

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

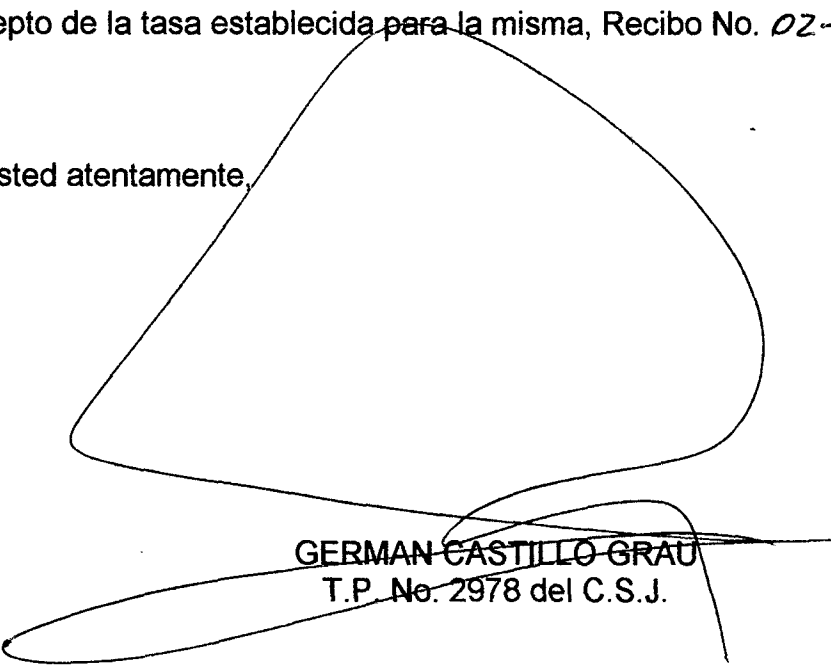
SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00028932 00000004 Folios: 2
Fecha (AMD): 2002-07-31 16:14:21
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 538 PETICION
Dependencia: 2028 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Re: Expediente No. 00 28.932
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 de 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. 02-50.291-

De Usted atentamente,


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



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 02 - 50.291
FECHA : JULIO 31 DE 2002

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00028932 00000004 Folios: 2
Fecha (ASD): 2002-07-31 16:14:21
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 538 PETICION
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

***** 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	00005-01-01	SOLICITUDES	85 EXAMEN DE PATENTABILIDAD DE INVEN
			318,000.00
		TOTAL :	\$ 318,000.00

SON: 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

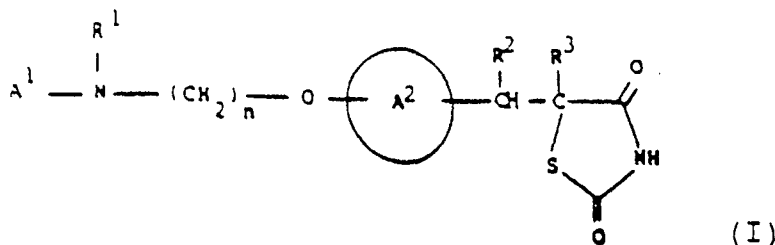
(71) Applicant: **BEECHAM GROUP PLC**
Beecham House Great West Road
Brentford Middlesex TW8 9BD(GB)

(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;

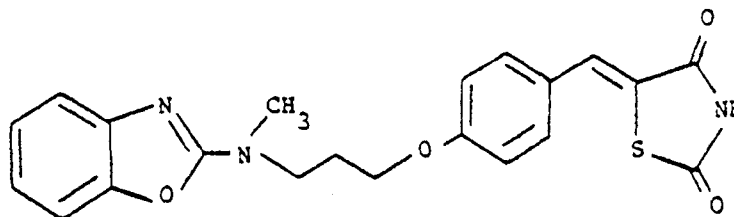
R¹ represents a hydrogen atom, an alkyl group, an acyl group, an aralkyl group, wherein the aryl moiety may be substituted or unsubstituted, or a substituted or unsubstituted aryl group;

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;

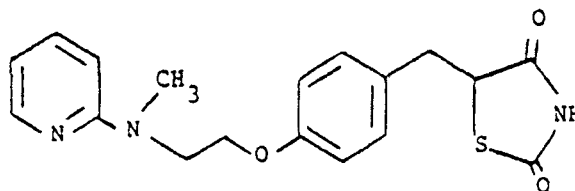
pharmaceutical compositions containing such compounds and the use of such compounds and composi-

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).

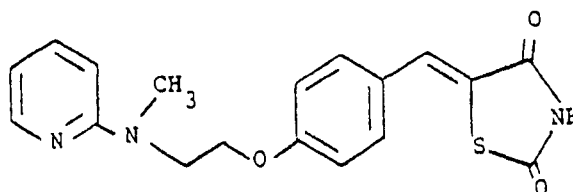
EXAMPLE 305-(4-[2-(N-Methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl)-2,4-thiazolidinedione

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

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

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.

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)

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

C57b1/6 obese (ob/ob) mice were fed on powdered oxid diet. After at least one week, the mice continued on a powdered oxid diet or were fed powdered oxid 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.

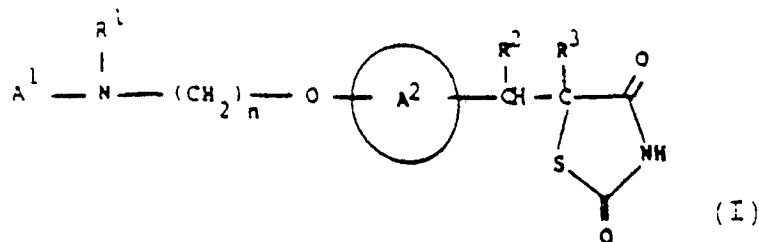
EXAMPLE NO:	LEVEL IN DIET (μmol kg ⁻¹ of DIET)	%REDUCTION IN AREA UNDER BLOOD GLUCOSE CURVE
1	100	51
2	300	30
3	10	39
4	300	30
5	100	40
7	50	47
9	100	58
11	100	34
13	100	37
15	100	39
17	100	34
19	30	22
21	30	33
24	30	15
25	30	19
27	300	56
29	300	32

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;

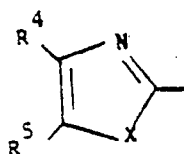
R² and R³ each represent hydrogen, or R² and R³ together represent a bond;

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

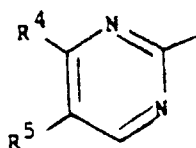
n represents an integer in the range of from 2 to 6.

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.

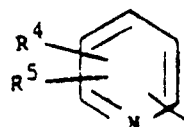
3. A compound according to claim 1 or claim 2, wherein A¹ represents a moiety of formula (a), (b) or (c):



(a)



(b)



(c)

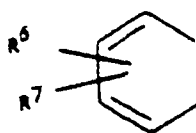
wherein:

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):

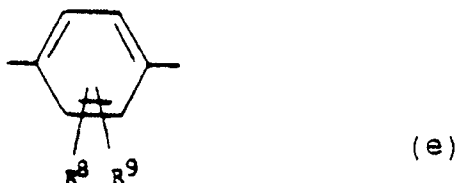


(d)

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.

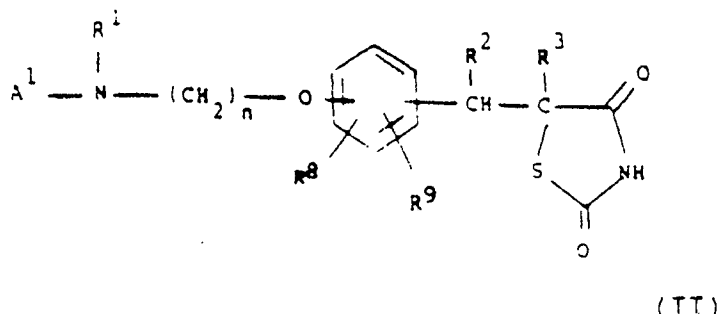
7. A compound according to any one of claims 1 to 6, wherein A^2 represents a moiety of formula (e):



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

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):



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.

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

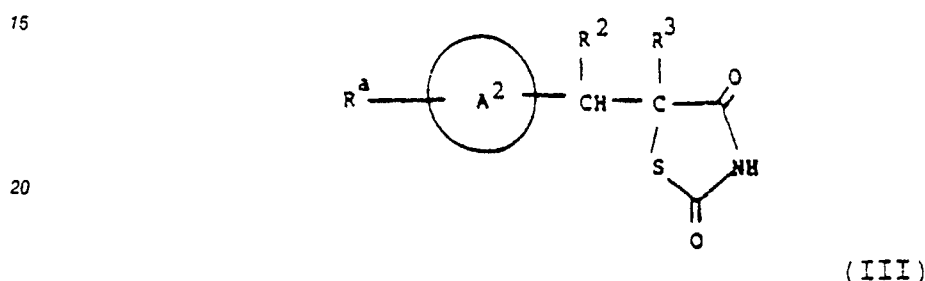
- 5-(4-[2-(N-methyl-N-(2-benzothiazolyl)amino)ethoxy]benzyl)-2,4-thiazolidinedione;
- 5-(4-[2-(N-methyl-N-(2-benzothiazolyl)amino)ethoxy]benzylidene)-2,4-thiazolidinedione;
- 5-(4-[2-(N-methyl-N-(2-benzoxazolyl)amino)ethoxy]benzyl)-2,4-thiazolidinedione;
- 5-(4-[2-(N-methyl-N-(2-benzoxazolyl)amino)ethoxy]benzylidene)-2,4-thiazolidinedione;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

81

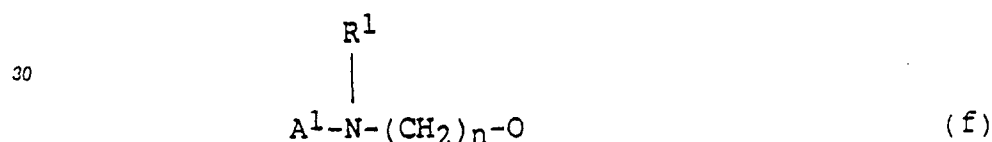
5-[4-(2-(2-pyrimidinylamino)ethoxy)benzylidene]-2,4-thiazolidinedione;
 5-(4-[2-(N-ccetyl-N-(2-pyrimidinyl)amino)ethoxy]benzyl)-2,4-thiazolidinedione;
 5-(4-(2-(N-(2-benzothiazolyl)-N-benzylamino)ethoxy)benzylidene)-2,4-thiazolidinedione;
 5-(4-(2-(N-(2-benzothiazolyl)-N-benzylamino)ethoxy)benzyl)-2,4-thiazolidinedione;
 5 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.

10 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):

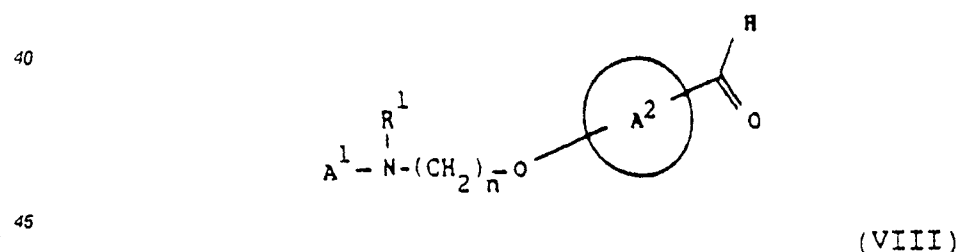


25 wherein R², R³ and A² are as defined in relation to formula (I), and R^a is a moiety convertible to a moiety of
 formula (f):



35 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

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



wherein R¹, A¹, A², 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:

50 (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.

55 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.

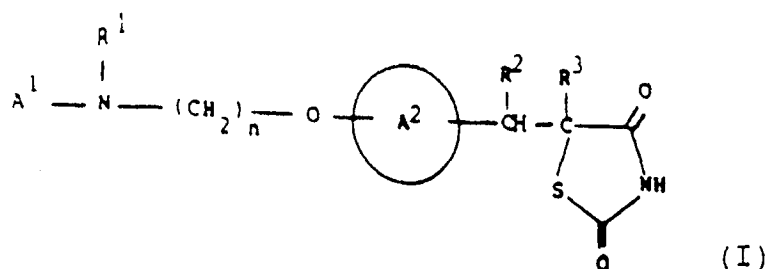
15. A compound of formula (I) according to claim 1, or a tautomeric form thereof and/or a pharmaceutically acceptable salt thereof and/or a pharmaceutically acceptable solvate thereof, for use as an active therapeutic substance.

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;

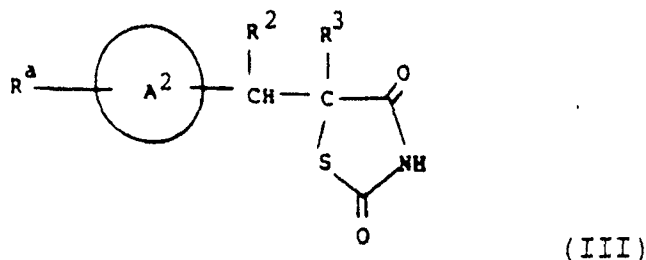
R² and R³ each represent hydrogen, or R² and R³ together represent a bond;

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

D2
86 83



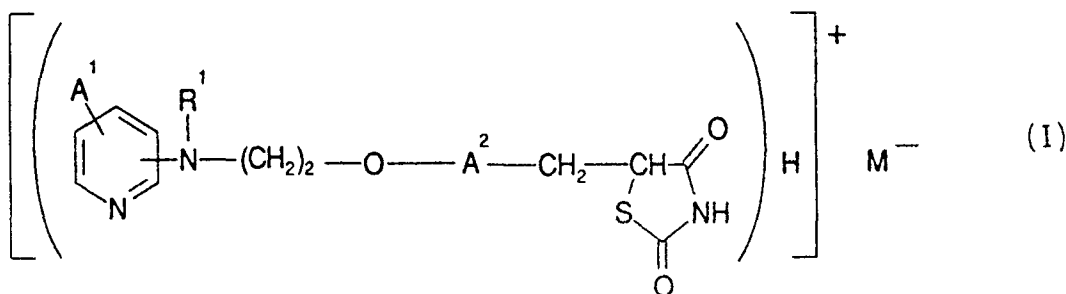
PCT

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION
International Bureau

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, alkoxy, aryl and halogen or A¹ represents two substituents on adjacent carbon atoms.

SUBSTITUTED THIAZOLIDINEDIONE DERIVATIVES

This invention relates to certain novel compounds, to a process for preparing
 5 such compounds, to pharmaceutical compositions containing such compounds and to
 the use of such compounds and compositions in medicine.

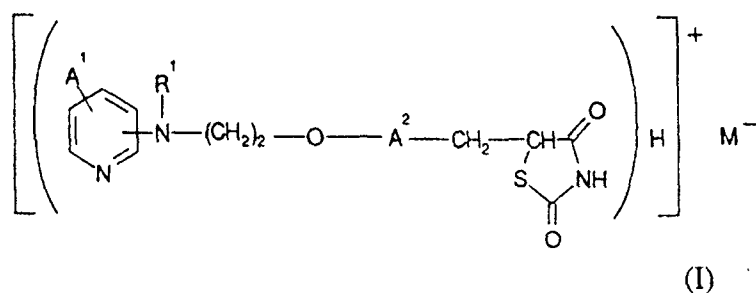
European Patent Application, Publication Number 0,306,228 relates to certain
 thiazolidinedione derivatives disclosed as having hypoglycaemic and hypolipidaemic
 activity.

10 It is now surprisingly indicated that a specific group of compounds from
 within formula (I) of EP-A-0,306,228 have improved selectivity of action and are
 therefore of particular use in the treatment of Type II diabetes. These compounds are
 also indicated to be of particular use for the treatment and/or prophylaxis of other
 diseases including hyperlipidaemia, hypertension and cardiovascular disease,
 15 especially atherosclerosis. In addition these compounds are considered to be useful
 for treating certain eating disorders, in particular the regulation of appetite and food
 intake in subjects suffering from disorders associated with under-eating, such as
 anorexia nervosa, and disorders associated with over-eating, such as obesity and
 anorexia bulimia.

20 These compounds show good aqueous stability and good stability in the solid
 form, certain of these compounds are indicated to be particularly stable. In addition
 these compounds are significantly more soluble in water than the corresponding free
 base.

The surprising and advantageous stability and aqueous solubility of these
 25 compounds provides for significant formulation and bulk handling advantages.

Accordingly, the present invention provides a compound of formula (I):



30

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

R^1 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; A^1 represents hydrogen or 1 to 4 optional substituents selected from the group consisting of: alkyl, alkoxy, aryl and halogen or A^1 represents two substituents on adjacent carbon atoms, which substituents together with the carbon atoms to which they are attached form a substituted or unsubstituted aryl group; A^2 represents a benzene ring having 1 to 3 optional substituents; and M^- represents a counter-ion.

Suitable counter-ions M^- include ions provided by pharmaceutically acceptable acids.

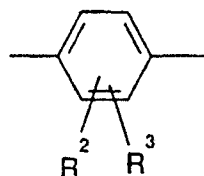
A suitable source of counter-ions M^- is provided by those pharmaceutically acceptable acids having a pK_a in the range of from 0.1 to 4.5 and especially in the range of from 1.75 to 2.5.

Favoured pharmaceutically acceptable acids include mineral acids, such as hydrobromic, hydrochloric and sulphuric acids, and organic acids, such as methanesulphonic, tartaric and maleic acids, especially tartaric and maleic acid.

A preferred counter-ion is the maleate ion $HOOC.CH=CH.COO^-$. Preferably, A^1 is hydrogen.

Suitable optional substituents for the moiety A^2 include up to three substituents selected from halogen, substituted or unsubstituted alkyl or alkoxy.

Favourably, A^2 represents a moiety of formula (e):



(e)

wherein R^2 and R^3 each independently represent hydrogen, halogen, substituted or unsubstituted alkyl or alkoxy.

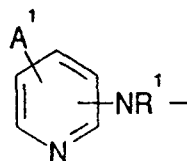
Suitably, R^2 and R^3 each independently represent hydrogen, halogen, alkyl or alkoxy.

Preferably, R^2 and R^3 each represent hydrogen.

Suitably, R^1 represents hydrogen, alkyl, acyl, especially acetyl, or benzyl.

Preferably, R^1 represents an alkyl group, for example a methyl group.

Preferably the moiety :



Where appropriate the isomeric forms of the compounds of formula (I) and the pharmaceutically acceptable salts thereof may be prepared as individual isomers using conventional chemical procedures.

The stability of the compounds of the invention may be determined using
5 conventional quantitative analytical methods: For example the stability of the compounds in the solid form may be determined by using accelerated stability tests such as differential scanning calorimetry (DSC), thermogravimetric analysis (TGA) and isothermal testing at elevated temperatures including conventional storage tests wherein the test compounds are stored under controlled conditions of temperature and
10 humidity over known periods of time. Quantitative analysis of the test compounds, against appropriate reference standards before, during and after the storage period allows the stability of the test compound to be determined.

As stated the compounds of the invention are significantly more soluble in water than the corresponding free base. Thus a convenient method for determining
15 the stability of the compounds of the invention in aqueous solution involves determining the degree of precipitation of the parent free base from an aqueous solution of the test compound at known conditions of temperature and over known periods of time. We have found that the compounds of formula (I) show good aqueous stability. In particular the compounds of formula (I) wherein M⁻ represents
20 maleate or tartrate are particularly stable in aqueous solution. Most surprisingly, the compounds of formula (I) wherein M⁻ represents a maleate ion, HOOC.CH=CH.COO⁻, were found to be particularly stable in aqueous solution.

The quantitative analysis of the test compounds in the above mentioned tests may be carried out using conventional methods, generally chromatographic methods
25 such as high pressure liquid chromatography.

As mentioned above the compounds of the invention are indicated as having useful therapeutic properties:

The present invention accordingly provides a compound of formula (I), and/or a pharmaceutically acceptable solvate thereof, for use as an active therapeutic
30 substance.

Thus the present invention provides a compound of formula (I), or a tautomeric form thereof and/or a pharmaceutically acceptable solvate thereof, for use in the treatment of and/or prophylaxis of hyperglycaemia.

In a further aspect the present invention also provides a compound of formula
35 (I), or a tautomeric form thereof and/or a pharmaceutically acceptable solvate thereof, for use in the treatment and/or prophylaxis of hyperlipidaemia.

As indicated hereinbefore the present invention also provides a compound of formula (I) or a tautomeric form thereof and/or a pharmaceutically acceptable solvate

Example 1**5-[4-[2-(N-Methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidine-2,4-dione,
maleic acid salt**

5-[4-[2-(N-Methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidine-2,4-dione (470g) and maleic acid (137g) were dissolved in ethanol (41.) at boiling. The hot solution was filtered via diatomaceous earth and was then allowed to cool slowly with gentle agitation. After leaving in a refrigerator at 0-5°C for several hours, the maleate salt was filtered off, washed with ethanol and dried in vacuo at 50° to give 446g (73%) of product, m.p. 120-121°C.

¹H NMR δ (d₆-DMSO): 3.0-3.35 (2H, complex); 3.10 (3H, s); 3.95 (2H, t); 4.15 (2H, t); 4.85 (1H, complex); 6.20 (2H, s); 6.65 (1H, t); 6.85 (3H, complex); 7.15 (2H, d) 7.65 (1H, t); 8.05 (1H, complex); 11.85-12.1 (1H, broad, exchanges with D₂O).

A very broad signal was observed in the range 2-5ppm which is thought to be due to residual water from the solvent and the exchangeable carboxylic acid protons.

Example 2

20

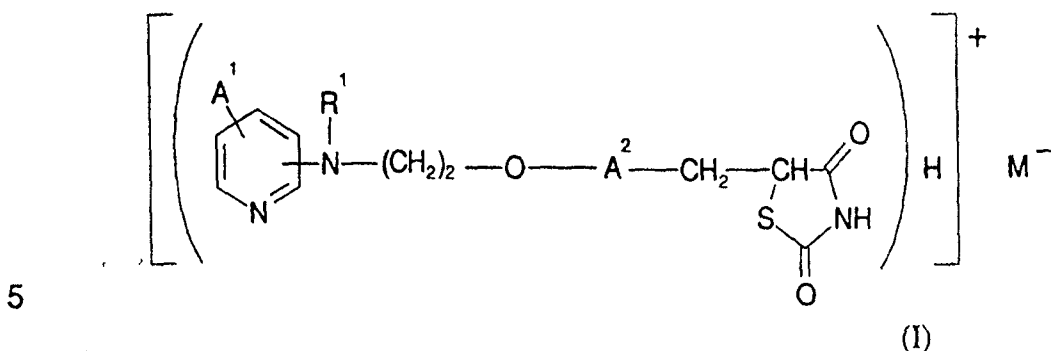
**5-[4-[2-(N-Methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidine-2,4-dione,
maleic acid salt**

5-[4-[2-(N-Methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidine-2,4-dione, maleic acid salt (294.6g, 0.825M) and maleic acid (95.8g 0.825m) were stirred in refluxing ethanol (2.7l) until all the solid had dissolved. Decolourising charcoal was added and the hot solution filtered through celite, allowed to cool to room temperature with stirring. After cooling in a refrigerator at 0-5°C for several hours, the title compound was filtered, collected and dried at 50°C under vacuum overnight to give 364.1g (87%) of product, m.p. 119 - 119.5°C.

The ¹H NMR spectra was as for Example 1.

Claims

1. A compound of formula (I):



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

10

R^1 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;

15 A^1 represents hydrogen or 1 to 4 optional substituents selected from the group consisting of: alkyl, alkoxy, aryl and halogen or A^1 represents two substituents on adjacent carbon atoms, which substituents together with the carbon atoms to which they are attached form a substituted or unsubstituted aryl group;

A^2 represents a benzene ring having 1 to 3 optional substituents; and

M^- represents a counter-ion.

20

2. A compound according to claim 1, wherein M^- is provided by a pharmaceutically acceptable acid having a pK_a in the range of from 0.1 to 4.5.

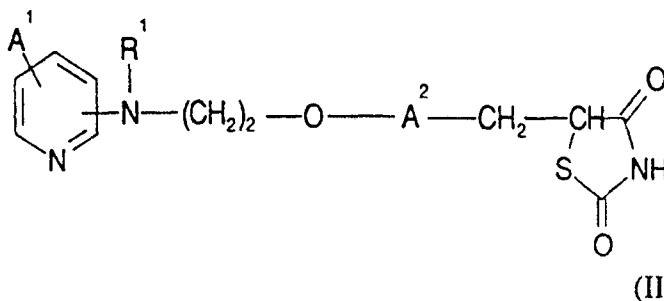
- 25 3. A compound according to claim 1 or claim 2, wherein M^- is provided by a pharmaceutically acceptable acid having a pK_a in the range of from 1.75 to 2.5.

4. A compound according to any one of claims 1 to 3, wherein M^- is the maleate ion $HOOC.CH=CH.COO^-$.

- 30 5. A compound according to claim 1, being 5-[4-[2-(N-methyl)-N-(2-pyridyl)amino]ethoxy]benzyl]thiazolidine-2,4-dione, maleic acid salt

6. A process for the preparation of a compound of formula (I)

form thereof, and/or a pharmaceutically acceptable solvate thereof, which process comprises reacting a compound of formula (II):



5

wherein R^1 , A^1 and A^2 are as defined in relation to formula (I), with a source of counter-ion M^- ; and thereafter if required preparing a pharmaceutically acceptable solvate thereof.

10

7. A process according to claim 6, wherein the source of counter-ion M^- includes pharmaceutically acceptable acids having a pK_a in the range of from 1.5 to 4.5 or from 1.75 to 2.5.

15

8. A process according to claim 6, wherein the source of a counter-ion M^- is maleic acid.

20

9. A pharmaceutical composition comprising a compound of formula (I), or a tautomeric form thereof, or a pharmaceutically acceptable solvate thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier therefor.

25

10. A compound of formula (I), or a tautomeric form thereof, or a pharmaceutically acceptable solvate thereof, for use as an active therapeutic substance.

30

11. A compound of formula (I), or a tautomeric form thereof and/or a pharmaceutically acceptable solvate thereof, for use in the treatment of and/or prophylaxis of hyperglycaemia, hyperlipidaemia, hypertension, cardiovascular disease and certain eating disorders.

12. A method for the treatment and/or prophylaxis of hyperglycaemia, hyperlipidaemia, hypertension, cardiovascular disease and certain eating disorders in a human or non-human mammal which comprises administering an effective, non-toxic, amount of a compound of formula (I), or a tautomeric form thereof and/or

- 11 -

a pharmaceutically acceptable solvate thereof to a human or non-human mammal in need thereof.

13. The use of a compound of formula (I), or a tautomeric form thereof and/or a
5 pharmaceutically acceptable solvate thereof, for the manufacture of a medicament for the treatment and/or prophylaxis of hyperglycaemia, hyperlipidaemia, hypertension, cardiovascular disease and certain eating disorders.

PCT

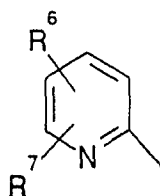
WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION
International Bureau



D3
94 91

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

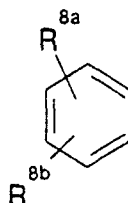
(51) International Patent Classification ⁶ : A61K 31/00, 31/425, 31/44		A1	(11) International Publication Number: WO 95/21608
			(43) International Publication Date: 17 August 1995 (17.08.95)
(21) International Application Number: PCT/EP95/00441			(81) Designated States: AM, AT, AU, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LT, LU, LV, MD, MG, MN, MW, MX, NL, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SI, SK, TJ, TT, UA, US, UZ, 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), ARIPO patent (KE, MW, SD, SZ).
(22) International Filing Date: 7 February 1995 (07.02.95)			
(30) Priority Data: 9402624.2 10 February 1994 (10.02.94) GB 9410214.2 21 May 1994 (21.05.94) GB 9426019.7 22 December 1994 (22.12.94) GB			
(71) Applicant (for all designated States except US): SMITHKLINE BEECHAM PLC [GB/GB]; New Horizons Court, Brentford, Middlesex TW8 9EP (GB).			
(72) Inventor; and (75) Inventor/Applicant (for US only): BUCKINGHAM, Robin, Edwin [GB/GB]; SmithKline Beecham Pharmaceuticals, The Frythe, Welwyn, Hertfordshire AL6 9AR (GB).			
(74) Agent: RUTTER, Keith; SmithKline Beecham, Corporate Intellectual Property, SB House, Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9BD (GB).			Published <i>With international search report. Before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of the receipt of amendments.</i>
(54) Title: USE OF INSULIN SENSITISERS FOR TREATING RENAL DISEASES			
(57) Abstract A method for the treatment and/or prophylaxis of renal diseases including diabetic nephropathy, glomerulonephritis, glomerular sclerosis, nephrotic syndrome, hypertensive nephrosclerosis and end stage renal disease, and microalbuminuria which method comprises the administration of an effective, non-toxic amount of an insulin sensitiser to a human or non-human mammal in need thereof.			



(c')

wherein R⁶ and R⁷ are as defined in relation to formula (c).

- 5 In one favoured aspect R⁶ and R⁷ together represent a moiety of formula (d):



(d)

10

wherein R^{8a} and R^{8b} each independently represent hydrogen, halogen, substituted or unsubstituted alkyl or alkoxy.

- Suitably, R^{8a} and R^{8b} each independently represent hydrogen, halogen, alkyl or alkoxy. Favourably, R^{8a} represents hydrogen. Favourably, R^{8b} represents hydrogen. Preferably, R^{8a} and R^{8b} both represent hydrogen.

- 15 In a further favoured aspect R⁶ and R⁷ each independently represent hydrogen, alkyl or a substituted or unsubstituted phenyl group and more favourably, R⁶ and R⁷ each independently represent hydrogen, alkyl or phenyl.

- Preferably, for the moiety of formula (a), R⁶ and R⁷ together represent the moiety of formula (d).

- 20 Preferably, for the moieties of formula (b), (c) or (c'), R⁶ and R⁷ both represent hydrogen.

- It will be appreciated that the five substituents of A² include three optional substituents. Suitable optional substituents for the moiety A² include halogen, substituted or unsubstituted alkyl or alkoxy.

- 25 Further suitable, favoured and preferred values for variables A², R¹, R², R³ and n are as defined in EP 0306228 and WO94/05659.

A preferred compound of formula (I) is 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidine-2,4-dione or a tautomeric form thereof

96 93
2
and/or a pharmaceutically acceptable salt thereof, especially a maleic acid salt thereof, and/or a pharmaceutically acceptable solvate thereof.

As indicated above, a compound of formula (I) may exist in one of several tautomeric forms, all of which are encompassed in the method of the present invention. It will be appreciated that the present invention encompasses the administration of all of the isomeric forms of the compounds of formula (I) and the pharmaceutically acceptable salts thereof, including any stereoisomeric forms thereof, whether as individual isomers or as mixtures of isomers.

Suitable substituents for any heterocyclyl group of the compounds of formula (I) include up to 4 substituents selected from the group consisting of: alkyl, alkoxy, aryl and halogen or any two substituents on adjacent carbon atoms, together with the carbon atoms to which they are attached, may form an aryl group, preferably a benzene ring, and wherein the carbon atoms of the aryl group represented by the said two substituents may themselves be substituted or unsubstituted.

The suitable, favoured and preferred thiazolidinedione insulin sensitisers disclosed in European Patent Applications, Publication Numbers: 0306228, 0008203, 0139421, 0032128, 0428312, 0489663, 0155845, 0257781, 0208420, 0177353, 0319189, 0332331, 0332332, 0528734, 0508740; International Patent Application, Publication Numbers 92/18501, 93/02079, 93/22445 and United States Patent Number 5104888 are those compounds defined as suitable, favoured and preferred in the respective patent publications.

The suitable, favoured and preferred acyclic insulin sensitisers disclosed in International Patent Applications, Publication Numbers WO91/19702, WO92/03425, WO93/21166 and WO94/01420 and United States Patent Number 5232945 are those compounds defined as suitable, favoured and preferred in the respective patent publications.

Other suitable, favoured and preferred insulin sensitisers are the suitable, favoured and preferred compounds disclosed in European Patent Application, Publication Number 0533933, International Patent Application, Publication Number WO 93/02079, Japanese Patent Application Publication Number 05271204 and United States Patent Number 5264451.

Also specifically included in the method of the invention are the specific examples disclosed in the above mentioned patent applications.

When used herein the term 'insulin sensitiser' relates to compounds which

increase the biological response to insulin. In addition, based upon the observed effects in appropriate test animals such as Zucker fatty (fa/fa) rats, insulin sensitisers are indicated to lower elevated fasting plasma insulin concentrations and improve glycaemic control.

- 5 When used herein the term 'aryl' includes phenyl and naphthyl optionally substituted with up to five, preferably up to three, groups selected from halogen, alkyl, phenyl, alkoxy, haloalkyl, hydroxy, amino, nitro, carboxy, alkoxycarbonyl, alkoxycarbonylalkyl, alkylcarbonyloxy, or alkylcarbonyl groups.

- 10 When used herein the term 'halogen' refers to fluorine, chlorine, bromine and iodine; preferably chlorine.

When used herein the terms 'alkyl' and 'alkoxy' relate to groups having straight or branched carbon chains, containing up to 12 carbon atoms.

When used herein the term 'acyl' includes alkylcarbonyl groups.

- 15 Suitable alkyl groups are C₁₋₁₂ alkyl groups, especially C₁₋₆ alkyl groups e.g. methyl, ethyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, isobutyl or tert-butyl groups.

Suitable substituents for any alkyl group include those indicated above in relation to the term "aryl".

Suitable pharmaceutically acceptable salts include salts of carboxy groups and acid addition salts.

- 20 Suitable pharmaceutically acceptable salts of carboxy groups include metal salts, such as for example aluminium, alkali metal salts such as lithium, sodium or potassium, alkaline earth metal salts such as calcium or magnesium and ammonium or substituted ammonium salts, for example those with lower alkylamines such as triethylamine, hydroxy alkylamines such as
25 2-hydroxyethylamine, bis-(2-hydroxyethyl)-amine or tri-(2-hydroxyethyl)-amine, cycloalkylamines such as bicyclohexylamine, or with procaine, dibenzylpiperidine, N-benzyl-b-phenethylamine, dehydroabietylamine, N,N'-bisdehydroabietylamine, glucamine, N-methylglucamine or bases of the pyridine type such as pyridine, collidine, quinine or quinoline.

- 30 Suitable acid addition salts include pharmaceutically acceptable inorganic salts such as the sulphate, nitrate, phosphate, borate, hydrochloride and hydrobromide and pharmaceutically acceptable organic acid addition salts such as acetate, tartrate, maleate, citrate, succinate, benzoate, ascorbate, methane-sulphonate, a-keto glutarate and a-glycerophosphate, especially the maleate salt.

- 35 Suitable pharmaceutically acceptable solvents include hydrates.

98 95

- 15

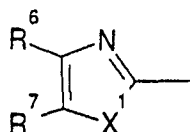


A¹ represents a substituted or unsubstituted aromatic heterocyclyl group;
 25 R¹ represents a hydrogen atom, an alkyl group, an acyl group, an aralkyl group,
 wherein the aryl moiety may be substituted or unsubstituted, or a substituted or
 unsubstituted aryl group;
 R² and R³ each represent hydrogen, or R² and R³ together represent a bond;
 A² represents a benzene ring having in total up to five substituents; and
 30 n represents an integer in the range of from 2 to 6; to a human or non-human

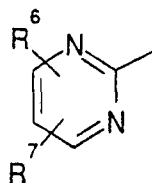
mammal in need thereof.

5. A method according to claim 4, wherein in the compound of formula (I) A¹ represents a moiety of formula (a), (b) or (c):

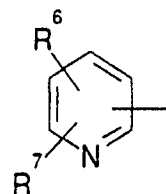
5



(a)



(b)

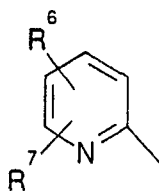


(c)

wherein:

10 R⁶ and R⁷ each independently represents a hydrogen or halogen atom, an alkyl or alkoxy group or a substituted or unsubstituted aryl group or when R⁶ and R⁷ are each attached to adjacent carbon atoms, then R⁶ and R⁷ together with the carbon atoms to which they are attached form a benzene ring wherein each carbon atom represented by R⁶ and R⁷ together is substituted or unsubstituted; and in the moiety of formula (a) X¹ represents oxygen or sulphur.

15 6. A method according to claim 5, wherein in the compound of formula (I) A¹ represents a moiety of the above defined formula (c).



(c')

20 wherein R⁶ and R⁷ are as defined in claim 5.

7. A method according to claim 1, wherein the insulin sensitiser is 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidine-2,4-dione or a tautomeric form thereof and/or a pharmaceutically acceptable salt thereof and/or a
25 pharmaceutically acceptable solvate thereof.

8. A method according to claim 7, wherein the insulin sensitiser is a maleic

100-97

acid salt of 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidine-2,4-dione or a tautomeric form thereof and/or a pharmaceutically acceptable solvate thereof.

- 5 9. The use of an insulin sensitiser for the manufacture of a medicament for the treatment and/or prophylaxis of renal diseases including diabetic nephropathy, glomerulonephritis, glomerular sclerosis, nephrotic syndrome, hypertensive nephrosclerosis and end stage renal disease and microalbuminuria.
- 10 10. A pharmaceutical composition for the treatment and/or prophylaxis of renal diseases including diabetic nephropathy, glomerulonephritis, glomerular sclerosis, nephrotic syndrome, hypertensive nephrosclerosis and end stage renal disease and microalbuminuria which composition comprises an insulin sensitiser and a pharmaceutically acceptable carrier therefor.

15

Cinética de la formación de partículas. Cuando la disolución de un compuesto en agua se sobrepasa, la solución se hace sobresaturada y el compuesto puede precipitar o cristalizar. La velocidad de precipitación, el tamaño de las partículas (coloidales o gruesas) y la uniformidad en el tamaño de las partículas o la distribución de éstas (distribución estrecha y partículas casi monodispersas u homodispersas, o una distribución amplia y partículas polidispersas o heterodispersas) dependen de dos procesos sucesivos y prácticamente independientes, la nucleación y el crecimiento de los núcleos.

Cuando una solución de una sal o de sacarosa se superenfria, o cuando una reacción química produce una sal en una concentración que excede a su producto de disolución, la separación del exceso de sólido de la solución sobresaturada dista mucho de ser instantánea. Los grupos de iones o moléculas denominados núcleos deben sobrepasar un tamaño crítico antes de que se hagan estables y capaces de crecer formando cristales de tamaño coloidal. Estas partículas embrionarias tienen una superficie mucho mayor para un peso dado de material que los cristales grandes y estables, lo que da como resultado energía libre de superficie y solubilidad mayores.

La formación de núcleos depende de la *sobresaturación relativa*. Si C es la concentración real del soluto antes de que se inicie la cristalización y C_s es su límite de disolución, $C - C_s$ es la sobresaturación y $(C - C_s)/C_s$ es la sobresaturación relativa. Von Weimarn reconoció que la tasa o velocidad de nucleación (número de núcleos formados por litro por segundo) es proporcional a la sobresaturación relativa. La nucleación se observa raramente a sobresaturaciones relativas por debajo de 3. El principio anterior se refiere a la nucleación homogénea, en la cual los núcleos son grupos de la misma composición química que la fase cristalizante. Si la solución contiene impurezas sólidas, como partículas de polvo en suspensión, éstas pueden actuar como núcleos o centros de cristalización (nucleación heterogénea).

Una vez formados los núcleos, comienza el segundo proceso, la *cristalización*. Los núcleos crecen por el agregado de iones o moléculas de la solución que forman partículas coloidales o más groseras hasta que se equilibra la sobresaturación, es decir hasta que $C = C_s$. La velocidad de cristalización o crecimiento de los núcleos es proporcional a la sobresaturación. La ecuación correspondiente,

$$\frac{dm}{dt} = \frac{A_s D}{\delta} (C - C_s)$$

es similar a la ecuación de Noyes-Whitney que rige la disolución de partículas (véase cap. 34), excepto porque $C < C_s$ para el último proceso, lo que hace que dm/dt sea negativa. En ambas ecuaciones, m es la masa que cristaliza en tiempo t , D es el coeficiente de difusión de las moléculas o iones del soluto, δ es la

de 300 Å, inyectados por vía intravenosa, se localizan primordialmente en el sistema reticuloendotelial del hígado, el bazo y otros órganos, y se utilizan en el diagnóstico por imágenes centellográfico. La radiación emitida por los coloides se visualiza por medio de dispositivos estáticos o de rastreo que muestran la localización, tamaño y forma del órgano investigado, así como cualquier tumor que pueda estar en su interior. Los radiocoloides son útiles en la radioterapia anticancerosa debido a su baja solubilidad, características de radiación y capacidad para acumularse y permanecer localizados en ciertos órganos blanco o tumores.¹²

El oro coloidal, $Au\ 198$, se obtiene por reducción de una solución de cloruro de oro (^{198}Au), ya sea por calentamiento con ácido ascórbico o por calentamiento con una solución alcalina de glucosa. Se añade gelatina como coloide protector (véase más adelante). El tamaño de las partículas varía entre 5 a 50 nm, con una media de 30 nm. El color del sol es rojo cereza a luz transmitida. Los soles violetas o azules contienen partículas excesivamente grandes y deben ser descartados. El oro coloidal se utiliza como auxiliar diagnóstico y terapéutica (véase cap. 51). La vida media del ^{198}Au es de 2,7 días.

El coloide de sulfuro de tecnecio ^{99m}Tc se prepara por reducción de pertechnetato de sodio ^{99m}Tc con tiocianato de sodio. El producto, una mezcla de sulfuro de tecnecio y azufre de partículas de tamaño coloidal, se estabiliza con gelatina. Se utiliza principalmente en exploración de hígado, bazo y huesos. Su vida media es de 6,0 horas.

Las microesferas de gelatina o de albúmina sérica humana se pueden preparar en un rango de tamaño de partículas bastante estrecho, desde 100-200 Å a 45-55 µm. Una variedad de radionúclidos emisores γ , como ^{131}I , ^{99m}Tc , ^{113m}In o ^{51}Cr pueden incorporarse para marcar las microesferas. Estos productos se han utilizado en exploración de corazón, cerebro, tracto urogenital y gastrointestinal, hígado y en estudio de perfusión e inhalación pulmonar.¹²

Para una discusión en profundidad de los radiocoloides, consultar los capítulos 25 y 51.

Los compuestos orgánicos que son bases débiles, como los alcaloides, son en general mucho más solubles a valores bajos de pH, donde se ionizan, que a valores mayores de pH donde se encuentran como bases neutras. Aumentando el pH de sus soluciones acuosas encima de su pK_a puede producirse la precipitación de la base libre. Los compuestos orgánicos que son ácidos débiles, como los barbitúricos, son por lo común mucho más solubles a valores de pH más altos donde se ionizan, que a valores menores de pH donde se encuentran en forma de ácidos no ionizados. Bajando el pH de sus soluciones bien por debajo de su pK_a se puede provocar la precipitación del ácido no ionizado. Dependiendo de la sobresaturación de los ácidos o bases no ionizados y de la presencia de agentes estabilizantes, las dispersiones resultantes pueden encontrarse dentro del límite coloidal.

fectar demasiado la
tado es un gran nú-
is, que debido a su
ra producir un gel
ucio posterior con
dispersiones coloi-

se producen casi
bajas o muy altas.
at ión tienden a
oilidad es una
dispersiones coloi-
ad del precipitado,
e la dispersión, se
as, de forma simi-
20-1, pero despla-
rtícula mayores) y
mayores)^{5,7-9}

ón producen casi
o a que la nuclea-
s establecidos cre-
resultante crecie-
momentos distin-
le crecimiento.
ción de soles mo-
por precipitación
os en un proceso
el p o de pre-
ocidad de forma-
ve período de for-
te la sobresatura-
e forman nuevos
p itación, se
duración se
ta que haya más
s formados en el
nte por difusión
ue el proceso de
Durante todo el
iración nunca al-
vados como para
iración es equili-
de los núcleos

le cationes diva-
sa, a temperatu-
cir dispersiones
álidos de tama-
dad de formas
placas, cúbicos,
lejación de los
atura controlan
anto, la compo-
na y el tamaño

l es que el en-
las partículas.
nden a tiempos
vos. Los tiem-
horas y sema-

mas o años, respectivamente. Este aumento gradual del tamaño de las partículas de los cristales en su licor madre es un proceso de recristalización denominado *maduración de Ostwald*. Las partículas muy pequeñas son más solubles que las grandes de la misma sustancia debido a que su superficie específica y su energía libre superficial son mayores. En una solución saturada que contiene partículas precipitadas del soluto en un amplio rango de tamaño, las muy pequeñas se disuelven en forma espontánea y el material se deposita sobre las grandes. El crecimiento de los cristales grandes a expensas de los muy pequeños tiene lugar porque este proceso disminuye la energía libre de la dispersión. Como se mencionó antes, el sistema más estable es la suspensión de unos pocos cristales gruesos, mientras que la dispersión coloidal de muchas partículas finas de la misma sustancia es, intrínsecamente, menos estable.

La formación espontánea de las dispersiones coloidales por envejecimiento se acelera con una solubilidad relativamente elevada del precipitado y puede retardarse disminuyendo esta última o agregando trazas de compuestos tensioactivos que se adsorben a la superficie de las partículas. Por ejemplo, el sulfato de bario precipitado mezclando soluciones concentradas de sulfato de sodio y cloruro de bario está en gran parte en los límites coloidales y pasa a través del papel de filtro. Las partículas coloidales crecen gradualmente por maduración de Ostwald y forman grandes cristales que se pueden extraer cuantitativamente por filtración. El calentamiento de la dispersión acuosa acelera esta recristalización al aumentar la solubilidad del sulfato de bario en agua. El agregado de alcohol etílico disminuye la solubilidad, lo que retarda la maduración de Ostwald de tal manera que la dispersión permanece en estado coloidal durante años.

La relación entre tamaño de partículas y solubilidad está dada por la ecuación de Ostwald-Freundlich o de Kelvin, que para solutos no iónicos es^{4,8,10}

$$\ln \frac{S}{S_{\infty}} = \frac{2\gamma M}{rdRT}$$

donde S y S_{∞} son la solubilidad de las partículas coloidales con un radio r y de las partículas grandes, planas ($r = \infty$), respectivamente. Para el caso de los electrólitos, se incluye la actividad iónica media. La energía libre de interfase sólido/solvente, γ , se determina en forma indirecta (p. ej., por medio de esta ecuación). La relación del peso molecular del soluto con su densidad, M/d , es igual al volumen molar.

Suponiendo que $M = 500 \text{ g/mol}$, $d = 1,00 \text{ g/mL}$, $\gamma = 30 \text{ erg/cm}^2$, y usando los valores de $8,314 \times 10^7 \text{ erg/mol}^\circ\text{K}$ para la constante de los gases, R , y 298°K para la temperatura absoluta, T , se obtienen relaciones S/S_{∞} de 3,36, 1,13, 1,012, y 1,0012 para partículas con radios $1 \times 10^{-6} \text{ cm}$ (10 nm), $1 \times 10^{-5} \text{ cm}$ (0,1 μm), $1 \times 10^{-4} \text{ cm}$ (1 μm), y $1 \times 10^{-3} \text{ cm}$ (10 μm),

respectivamente. Así, mientras las partículas con tamaños que se encuentran en el extremo inferior del rango de partículas coloidales, son apreciablemente más solubles que las gruesas del mismo compuesto, la solubilidad de los polvos finamente molidos de drogas y excipientes (r en el rango de $1 - 10 \mu\text{m}$) se incrementa solamente en ≤ 1 por ciento.

Para incrementar la solubilidad de drogas muy poco solubles, y por lo tanto su velocidad de disolución in vivo, se utilizan dos técnicas. Muchos compuestos orgánicos se encuentran en varias modificaciones polimórficas. Por ejemplo, la corticosterona, la testosterona, la sulfaguanidina y el pentobarbital tienen cuatro formas polimórficas cada uno, con diferentes puntos de fusión y estructura cristalina. Los tres polimorfos metaestables tienen mayores solubilidades que las formas estables. Los solvatos de drogas sólidas, p.ej. los hidratos, tienen estructuras cristalinamente diferentes y solubilidades o más altas o más bajas que las formas anhidras. El monohidrato de teofilina es menos soluble que la forma anhidra, mientras que el succinilsulfatiazol es menos soluble que su solvato con 1-pentanol. La molienda y pulverización de cristales orgánicos puede producir proporciones importantes de material amorfo o cristalino, más soluble que el material cristalino original.¹⁶

Purificación de hidrosoles por diálisis y ultrafiltración

Muchos hidrosoles contienen impurezas de bajo peso molecular solubles en agua. Las dispersiones inorgánicas con frecuencia contienen sales formadas por la reacción que ha producido la fase dispersa. Las sales son especialmente objetables en el caso de las dispersiones hidrófobas debido a que tienden a coagularlas. Las soluciones de proteínas contienen frecuentemente sales añadidas como parte del procedimiento de separación. La sangre de pacientes con insuficiencia renal contiene concentraciones excesivas de urea y otros metabolitos de bajo peso molecular, además de sales. Estas impurezas disueltas, de bajo peso molecular, son eliminadas de las dispersiones coloidales por medio de membranas con abertura de poro menores que las partículas coloidales.

Membranas. Los papeles de filtro convencionales son permeables a las partículas coloidales así como a las moléculas pequeñas. Entre las primeras membranas capaces de retener partículas coloidales pero que son permeables a pequeñas moléculas de solutos, se encontraban las de vejiga de cerdo y pergamino. La mayoría de las membranas que se usan en la actualidad son de celulosa, nitrato de celulosa preparado con colodión, acetato de celulosa o polímeros sintéticos, y se encuentran en una gran variedad de tamaños, formas, calibres y diámetros de poro. La *membrana de celofán* es la más usada. Está constituida por láminas o tubos de celulosa fabricados por extrusión de soluciones de xantato de celulosa (viscosas) a través de ranuras o anillos en un baño de bisul-

CAPÍTULO 91

Polvos

Robert E. O'Connor

Edward G. Ripple

Joseph B. Schwartz

Los polvos aparecen en casi todos los aspectos de la farmacia, tanto en la industria como en la práctica. Las drogas y otros componentes en estado sólido, en el procesamiento de una forma farmacéutica, suelen encontrarse de manera más o menos finamente divididos. Con frecuencia, se trata de un polvo cuyo estado de subdivisión es crucial para determinar su comportamiento durante el procesamiento y en la forma farmacéutica terminada. Más allá de su empleo en la fabricación de comprimidos, cápsulas, suspensiones, etc., también hay polvos como forma farmacéutica. Si bien su uso como forma farmacéutica ha declinado, las propiedades y el comportamiento de los materiales sólidos finamente divididos mantienen una considerable importancia.

Este capítulo tiene por objeto introducir los conceptos fundamentales de la mecánica de los polvos y de los medios principales para producirlos y manipularlos. Se analizan las relaciones entre los principios de su comportamiento y sus formas farmacéuticas.

Métodos de producción

Aglomeración molecular

Precipitación y cristalización. Estos dos procesos son, en esencia, similares; ambos dependen de tres estados sucesivos: un estado de sobresaturación (superenfriamiento en el caso de la cristalización a partir de una fusión), formación de núcleos y crecimiento de cristales o de partículas amorfas.

La sobresaturación se puede lograr por evaporación de los solventes de una solución, por enfriamiento de la solución, si el soluto tiene un calor de disolución positivo, por producción de más soluto como consecuencia de una reacción química o al modificar el medio solvente por adición de diversas sustancias secundarias solubles. En ausencia de cristales sembrados, se requiere sobresaturación significativa para iniciar el proceso de cristalización a través de la formación de núcleos. Se piensa que un núcleo está formado por 10 a unos pocos cientos de moléculas,

que tienen la disposición espacial de los cristales que, en definitiva, crecerán de ellas.

La ecuación de Kelvin demuestra que estas partículas tan pequeñas son más solubles que los cristales grandes y que, por lo tanto, requieren sobresaturación, en comparación con los grandes cristales, para su formación y crecimiento ulterior. Es una simplificación grosera asumir que, para un gradiente de concentración de un valor dado, la velocidad de cristalización es el negativo de la velocidad de disolución. Por lo general, esta última es algo mayor.

Según las condiciones de cristalización, es posible controlar o modificar la índole de los cristales obtenidos. Cuando existe polimorfismo, suele ser necesario un control cuidadoso de la temperatura y realizar una siembra con la forma de cristal deseada. A menudo, el hábito o la forma de un cristal dado dependen en gran medida de las impurezas de la solución, del pH, de la velocidad de agitación, de la de enfriamiento y del solvente. La cristalización muy rápida puede provocar que queden impurezas atrapadas en los cristales.

Secado por rocío. La atomización de una solución de uno o más sólidos por medio de un pico, un disco giratorio u otro dispositivo, seguida de evaporación del solvente de las gotitas, se denomina secado por rocío. El carácter del polvo resultante es una función de distintas variables, como la concentración inicial de soluto, la distribución de tamaño de las gotitas producidas y la velocidad de remoción del solvente. El peso de una partícula dada está determinado por el volumen de la gotita de la cual provino y por la concentración de soluto. Las partículas producidas son aglomerados de partículas primarias consistentes en cristales y/o sólidos amorfos, esto depende de la velocidad y de las condiciones de la eliminación del solvente. Esta manera de llegar al estado de polvo brinda la oportunidad de incorporar múltiples sustancias sólidas en partículas individuales con una composición fija, independientemente del tamaño de la partícula y sin las dificultades que podrían surgir de intentar obtener una mezcla uniforme de varios componentes en polvo mediante otros procedimientos.

Re.

En su s
ceso mecá
aglomerac.
variedad d
cado, apla
ción y tritu
de equipo
po está del
rial, el tam
nal deseado
pueden req
el equipo n
acepta la
miento ante
vegetales y
maño en g
cortado o p

Por el c
operacione
cias químic
las al tama
dos, estos
cuanto al p
dad; todo e
el tamaño
equipo. En
lienda mec
que tienden
tos termolál
el calor sea
o de aire.
lienda o tritu
tamaño, la
partículas d
ción tiende
fluyen con
percusión -
más irregul

Mecánic
ño de la pa
fuerza mecá
tado o moli
con deform
tensión. Seg
sión, en func
riales se pue
tamiento en
friabilidad a
cia totalmen
berar el esfu
to de deform
tura. En can
rebotaría ni s
lidos farmaci
tos extremos
y viscosas. I
medida, la n
explicar cuan

105 102 D5

El buen resultado de la lixiviación depende principalmente del modo de colocar la sustancia de que se trate dentro del lixivador, ya que algunas permiten el paso al líquido aunque estén muy apretadas, y otras, por flojas que estén, apenas permiten el paso a una gota de líquido. Un buen sistema, aplicable a todas las sustancias, pero principalmente a las de naturaleza mucilaginosa o glutinosa, consiste en mezclar los polvos con un volumen igual de arena bien lavada, antes de agregar el líquido. Las sustancias que al mezclarse con el líquido se ablandan en seguida, haciéndose pastosas, no deben pulverizarse tanto como las más fibrosas.

Cuando se trata de preparar grandes cantidades de tinturas, esencias, etc., debe seguirse el método de maceración, pero cuando se quieren obtener pequeñas cantidades es mejor el de lixiviación.

7. Cristalización. Cuando al pasar un cuerpo de estado líquido o gaseoso a sólido lo hace quedando en forma geométrica regular, se dice que ha cristalizado, y las partes en que así queda dispuesto el sólido se llaman cristales. Por este procedimiento se pueden separar las sustancias cristalizables de las amorfas, disueltas en el mismo líquido.

Los métodos de cristalización son los siguientes: por fusión, sublimación, solución y evaporación, y por reacción química.

a) Cristalización por fusión. El azufre, el plomo, el estaño, el bismuto, el antimonio, la plata, muchas aleaciones, las sales anhidras y otras sustancias fusibles inalterables por el calor, cristalizan por fusión. Para ello se funden a la menor temperatura posible, y se dejan enfriar muy lentamente. En cuanto se ve formarse una costra en la superficie líquida así obtenida, se perfora la misma con una varilla, y se decanta con cuidado la parte líquida que queda por debajo. El líquido obtenido por fusión debe estar bien quieto, sin la menor vibración ni movimiento. Cuanto mayor es la cantidad de material que se emplea, y más lentamente se enfría, más grandes y mejor definidos son los cristales resultantes.

b) Cristalización por sublimación. Los sólidos volátiles, como el yodo, el alcanfor, el arsénico, el ácido benzoico, el yoduro de plomo, varios cloruros metálicos y compuestos mercuriales, etc., al calentarse hasta sublimarse desprenden vapores que al enfriarse toman la forma de cristales. (Véase más adelante «Sublimación», en «Tratamiento térmico de los sólidos».)

c) Cristalización por solución y vaporización. Si después de disuelta la sustancia que se trate de cristalizar queda algún residuo insoluble, se filtra la solución, y si con-

viene decolorarla se hierve con una pequeña cantidad de negro animal y se vuelve a filtrar. Como es una ley casi general la de que el calor aumenta el poder disolvente de los cuerpos, la solución se hace casi siempre y se clarifica a su temperatura de ebullición, para que el exceso de sólido disuelto a esta temperatura se pueda separar, al enfriarse, en forma de cristales. Cuando una solución es diluida, no puede cristalizar el sólido contenido en la misma, siendo condición precisa la de que la solución esté sobresaturada o, dicho de otro modo, que contenga más cantidad de sólido de la que puede retener; por esta razón se evaporan las soluciones cuando se trata de obtener cristales de alguna sustancia, pues al disminuir la cantidad de líquido por evaporación, aumenta la concentración de la parte restante, que al enfriarse deposita en forma de cristales el exceso de sólido disuelto, correspondiente a la temperatura elevada del principio. Algunos cuerpos se disuelven en tan gran cantidad, que sus soluciones forman cristales en cuanto se enfrían; en cambio otros se disuelven con gran dificultad, aun en caliente, y se requieren grandes cantidades de líquido, que después necesitan mucho tiempo para evaporarse hasta sobresaturar la solución.

Si se quieren obtener cristales grandes y bien definidos, se somete la solución a evaporación espontánea, pues mientras más lenta y uniforme es la concentración, más regular y gradual es la superposición de materia necesaria para formar cristales grandes y bien configurados. Agregando un poco de solución de gelatina se consigue en algunos casos que los cristales tomen forma laminar, como sucede con el ácido bórico.

Cuando se calientan las soluciones para obtener cristales, debe retirarse el recipiente del fuego en cuanto el líquido forma cristales pequeños al echar unas gotas sobre un cristal de reloj o sobre una espátula limpia. Pero cuando se quiere obtener una cristalización muy compacta, se continúa la concentración hasta que se forme una película en la superficie de la solución, resultando la masa cristalizada con poco brillo y muy confusa. Una vez llegado a este punto se pone el cristizador aparte para que se enfríe poco a poco, procurando que la temperatura sea lo más constante posible, pues ligeras variaciones de la misma producen alteraciones en la forma de los cristales.

Los cuerpos igualmente solubles en agua fría y caliente, así como los deliquescentes, requieren una evaporación prolongada, ya que sólo cristalizan para grandes concentraciones de su solución.

HISCOX HOPKINS
Gran Enciclopedia Práctica de Recetas Industriales
y Fórmulas Domésticas
Ediciones Gilli S.A.
Mexico 1995

103

106

2005-09-19
375

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C., Mayo 5 de 2005

Doctor
GERMAN CASTILLO GRAU

ASUNTO	Radicación No.	00 028 932
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio No.	15703
	Folios	0

Como resultado del examen de patentabilidad de la solicitud de patente de invención, realizado según lo establece el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se notifica el siguiente concepto técnico:

1. Documentos estudiados

Para el presente estudio se tuvieron en cuenta el nuevo capítulo descriptivo comprendido en los folios 5 - 20 y el nuevo capítulo reivindicatorio de los folios 21 - 23 de la solicitud en estudio.

2. Objeto de la Invención

El objeto de la presente solicitud de patente de invención consiste en:

Las reivindicaciones 1 - 8, 11, 12, se refieren a un polimorfo de la sal del ácido maléico de la 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]-tiazolidin-2,4-diona.

La reivindicación 9 menciona un procedimiento para preparar un polimorfo que se caracteriza porque se disuelve el compuesto en etanol ó en una mezcla etanol-agua a elevada temperatura ó se siembran en etanol desnaturalizado a elevada temperatura, cristales del polimorfo y posteriormente se enfría de manera que se produce la cristalización del polimorfo, después de lo cual se recupera.

La reivindicación 10 se refiere a una composición que contiene un polimorfo de la reivindicación 1 y un vehículo.

La reivindicación 13 se refiere al uso del polimorfo.

La reivindicación 14 se refiere a un método de tratamiento que consiste en administrar un compuesto.

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de proporcionar un nuevo producto farmacéutico para tratamiento y/o profilaxis de diabetes mellitus.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un polimorfo de la sal del ácido maléico de la 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]-tiazolidin-2,4-diona.

El objeto de la invención definido anteriormente se clasificó de acuerdo con la IPC: A 23 K 31/12 // 31/425 // 31/44; C 07 D 417/12; A 61 P 3/10.

También se reivindica prioridad de las Solicitudes de Patente de Gran Bretaña 9909472.4 de abril 23 de 1999 y 9912197.2 de mayo 25 de 1999, con respecto a las cuales la fecha de presentación de la actual solicitud cumple el plazo máximo permitido.

3. Excepciones a la Patentabilidad

El artículo 20 de la Decisión 486 establece: *"No serán patentables: d) los métodos terapéuticos o quirúrgicos para el tratamiento humano o animal, así como los métodos de diagnóstico aplicados a los seres humanos o a animales"*

La reivindicación 14 se refiere a un método de tratamiento que consiste en administrar un compuesto.

Se observa que el método que consiste en administrar un compuesto terapéuticamente activo, de la reivindicación 14, no es patentable de acuerdo con la norma citada, que especifica que *los métodos terapéuticos para el tratamiento humano o animal* no son patentables.

En conclusión, el método que consiste en administrar un compuesto terapéuticamente activo, de la reivindicación 14, no es patentable de acuerdo con el Art 20, literal d), de la decisión 486.

4. Reivindicaciones de Uso

El artículo 14 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece: *"Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial"*.

El artículo 21 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece: *"Los productos o procedimientos ya patentados, comprendidos en el estado de la técnica, de conformidad con el Artículo 16 de la presente Decisión, no serán objeto de nueva patente, por el simple hecho de atribuirse un uso distinto al originalmente comprendido por la patente inicial"*.

La reivindicación 13 se refiere al uso del polimorfo.

Se observa que el uso del polimorfo, de la reivindicación 13, que no es una invención de producto ni de procedimiento, no es patentable de acuerdo con las normas citadas, que especifican que los usos no son patentables.

De manera que la reivindicación 13, de acuerdo con los artículos 14 y 21 no es patentable.

5. Determinación del Estado de la Técnica

El artículo 16 de la decisión 486 de la comisión de la Comunidad Andina que establece que *“El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida.*

Solo para el efecto de la determinación de la novedad, también se considerará dentro del estado de la técnica, el contenido de una solicitud de patente en trámite ante la oficina nacional competente, cuya fecha de presentación o de prioridad fuese anterior a la fecha de presentación o de prioridad de la solicitud de patente que se estuviese examinando, siempre que dicho contenido esté incluido en la solicitud de fecha anterior cuando ella se publique o hubiese transcurrido el plazo previsto en el artículo 40”.

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es abril 23 de 1999, se consultaron las bases de datos y los archivos con que cuenta la entidad con fecha de publicación anterior y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

No.	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	EP 0 306 228	Derivados de Tiazolidindiona sustituidos	Mar 8, 1989
D2	WO 94 05659	Derivados de Tiazolidindiona sustituidos	Mar 17, 1994
D3	WO 95 21 608	Uso de sensibilizadores de insulina para tratar enfermedades renales	Ag. 17, 1995
D4	Libro (*)	Remington Farmacia	1995
D5	Libro (**)	Gran Enciclopedia	1995

(*) GENNARO, Alfonso. “Remington Farmacia”. Ed Panamericana. 19ª ed. Argentina, 1995.

(**) HISCOX-HOPKINS. “Gran Enciclopedia Práctica de Recetas Industriales y Fórmulas Domésticas”. Ediciones Gilli S. A. México, 1995.

5. Evaluación de los requisitos de Patentabilidad

El artículo 14 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que *“Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial”.*

En cumplimiento del artículo 14 de la Decisión 486, se procedió a evaluar el cumplimiento de los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial, con el fin de establecer la patentabilidad de la invención reivindicada en la solicitud en estudio.

Evaluación de la Novedad

El Art. 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece: *“Una invención se considerará nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica. El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente, o, en su caso, de la prioridad reconocida.*

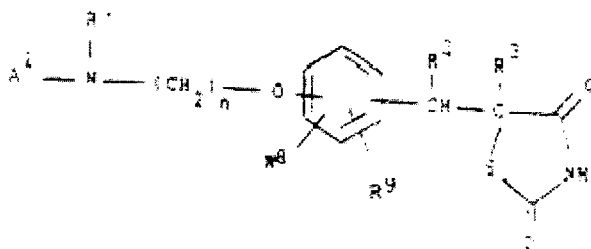
Solo para el efecto de la determinación de la novedad, también se considerará dentro del estado de la técnica, el contenido de una solicitud de patente en trámite ante la oficina nacional competente, cuya fecha de presentación o de prioridad fuese anterior a la fecha de presentación o de prioridad de la solicitud de patente que se estuviese examinando, siempre que dicho contenido esté incluido en la solicitud de fecha anterior cuando ella se publique o hubiese transcurrido el plazo previsto en el Art 40".

Las reivindicaciones 1 - 8, 11, 12, se refieren a un polimorfo de la sal del ácido maléico de la 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]-tiazolidin-2,4-diona.

La reivindicación 9 menciona un procedimiento para preparar un polimorfo que se caracteriza porque se disuelve el compuesto en etanol ó en una mezcla etanol-agua a elevada temperatura ó se siembran en etanol desnaturalizado a elevada temperatura, cristales del polimorfo y posteriormente se enfría de manera que se produce la cristalización del polimorfo, después de lo cual se recupera.

La reivindicación 10 se refiere a una composición que contiene un polimorfo de la reivindicación 1 y un vehículo.

- ♦ D1 enseña compuestos de estructura:



- ♦ Enseña además que dentro de los solvatos farmacéuticamente aceptables se incluyen los hidratos (página 4). Y menciona las sales farmacéuticamente aceptables y los solvatos farmacéuticamente aceptables de estos compuestos (Ver reivindicación 1). La reivindicación 14 enseñaba una composición que contiene este compuesto y un vehículo.
- ♦ D2 enseña la sal del ácido maléico de la 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]-tiazolidin-2,4-diona. Ver págs 5, 8 y 9. La pág 10 enseña una composición que contiene este compuesto y un vehículo. En la página 8, ejemplo 2, se enseña un proceso para preparar un polimorfo que se caracteriza porque el compuesto se disuelve en etanol a elevada temperatura y luego se enfría de manera que se produce la cristalización del polimorfo, después de lo cual se recuperan los cristales. (ver página 8, ejemplo 2).
- ♦ D3 enseña la 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]-tiazolidin-2,4-diona, sus formas tautómeras y las sales farmacéuticamente aceptables, en especial la sal del ácido maléico, y los solvatos farmacéuticamente aceptables de este compuesto.
- ♦ D4 enseña "cuando la disolución de un compuesto en agua se sobrepasa, la solución se hace sobresaturada y el compuesto puede precipitar o cristalizar". "La velocidad de cristalización ó crecimiento de los núcleos es proporcional a la sobresaturación" (pág 371). "El tamaño de las partículas cristalinas depende fuertemente de la concentración de la sustancia precipitante" (pág 372). "Los solvatos de drogas sólidas, p. ej. los hidratos, tienen estructuras cristalinas

diferentes y solubilidades o más altas o más bajas que las formas anhidras" (pág 373). El proceso de cristalización depende de tres estados sucesivos: un estado de sobresaturación (superenfriamiento), formación de núcleos y crecimiento de cristales ó de partículas amorfas. La sobresaturación se puede lograr por evaporación de los solventes de una solución, por enfriamiento de la solución, si el soluto tiene un calor de disolución positivo, por producción de más soluto como consecuencia de una reacción química ó al modificar el medio solvente por adición de diversas sustancias secundarias solubles. Según las condiciones de cristalización es posible controlar o modificar la índole de los cristales obtenidos. Cuando existe polimorfismo, suele ser necesario un control cuidadoso de la temperatura y realizar una siembra con la forma de cristal deseada. A menudo el hábito o **la forma de un cristal dado depende** en gran medida de las impurezas de la solución, del pH, de la velocidad de agitación, de la de enfriamiento y **del solvente**. (pág 374).

- ♦ D5 enseña que por lo general el calor aumenta el poder disolvente y el exceso de sólido disuelto (es decir el tener una solución sobresaturada) a esta temperatura separa al enfriarse, en forma de cristales. Algunas sustancias disuelven en tan gran cantidad que sus soluciones forman cristales en cuanto se enfrían; en cambio otros se disuelven con gran dificultad aún en caliente y se requieren grandes cantidades de líquido, que después necesitan mucho tiempo para evaporarse hasta sobresaturar la solución. El enfriamiento debe ser lento porque los cambios bruscos de temperatura producen alteraciones en la forma de los cristales (pág 42).

Se observa que el compuesto de la sal del ácido maléico de la 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]-tiazolidin-2,4-diona de las reivindicaciones 1 - 8, 11, 12, 14 de esta solicitud ya se había obtenido en D1, D2 y D3. Se aclara además que el ser un polimorfo es una característica inherente al compuesto y el hecho de definirla ahora en esta solicitud no lo hace nuevo. Solo si el espectro del compuesto fuese nuevo, entonces el compuesto también sería diferente y nuevo. De manera que el compuesto reivindicado no es nuevo.

Con referencia a la reivindicación 10 que se refiere a una composición que contiene un polimorfo de la reivindicación 1 y un vehículo, se observa que puesto que el compuesto que caracteriza a la composición no es nuevo, tampoco lo es la composición. Además esta composición ya se había enseñado en D1 y D2, de manera que no es nueva.

Con respecto al proceso de la reivindicación 9 para preparar un polimorfo que se caracteriza porque una disolución del compuesto en etanol a elevada temperatura se enfría de manera que se produce la cristalización del polimorfo, después de lo cual se recupera, se observa que D2 ya enseñaba un proceso para preparar un polimorfo que se caracteriza porque el compuesto se disuelve en etanol a elevada temperatura y luego se enfría de manera que se produce la cristalización del polimorfo, después de lo cual se recuperan los cristales (ver página 8, ejemplo 2). De manera que el proceso reivindicado no es nuevo.

Evaluación del Nivel Inventivo

El artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que *Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica*

14

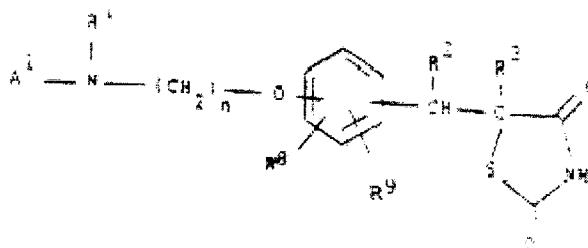
correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica.

Las reivindicaciones 1 - 8, 11, 12, se refieren a un polimorfo de la sal del ácido maléico de la 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]-tiazolidin-2,4-diona.

La reivindicación 9 menciona un procedimiento para preparar un polimorfo que se caracteriza porque se disuelve el compuesto en etanol ó en una mezcla etanol-agua a elevada temperatura ó se siembran en etanol desnaturalizado a elevada temperatura, cristales del polimorfo y posteriormente se enfría de manera que se produce la cristalización del polimorfo, después de lo cual se recupera.

La reivindicación 10 se refiere a una composición que contiene un polimorfo de la reivindicación 1 y un vehículo.

- ♦ D1 enseña compuestos de estructura:



- ♦ Enseña además que dentro de los solvatos farmacéuticamente aceptables se incluyen los hidratos (página 4). Y menciona las sales farmacéuticamente aceptables y los solvatos farmacéuticamente aceptables de estos compuestos (Ver reivindicación 1). La reivindicación 14 enseñaba una composición que contiene este compuesto y un vehículo.
- ♦ D2 enseña la sal del ácido maléico de la 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]-tiazolidin-2,4-diona. Ver págs 5, 8 y 9. La pág 10 enseña una composición que contiene este compuesto y un vehículo. En la página 8, ejemplo 2, se enseña un proceso para preparar un polimorfo que se caracteriza porque el compuesto se disuelve en etanol a elevada temperatura y luego se enfría de manera que se produce la cristalización del polimorfo, después de lo cual se recuperan los cristales. (ver página 8, ejemplo 2).
- ♦ D3 enseña la 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]-tiazolidin-2,4-diona, sus formas tautómeras y las sales farmacéuticamente aceptables, en especial la sal del ácido maléico, y los solvatos farmacéuticamente aceptables de este compuesto.
- ♦ D4 enseña "cuando la disolución de un compuesto en agua se sobrepasa, la solución se hace sobresaturada y el compuesto puede precipitar o cristalizar". "La velocidad de cristalización ó crecimiento de los núcleos es proporcional a la sobresaturación" (pág 371). "El tamaño de las partículas cristalinas depende fuertemente de la concentración de la sustancia precipitante" (pág 372). "Los solvatos de drogas sólidas, p. ej. los hidratos, tienen estructuras cristalinas diferentes y solubilidades o más altas o más bajas que las formas anhidras" (pág 373). El proceso de cristalización depende de tres estados sucesivos: un estado de sobresaturación (superenfriamiento), formación de núcleos y crecimiento de cristales ó de partículas amorfas. La sobresaturación se puede lograr por evaporación de los solventes de una solución, por enfriamiento de la

solución, si el soluto tiene un calor de disolución positivo, por producción de más soluto como consecuencia de una reacción química ó al modificar el medio solvente por adición de diversas sustancias secundarias solubles. Según las condiciones de cristalización es posible controlar o modificar la índole de los cristales obtenidos. Cuando existe polimorfismo, suele ser necesario un control cuidadoso de la temperatura y realizar una siembra con la forma de cristal deseada. A menudo el hábito o **la forma de un cristal dado depende** en gran medida de las impurezas de la solución, del pH, de la velocidad de agitación, de la de enfriamiento y **del solvente** (pág 374).

- ♦ D5 enseña que por lo general el calor aumenta el poder disolvente y el exceso de sólido disuelto (es decir el tener una solución sobresaturada) a esta temperatura separa al enfriarse, en forma de cristales. Algunas sustancias disuelven en tan gran cantidad que sus soluciones forman cristales en cuanto se enfrían; en cambio otros se disuelven con gran dificultad aún en caliente y se requieren grandes cantidades de líquido, que después necesitan mucho tiempo para evaporarse hasta sobresaturar la solución. El enfriamiento debe ser lento porque los cambios bruscos de temperatura producen alteraciones en la forma de los cristales (pág 42).

Se observa que la combinación de las enseñanzas de estas anterioridades: D2 que enseña la sal del ácido maléico de la 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]-tiazolidin-2,4-diona (ver págs 5, 8 y 9); una composición que contiene este compuesto y un vehículo (ver pág 10); un proceso para preparar un polimorfo que se caracteriza porque el compuesto se disuelve en etanol a elevada temperatura y luego se enfría de manera que se produce la cristalización del polimorfo, después de lo cual se recuperan los cristales. (ver página 8, ejemplo 2) y D3 que enseña la 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]-tiazolidin-2,4-diona, sus formas tautómeras y las sales farmacéuticamente aceptables, en especial la sal del ácido maléico, y los solvatos farmacéuticamente aceptables de este compuesto; sugiere un polimorfo de la sal del ácido maléico de la 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]-tiazolidin-2,4-diona, las composiciones que lo contienen y el proceso para prepararlo que se caracteriza porque se disuelve el compuesto en etanol, se eleva la temperatura, se enfría de manera que se produce la cristalización del polimorfo y se recuperan los cristales, objeto de esta solicitud. Las reivindicaciones no mencionan una característica que conceda un efecto diferente o especial al compuesto ni a las composiciones, así que son obvias y evidentes para una persona versada en la materia. Entonces debido a que: (a) el compuesto, la conformación de las composiciones y el proceso de esta solicitud, a partir de las anterioridades, son evidentes para una persona conocedora de la materia; porque siendo bien conocidos el compuesto 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]-tiazolidin-2,4-diona, las composiciones que lo contienen y el proceso para prepararlo que se caracteriza porque se disuelve el compuesto en etanol, se eleva la temperatura, se enfría de manera que se produce la cristalización del polimorfo y se recuperan los cristales, para una persona conocedora de la materia era evidente el realizarlos de manera similar; (b) las reivindicaciones de esta solicitud no mencionan una característica que conceda un efecto diferente o especial al compuesto, las composiciones ó el proceso, que pueda considerarse como un aporte a la técnica, porque las anterioridades ya enseñaban el compuesto, los vehículos y las etapas del proceso de cristalización requeridas, así que estas son obvias para una persona versada en la materia y (c) el problema planteado en esta solicitud era la necesidad de proporcionar un nuevo producto farmacéutico para

tratamiento y/o profilaxis de diabetes mellitus y puesto que para resolver este problema técnico la solicitud proporciona un polimorfo de la sal del ácido maléico de la 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]-tiazolidin-2,4-diona, de manera similar a como se resolvía en las anterioridades D1, D2 y D3; entonces esta solicitud no tiene **nivel inventivo**.

La sal del ácido maléico no tiene nivel inventivo porque esta era conocida. El método mencionado es una forma convencional para obtener una sal cristalizada, de modo que también carece de nivel inventivo. Lo reivindicado tendría nivel inventivo si la sal maleato ó los cristales fueran nuevos y si además presentaran propiedades sorprendentes y resolvieran un problema que no se había resuelto en la técnica, en comparación con el compuesto del estado del arte.

6. Conclusión

En conclusión, los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

Item	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	EP 0 306 228	1 a 12 y 14	Novedad y nivel inventivo
D2	WO 94 05659	1 a 12 y 14	Novedad y nivel inventivo
D3	WO 95 210608	1 a 12 y 14	Novedad y nivel inventivo
D4	Libro (*)	1 a 12 y 14	Novedad y nivel inventivo
D5	Libro (**)	1 a 12 y 14	Novedad y nivel inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de la notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

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

DORIS HELENA POLO CÓRDOBA
Jefe de la División de Nuevas Creaciones (E).

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha

19 MAYO 2005

CONCEPTO TÉCNICO No. 651	EXAMINADOR TÉCNICO Código 202007
-----------------------------	-------------------------------------