
 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl)-2,4-thiazolidinedione; and
 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzylidene]-2,4-thiazolidinedione; or a tautomeric form thereof
 and/or a pharmaceutically acceptable salt thereof and/or a pharmaceutically acceptable solvate thereof.

13. A process for the preparation of a compound of formula (I), or a tautomeric form thereof and/or a pharmaceutically acceptable salt thereof and/or a pharmaceutically acceptable solvate thereof, characterised in that the process comprises either:

(a) reacting a compound of formula (III):

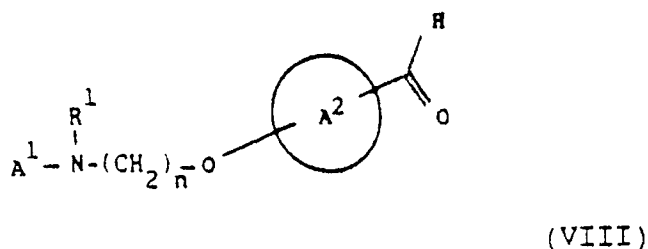


wherein R^2 , R^3 and A^2 are as defined in relation to formula (I), and R^a is a moiety convertible to a moiety of formula (f):



wherein R^1 , A^1 , and n are as defined in relation to formula (I), with an appropriate reagent capable of converting R^a to the said moiety (f); or

(b) reacting a compound of formula (VIII):



wherein R^1 , A^1 , A^2 , and n are as defined in relation to formula (I) with 2,4-thiazolidinedione; and thereafter, if required, carrying out one or more of the following optional steps:

- (i) converting a compound of formula (I) to a further compound of formula (I);
- (ii) preparing a pharmaceutically acceptable salt of the compound of formula (I) and/or a pharmaceutically acceptable solvate thereof.

14. A pharmaceutical composition comprising a compound of formula (I) according to claim 1, or a tautomeric form thereof or a pharmaceutically acceptable salt thereof or pharmaceutically acceptable solvate thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier therefor.

79 74

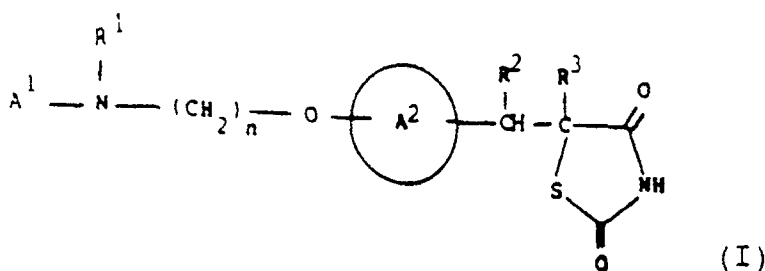
15. A compound of formula (I) according to claim 1, or a tautomeric form thereof and/or a pharmaceutically acceptable salt thereof and/or a pharmaceutically acceptable solvate thereof, for use as an active therapeutic substance.

16. A compound of formula (I) according to claim 1, or a tautomeric form thereof and/or a pharmaceutically acceptable salt thereof and/or a pharmaceutically acceptable solvate thereof, for use in the treatment of and/or prophylaxis of hyperglycaemia and/or hyperlipidaemia.

17. The use of a compound of formula (I) according to claim 1, or a tautomeric form thereof and/or a pharmaceutically acceptable salt thereof and/or a pharmaceutically acceptable solvate thereof, for the manufacture of a medicament for the treatment and/or prophylaxis of hyperglycaemia and/or hyperlipidaemia.

Claims for the following Contracting State: ES

1. A process for preparing a compound of formula (I):



or a tautomeric form thereof and/or a pharmaceutically acceptable salt thereof and/or a pharmaceutically acceptable solvate thereof, wherein:

A¹ represents a substituted or unsubstituted aromatic heterocyclyl group;

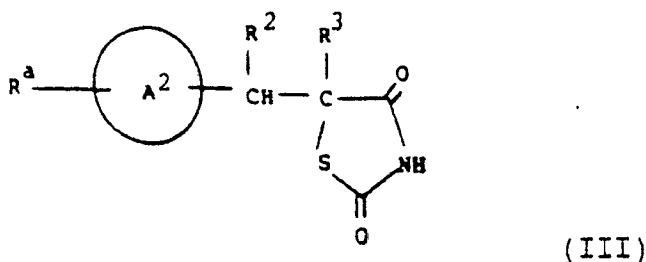
R¹ represents a hydrogen atom, an alkyl group, an acyl group, an aralkyl group, wherein the aryl moiety may be substituted or unsubstituted, or a substituted or unsubstituted aryl group;

R² and R³ each represent hydrogen, or R² and R³ together represent a bond;

A² represents a benzene ring having in total up to five substituents; and

n represents an integer in the range of from 2 to 6; characterised in that the process comprises either:

(a) reacting a compound of formula (III):



wherein R², R³ and A² are as defined in relation to formula (I), and R^a is a moiety convertible to a moiety of formula (f):



wherein R¹, A¹, and n are as defined in relation to formula (I), with an appropriate reagent capable of converting R^a to the said moiety (f); or

PCT

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION
International Bureau

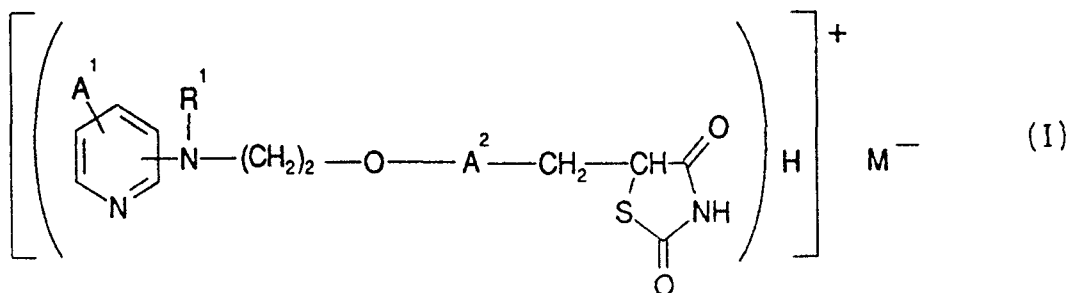


80

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification ⁵ : C07D 417/12, A61K 31/425 A61K 31/44	A1	(11) International Publication Number: WO 94/05659 (43) International Publication Date: 17 March 1994 (17.03.94)
(21) International Application Number: PCT/GB93/01853 (22) International Filing Date: 1 September 1993 (01.09.93) (30) Priority data: 9218830.9 5 September 1992 (05.09.92) GB (71) Applicant (for all designated States except US): SMITH-KLINE BEECHAM PLC [GB/GB]; New Horizons Court, Brentford, Middlesex TW8 9EP (GB). (72) Inventors; and (75) Inventors/Applicants (for US only) : POOL, Colin, Ripley [GB/GB]; ROMAN, Robin, Sherwood [US/GB]; Smith-Kline Beecham Pharmaceuticals, Great Burgh, Yew Tree Bottom Road, Epsom, Surrey KT18 5XQ (GB). BRIGHWELL, Malcolm, David [GB/GB]; SmithKline Beecham Pharmaceuticals, Coldharbour Road, The Pinnacles, Harlow, Essex CM19 5AD (GB). TREMPER, Alan, William [US/GB]; SmithKline Beecham Pharmaceuticals, Old Powder Mills, Near Leigh, Tonbridge, Kent TN11 9AN (GB).		(74) Agent: RUTTER, Keith; SmithKline Beecham, Corporate Intellectual Property, Great Burgh, Yew Tree Bottom Road, Epsom, Surrey KT18 5XQ (GB). (81) Designated States: AT, AU, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CZ, DE, DK, ES, FI, GB, HU, JP, KP, KR, KZ, LK, LU, MG, MN, MW, NL, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SK, UA, US, VN, European patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Published With international search report.

(54) Title: SUBSTITUTED THIAZOLIDINEDIONE DERIVATIVES



(57) Abstract

A compound of formula (I) or a tautomeric form thereof and/or a pharmaceutically acceptable solvate thereof, wherein: R¹ represents a hydrogen atom, an alkyl group, an acyl group, an aralkyl group, wherein the aryl moiety may be substituted or unsubstituted, or a substituted or unsubstituted aryl group; A¹ represents hydrogen or 1 to 4 optional substituents selected from the group consisting of: alkyl, alkoxyl, aryl and halogen or A¹ represents two substituents on adjacent carbon atoms.