

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
SERVICIOS LEGALES & PROFESIONALES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 No. 8A-55 Piso 10
BOGOTÁ, COLOMBIA

TELÉFONO: +57-1 638 6386

FAX: +57-1 638 6386

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación: 02082083 00000001

Folios: 8

Fecha (AMB): 2003-09-12 09:45:08

Trámite: 011 PCT-PATENT 379 FASE MACI 444 REQUERIDA

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SEÑORES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Ref.: Expediente No.02082083

Solicitud de Patente de Invención

Título: "SALES DE CLORHIDRATO DE 5-[4-[2-(N-METIL-N-(2-

PIRIDIL)AMINO)ETOXI]BENCIL]TIAZOLINA-2,4-DIONA"

Solicitante: SMITHKLINE BEECHAM PLC

RESPUESTA AL AUTO NOTIFICADO MEDIANTE FIJACIÓN EN LISTA DE FECHA

29 DE AGOSTO DE 2003, OFICIO No. 07044

(EXAMEN DE FORMA)

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad en referencia, según consta en el poder adjunto, me permito dar respuesta al auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal previsto en el artículo 39 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. En respuesta a la primera observación del Examinador, me permito aportar junto al presente memorial el documento debidamente legalizado en que consta la cesión de los

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.

inventores al solicitante, junto con su correspondiente traducción, según lo previsto en el Art. 26-k de la Decisión 486.

2. En respuesta a la segunda observación del Examinador, me permito informarle que la Sociedad SMITHKLINE BEECHAM p.l.c. está legalmente constituida y existente de acuerdo con las leyes de Inglaterra.

3. En respuesta a la tercera observación del Examinador, me permito adjuntar un nuevo poder expedido por mi representada, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil.

Aprovecho la presente oportunidad para poner en conocimiento del Despacho mi cambio de oficinas, por lo que de ahora en adelante, recibiré notificaciones en la Calle 100 No. 8A-55 Torre C, Piso 10, World Trade Center, o en la secretaría de ese Despacho.

Atentamente,

CARLOS R. OLARTE
C.C. No. 79.782.747 de Bogotá
T.P. 74.295

Anexos: Documento de Cesión.
Nuevo Poder.

DILIGENCIA DE RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL
Ante el Notario Once del Circulo de Santafé de Bogotá, compareció Carlos R. Olarte
Quien exhibió la C.C. No. 79.782.747
expedida en Bogotá T.P. 74.295
y declaró que la firma y huella que aparecen en el presente memorial son suyos y que el contenido del mismo es cierto.
Memorial dirigido a _____
Santafé de Bogotá, D.C. **10 SET-2003**

REPUBLICA DE COLOMBIA
NOTARIA 11 DEL CIRCULO DE BOGOTÁ, D.C.

XIMENA BALVISTA NAVARRO
NOTARIA ONCE (S)
Autorizó la anterior Diligencia

**APOSTILLA EN CESIÓN DE
SMITHKLINE BEECHAM P.L.C.**

APOSTILLA

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

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

CERTIFICADO

5. En Londres
6. El 15 noviembre 2002
7. Por el Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos
exteriores y de la Mancomunidad
8. No. G057950
9. Gran Sello de la Oficina de Asuntos exteriores y de la Mancomunidad
10. Firma legible de B. Clark- Por el Secretario de Estado

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

CESION

Bilingüe inglés- español firmada por Andrew Simon Craig, cediendo a Smithkline
Beecham p.l.c. (compañía de responsabilidad pública), organizada conforme a las
leyes del Reino Unido, domiciliada en el número 980 Great West Road- Brentford.
Midelsex TW89 GS, Reino Unido, cesionario en lo concerniente a la República de
Colombia.

Firma de Simon Craig -

Sitio y fecha: Tonbridge, Knet, Gran Bretaña - 11 Noviembre 2002 .

Certificado de Notario De Pinna en español sobre cesión firmada por Andrew Simon
Craig, titular del pasaporte 016945992 del Reino Unido

firmado por el Notario Público de Londres, Inglaterra: James Kerr Milligan

-

Es traducción fiel del inglés, con copia para confrontación. Bogotá 11-9-03.

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

Marlene C

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

CERTIFICO:

QUE es auténtica la firma suscrita al pie de la adjunta Cesión, por ser del puño y letra del Señor Don **ANDREW SIMON CRAIG**, titular de pasaporte británico número **016945992** expedido por la Agencia de Pasaportes del Reino Unido el día 9 de febrero de 1995.

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



JAMES KERR MILLIGAN
Notario Público de Londres, Inglaterra



53

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

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

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

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by **James Kerr Milligan**
a été signé par
3. Acting in the capacity of **Notary Public**
agissant en qualité de
4. Bears the seal/stamp of **The Said Notary Public**
est revêtu du sceau/timbre de

5. at London/à Londres
- Certified/Attesté
6. the/le 15 November 2002
7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No **G057950**

9. Stamp:
timbre:
10. Signature: **B. Clark**



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

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

54

RAISEBCK, LARA, RODRIGUEZ & RUEDA
MEMBERS OF THE FIRM
BAKER & MCKENZIE

- 2 -

ASSIGNMENT

CESION

Andrew Simon CRAIG

By means of this document assign to
SmithKline Beecham p.l.c.
A _____ Company _____ organized
under the laws of _____
United Kingdom
Domiciled in _____
980 Great West Road
Brentford
Middlesex TW8 9GS
United Kingdom

(hereinafter referred to as the "ASSIGNEE").
All my (our) rights, title and interest in and to
my (our) invention for a new and useful
improvement entitled and as fully set forth and
described in:

por medio de la presente cedo (cedemos) a
una _____ organizada
bajo las leyes de _____
domiciliada en _____

(de ahora en adelante el "CESIONARIO").
todos mis (nuestros) derechos, título e interés
sobre mi (nuestra) invención tal como describe
en:

So far as the Republic of Colombia is concerned.

en lo que concierne a la República de Colombia.

Andrew Simon CRAIG

Place and date: Tonbridge, Kent, GB

11th November, 2002

Lugar y fecha: _____

APOSTILLA EN PODER DE REPRESENTACIÓN DE

SMITHKLINE BEECHAM P.L.C.

PODER DE REPRESENTACION

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

Certificado de Notario De Pinna en español certificando que Peter John Giddings es apoderado de Smithkline Beecham p.l.c. firmado por James Kerr Milligan

APOSTILLA

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

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

CERTIFICADO

5. En Londres
6. El 14 agosto 2003
7. Por el Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la Mancomunidad
8. No. G229471
9. Gran Sello de la Oficina de Asuntos exteriores y de la Mancomunidad
10. Firma legible de J. Garbrah- Por el Secretario de Estado

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

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

COMO NOTARIO ONCE DE ESTE
ENCUENO HAGO CONSTAR QUE ESTA
COPIA COINCIDE CON EL
ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA.

28 AGO 2003

BOGOTÁ, D.C. - COLOMBIA

RE: CARAVANERO DE BALISTAS

STANIA ONDE (H)

Traductor e intérprete Oficial

Inglés - Español - Inglés

Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987

SS

27
86X

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

CERTIFICO:

QUE es auténtica la firma suscrita al pie del adjunto Poder, por ser del puño y letra del Señor Don **PETER JOHN GIDDINGS**, cuya identidad me consta, Apoderado de la Sociedad inglesa denominada "**SMITHKLINE BEECHAM p.l.c.**", Sociedad legalmente constituida y existente de acuerdo con las leyes de Inglaterra, e inscrita en la Oficina de Registro de Sociedades bajo el número **2337959**, con domicilio social en **980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS, Inglaterra**;

QUE el citado Señor Don **PETER JOHN GIDDINGS** está debida y suficientemente autorizado para firmar documentos de esta clase, en virtud del Poder otorgado en su favor por la referida Sociedad fechado el **30 de enero de 2003**, copia del cual he tenido a la vista;

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

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

JAMES KERR MILLIGAN
Notario Público de Londres, Inglaterra

COMO NOTARIO ONCE DE ESTE
PROCESO HAGO CONSTAR QUE ESTA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL
ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA.

28 AGO 2003

BOGOTA, D.C. - COLOMBIA
MIGUEL NAVARRO DE ARISTIZABAL
NOTARIO PUBLICO



SCRIVENER
NOTARIES

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

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

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

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by James Kerr Milligan
a été signé par
3. Acting in the capacity of Notary Public
agissant en qualité de
4. Bears the seal/stamp of The Said Notary Public
est revêtu du sceau/timbre de

5. at London/à Londres
6. the/le 14 August 2003
7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

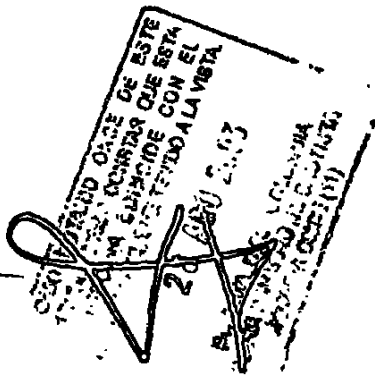
8. Number/sous No **G229471**

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



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

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



OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER -- TORRE C
CALLE 100 No. 8A-55 Piso 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
Fax: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS, GB

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck and Ana Maria Frieri** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents, Utility Models and Industrial Designs in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, appeals, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

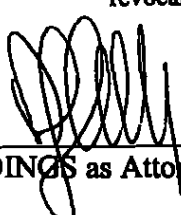
Poder

El suscrito,

domiciliado en

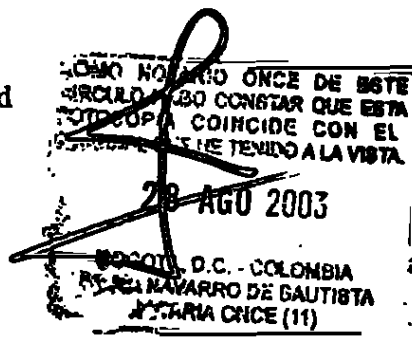
por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck y Ana María Frieri** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de Patentes, Modelos de Utilidad y Diseños Industriales de la compañía en la República de Colombia,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

Signature/Firma:


Peter John GIDDINGS as Attorney and Authorised Official

Date/Fecha: 13 August 2003

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





58

Industria y Comercio**SUPERINTENDENCIA****2° EXAMEN DE FORMA SOLICITUD PCT, PATENTE DE INVENCION**Radicación N° **02-82083**

Folio 59

Concepto Técnico N° **282**Clasificación Internacional de Patentes: **A61K 31/427, C07D 417/00**Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 38 de la Decisión 486, se determinó que esta solicitud de **Patente**:

- 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 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 a partir de los conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas, afro americanas, 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 ☐ NO ES APLICABLE ☐ La prioridad coincide con la materia reivindicada.
- SI ☒ NO ☐ **CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS**

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

EXAMINADOR TÉCNICO: 202051

Bogotá D C, febrero 27 de 2004.

2020
Bogotá D C

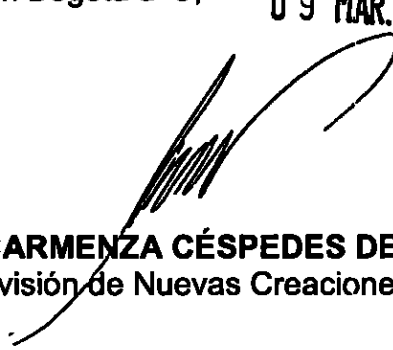
Doctor(a)
CARLOS R. OLARTE.
Apoderado(a)

REFERENCIA:	Radicación N°	02-82083
	Solicitud internacional	PCT/gb01/01131
	Fecha inicio fase nacional	14/10/2002
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio N°	345
	Folios	001

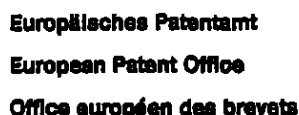
Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en los artículos 26 y 27 de la Decisión 486, de la Comisión de la Comunidad Andina, y en las demás disposiciones vigentes sobre la materia, 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 Decisión 486.

Cúmplase

Dado en Bogotá D C, 09 MAR. 2004


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe División de Nuevas Creaciones.

202051



⑪ Publication number:

0 306 228
A1

EUROPEAN PATENT APPLICATION

⑦ Application number: 88307910.5

② Date of filing: 26.08.88

① Int. Cl. 4: C07D 277/82, C07D 417/12,
C07D 277/42, A61K 31/425,
A61K 31/44, //C07D263/58,
C07D239/42, C07D283/48,
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).

③ Priority: 04.09.87 GB 8720825
30.11.87 GB 8727987
04.02.88 GB 8802454

④ Date of publication of application:
08.03.88 Bulletin 89/10

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

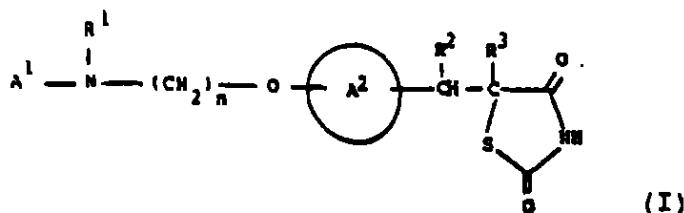
⑦ Applicant: **BEECHAM GROUP PLC**
Beecham House Great West Road
Brentford Middlesex TW8 9BD (GB)

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

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

(54) Substituted thiazolidinedione derivatives.

Ⓔ 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 substituted or unsubstituted aryl group; R² represents a hydrogen atom, an alkyl group, an acyl group, or an aralkyl group, wherein the aryl moiety may be substituted or unsubstituted, or a substituted or unsubstituted aryl group;

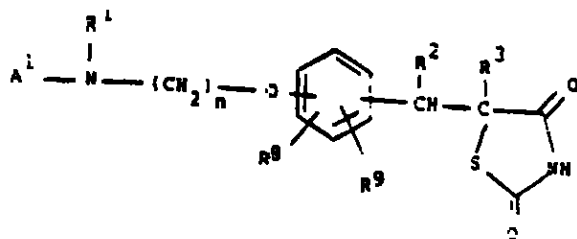
R^2 and R^3 each represent hydrogen, or R^2 and R^3 together represent a bond;

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

n represents an integer in the range of from 2 to 8;

pharmaceutical compositions containing such compounds and the use of such compounds and compositions in medicine.

62
61



(II)

or a tautomeric form thereof, and/or a pharmaceutically acceptable salt thereof and/or a pharmaceutically acceptable solvate thereof, wherein A¹, R¹, R², R³, and n are as defined in relation to formula (I) and R⁸ and R⁹ are as defined in relation to formula (a).

Suitably, n represents an integer 2, 3 or 4, notably 2 or 3 and especially 2.

Suitably, R¹ represents hydrogen, alkyl, acyl, especially acetyl, or benzyl.

Preferably, R¹ represents a methyl group.

As indicated above a compound of formula (I) may exist in one of several tautomeric forms, all of which are encompassed by the present invention. It will be appreciated that the present invention encompasses 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 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.

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.

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.

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 the thiazolidinedione moiety, and, where appropriate, salts of carboxy groups.

Suitable pharmaceutically acceptable salts of the thiazolidinedione moiety include metal salts especially alkali metal salts such as the lithium, sodium and potassium salts.

Suitable pharmaceutically acceptable salts of carboxy groups include metal salts, such as for example aluminium, alkali metal salts such as 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 2-hydroxyethylamine, bis-(2-hydroxyethyl)-amine or tri-(2-hydroxyethyl)-amine, cycloalkylamines such as bicyclohexylamine, or with procaine, dibenzylpiperidine, N-benzyl-β-phenethylamine, dehydroabietylamine, N,N'-bisdehydroabietylamine, glucamine, N-methyl-glucamine or bases of the pyridine type such as pyridine, collidine or quinoline.

Suitable pharmaceutically acceptable solvates include hydrates.

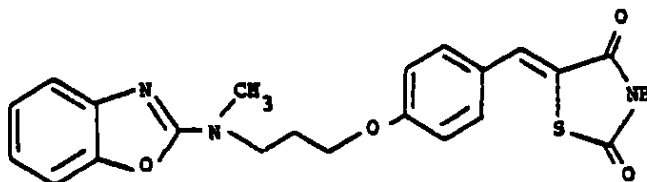
In a further aspect the present invention also provides a process for the preparation of a compound of formula (I), or a tautomeric form thereof, and/or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and/or a pharmaceutically acceptable hydrate thereof, which process comprises reacting a compound of formula (III):

63 62

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

5

10



15

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)

20

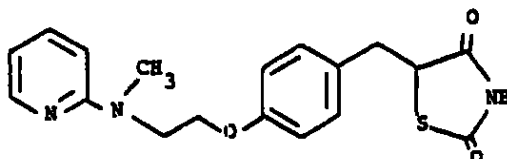
2.0-2.35 (2H, complex); 3.15 (3H, s); 3.7 (2H, t); 4.2 (2H, t); 7.0-7.7 (8H, complex); 7.8 (1H, s); 12.0 (1H, broad s, exchanges with D₂O).

EXAMPLE 30

25

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

30



35

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)

40

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).

45

EXAMPLE 31

50

55

} • HCl

63

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 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 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.

14. 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.

15. 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.

20

25

30

35

40

45

50

55

PCT

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION
International Bureau

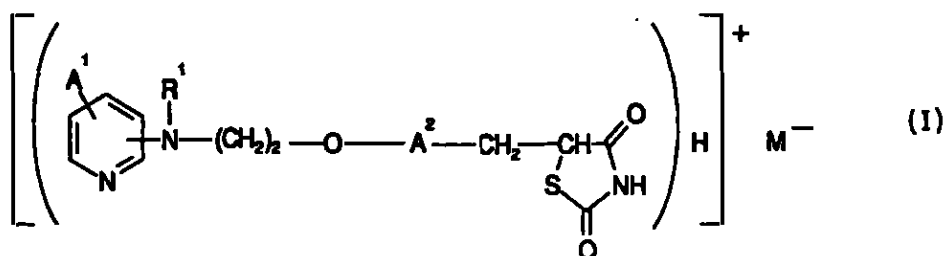


D2
64

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 <i>With international search report.</i>	

(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, which substituents together with the carbon atoms to which they are attached form a substituted or unsubstituted aryl group; A² represents a benzene ring having 1 to 3 optional substituents; and M⁻ represents a counter-ion; a process for preparing such a compound, a pharmaceutical composition comprising such a compound and the use of such a compound and composition in medicine.

66
65

SUBSTITUTED THIAZOLIDINEDIONE DERIVATIVES

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

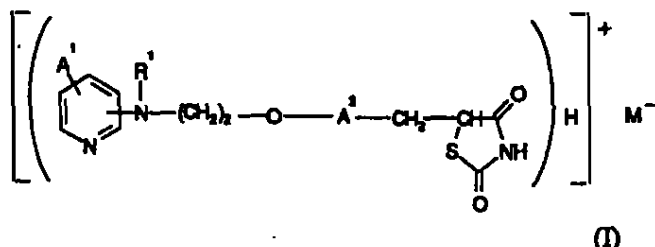
European Patent Application, Publication Number 0,306,228 relates to certain thiazolidinedione derivatives disclosed as having hypoglycaemic and hypolipidaemic activity.

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, 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.

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 compounds provides for significant formulation and bulk handling advantages.

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

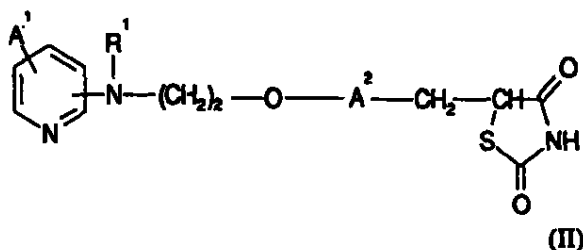


30

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

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

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



wherein R¹, A¹ and A² are as defined in relation to formula (I), with a source of above defined counter-ion M⁻; and thereafter if required preparing a pharmaceutically acceptable solvate thereof.

10 A suitable source of a counter-ion M⁻ is a pharmaceutically acceptable acid.

A suitable source of counter-ions includes pharmaceutically acceptable acids having a pK_a in the range of from 1.5 to 4.5, especially in the range of from 1.75 to 2.5.

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

A preferred source of a counter-ion is maleic acid.

20 The reaction between the compound of formula (I) and the source of counter-ion M⁻ is generally carried out under conventional salt forming conditions, for example by admixing the compound of formula (I) and the source of counter-ion M⁻, suitably in approximately equimolar amounts but preferably using a slight excess of the source of counter-ion M⁻, in a solvent, generally a C₁₋₄ alkanolic solvent such as ethanol, at any temperature which provides a suitable rate of formation of the required product, generally at an elevated temperature for example at the reflux

25 temperature of the solvent and thereafter crystallising the required product.

Pharmaceutically acceptable solvates of the compound of formula (I) may be prepared using conventional chemical procedures.

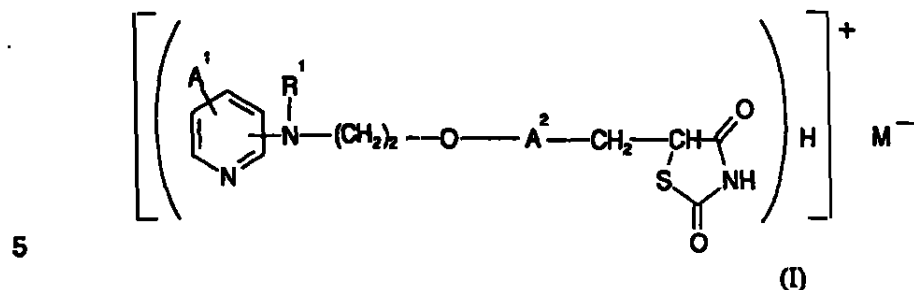
The compound of formula (II) may be prepared according to methods disclosed in EP-A-0306228.

30 Suitable sources of counter-ion are known commercially available sources, such as maleic acid, or the required source may be prepared according to known procedures.

HCl

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.

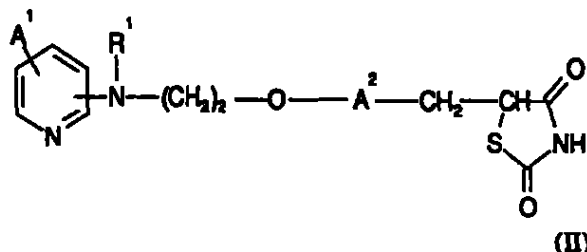
- 25 3. A compound according to claim 1 or claim 2, wherein M^- is provided by a pharmaceutically acceptable acid having a pK_a in the range of from 1.75 to 2.5.

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

- 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), or a tautomeric

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



wherein R¹, A¹ and A² 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.

35

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

70-69

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C., Enero 4 de 2007

Abogado
CARLOS R. OLARTE

ASUNTO	Radicación No.	02 082083
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio No.	604
	Folios	0

Título de la solicitud: "Sales de clorhidrato de 5-[4-[2-(N-metil-N-(2piridil)amino)etoxi]bencil]tiazolidina-2,4-diona"

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:

Documentos estudiados

Para el presente estudio se tuvieron en cuenta el capítulo descriptivo comprendido en los folios 16 - 33 y el capítulo reivindicatorio de los folios 34 - 35 de la solicitud.

Objeto de la Invención

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

Una sal clorhidrato, no hidratada y no higroscópica o ligeramente higroscópica de 5-[4-[2-(N-metil-N-(2piridil)amino)etoxi]bencil]tiazolidina-2,4-diona (reivindicaciones 1-5), un proceso para prepararlas (reivindicaciones 6-7), el compuesto para uso en terapia (reivindicaciones 8-9) y composiciones farmacéuticas de ella (reivindicación 10).

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de una sal del compuesto que sea estable y adecuada para su preparación y manejo a granel.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona la sal clorhidrato, no hidratada.

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

También se reivindica prioridad de la Solicitud de Patente de Gran Bretaña GB 0006133.3 de marzo 14 de 2000, con respecto a la cual la fecha de presentación de la actual solicitud cumple el plazo máximo permitido.

2720

Usos

El artículo 21 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que: *“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”.*

El artículo 14 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que *“Los Paises 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”.*

El Artículo 19 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que *“Se considerará que una invención es susceptible de aplicación industrial, cuando su objeto pueda ser producido o utilizado en cualquier tipo de industria, entendiéndose por industria la referida a cualquier actividad productiva, incluidos los servicios.”*

Las reivindicaciones 8–9 se refieren al compuesto para uso en terapia. Lo cual no es una característica del compuesto.

Se aclara que, de acuerdo con el Art 14, no se puede otorgar patente a usos porque estos no son un producto ni un procedimiento tecnológico.

De otro lado, de acuerdo con el Art 19, se considera que los usos no tienen aplicación industrial porque no se refiere a un tipo de producción ó utilización en ningún tipo de industria.

Se aclara que el uso del compuesto reivindicado no puede ser objeto de nueva patente, aunque el solicitante lo considere distinto a los originalmente comprendidos por la patente inicial, porque estos se conocían originalmente en EP 0 306 228 (pág 46) y WO 94 05659 (pág 1) donde se enseña su actividad hipoglucémica e hipolipidémica.

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 marzo 14 de 2000, 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	Substituted thiazolidinedione derivatives	Mar 8, 1989
D2	WO 94 05659	Substituted thiazolidinedione derivatives	Mar 17, 1994

22 21

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

El compuesto de la reivindicación 1 de esta solicitud es sal clorhidrato del compuesto que se enseñaba en el ej. 30 de D1 (pág 38). La reivindicación 13 de D1 protegía las **sales farmacéuticamente aceptables** y los **solvatos farmacéuticamente aceptables** que pueden formarse con el compuesto (pág 46).

D2 es el documento del arte más cercano porque menciona el compuesto base y sus **sales farmacéuticamente aceptables**, como la **sal clorhidrato** (pág 4). Aclara las sorprendentes **ventajas de estabilidad y solubilidad y para preparación y manejo a granel** de los compuestos enseñados (pág 1).

Debido a que el **compuesto base** es conocido en D1, **las ventajas de sus sales** son conocidas en D2 y además D2 sugiere específicamente la **sal clorhidrato del compuesto reivindicado**, una persona conocedora del arte tomaría en consideración tal enseñanza y llegaría a la sal clorhidrato de esta solicitud. Por lo cual es obvia y no tiene nivel inventivo.

Lo reivindicado tendría nivel inventivo solo si presentara propiedades sorprendentes en comparación con el compuesto del estado del arte y resolviera un problema que no se hubiese resuelto en la técnica.

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 – 10	Nivel inventivo
D2	WO 94 05659	1 – 10	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.

73
72

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.


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha
_____ 13 ENE. 2007

CONCEPTO TÉCNICO No. 5	EXAMINADOR TÉCNICO Código 202007
----------------------------------	--