



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

10-36282

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO "COMPUESTO INHIBIDOR DE FOSFORILASA DE GLICÓGENO Y COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA DEL MISMO"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 213/64

71. SOLICITANTE GLAXOSMITHKLINE LLC

DOMICILIO PHILADELPHIA, ESTADO DE
PENNSYLVANIA, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215

22. BOGOTÁ, D.C.

(FORMA P 10)

Com
28.04.2010
No Exceder

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-036282- -00000-0000

Fecha: 2010-03-26 16:09:58 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYI Eve. 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 69

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I.

☐ Capítulo II.

②

SOLICITANTE (71)

Nombre: **GLAXOSMITHKLINE LLC**

Dirección: One Franklin Plaza, 300 North 16th Street, Philadelphia, Pennsylvania 19102, Estados Unidos de América.

Nacionalidad o Domicilio: Philadelphia, Estado de Pennsylvania, Estados Unidos de América.

Lugar de Constitución: Estado de Delaware, Estados Unidos de América.

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jlcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º, Bogotá, Colombia

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jlcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 39.690.713 TP 53.215

④

INVENTOR(ES) (72)

Nombre: BANKER, Pierette; DICKERSON, Scott Howard; GARRIDO, Dulce Maria; SPARKS, Steven Meagher; TAVARES, Francis X y THOMSON, Stephen Andrew.

Dirección: c/o GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property Department, Five Moore Drive, P.O. Box 12398, Research Triangle Park, NC 27709-3398.

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América.

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2008/077626

Fecha: 25/09/08

Publicación Internacional No. WO 2009/045631 A1

Fecha: 09/04/09

⑥

Título (54)

"COMPUESTO INHIBIDOR DE FOSFORILASA DE GLICÓGENO Y COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA DEL MISMO"

⑦

Clasificación Internacional (51)

C07D 213/64 A61P3/10, A61K31/4418

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

28/09/07

(31) Número de Solicitud

60/975,265

⑨

Comprobante de Pago No. 09-97,040 y 10-20,438

Fecha: 23/12/09 y 15/03/10

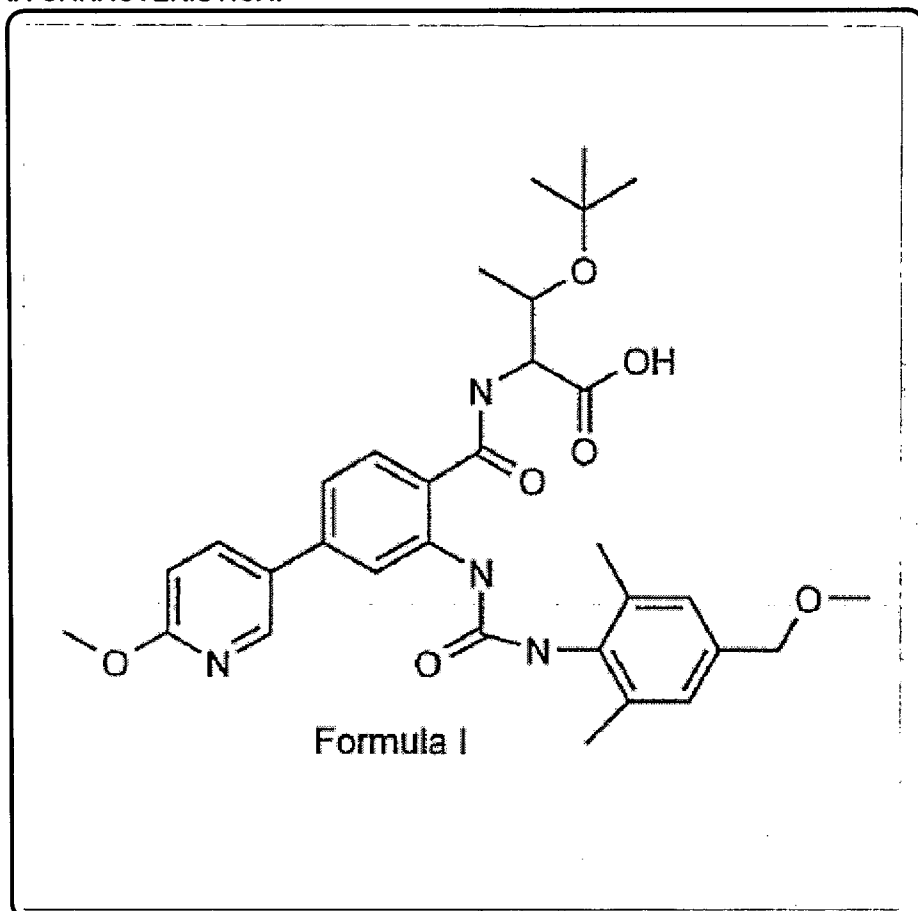
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de representación legal.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☒ Declaraciones. (Declaración bajo las Reglas 4.17(ii) y 51bis.1(a)(ii) que acreditan el traspaso de los inventores al solicitante)
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☐ Copia del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☐ Traducción del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☒ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: reporte de búsqueda internacional, publicación, documento de notificación de registro de cambio de nombre del solicitante SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION a GLAXOSMITHKLINE LLC y listado de secuencias.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente.

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

[Handwritten signature]

C.C. 39.690.713

T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 97,040
FECHA : DICIEMBRE 23 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-036282-00000-0000

Fecha: 2010-03-26 16:09:58
Tra. 11 PATENTEIYII
Act 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR. NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 69

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	36907905	23/12/2009	17,160,000.00

***** CONCEPTO *****

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

SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 20,438
FECHA : MARZO 15 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-036282-00000-0000

Fecha: 2010-03-26 16:09:58 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 69

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLORERA Y CIA S. A.	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	982754387	52817660	15/03/2010	29,624,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	14,000.00
		TOTAL :	\$ 14,000.00

SON: CATORCE MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VISENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores **ALICIA LLOREDA** y/o **GUSTAVO TAMAYO** y/o **IGNACIO SANTAMARIA** y/o **ENRIQUE ALVAREZ** para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se está presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 00145/09 de un documento escrito en inglés, el cual para su identificación se sella con el sello del Traductor. Esta es una Traducción Oficial efectuada el día 2 de diciembre de 2009 por el Sr. Gabriel Ricaurte Echeverri, C.C. 25.965 de Bogotá, Traductor Oficial según Resolución No. 3987 de agosto 17 de 1981 expedida por el Ministerio de Justicia.

ESTADO DE CAROLINA DEL NORTE
DEPARTAMENTO DEL SECRETARIO DE ESTADO

Sello del Estado de Carolina del Norte con escudo en el centro
Mayo 20, 1775-abril 12 1776

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES
BOGOTÁ D.C.
2009 ENE - 5
16/12/27

APOSTILLA

(Convención de la Haya 5 de octubre de 1961)

1. PAÍS: ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
2. Este Documento Público
ha sido firmado por PATRICIA WILSON
3. actuando en su condición de NOTARIO PÚBLICO, LA COMISIÓN EXPIRA
12/7/2013
4. lleva el sello/estampilla de CONDADO DE ORANGE, CAROLINA DEL
NORTE

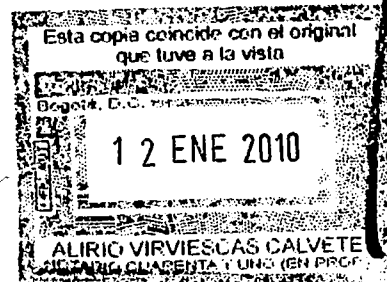
COPIA FIRMADA POR EL
DOCUMENTO DESEMPLEADO
LAS FUNCIONES INDICADAS
004334
Gabriel Ricaurte
RESPONSABILIDAD
DEL TITULO
NO SE ACEPTA

CERTIFICADO

5. en Raleigh, Carolina del Norte
6. el DÍA 16 DE DICIEMBRE DE 2009
7. por el Secretario de Estado o Secretario de Estado Delegado, Estado de
Carolina del Norte
8. No. 31614
9. Sello/Estampilla
10. Firma

Sello del Estado de Carolina del Norte Por: (Firmado)

GABRIEL RICAURTE ECHEVERRI
TRADUCTOR OFICIAL
RES. 3987 Ministerio de Justicia
de agosto 17 de 1981



Departamento de Estado, abril 12, 1776
con Escudo en el Centro

Hailey Haynes
Secretario de Estado Delegado

Elaine L. Marshall

Secretario de Estado

===

Documento de poder bilingüe inglés, español otorgado el 9 de diciembre de 2009 por Alan Scrivner, de GLAXOSMITHKLINE LLC a favor de Alicia Lloreda y/o Gustavo Tamayo y/o Ignacio Santamaría y/o Enrique Álvarez.

(Firmado)

EL NOTARIO DEBE FIRMAR AL OTRO LADO

===

Sello Notarial: PATRICIA WILSON, NOTARIO PÚBLICO, CONDADO DE ORANGE, NC.

(Firmado)

PATRICIA WILSON, Mi comisión expira el 12/2013.

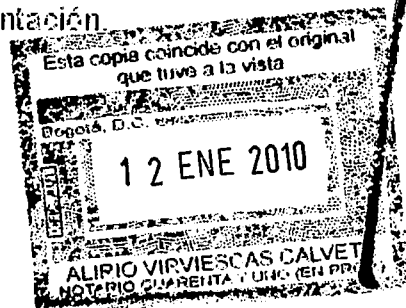
El anterior sello de caucho aparece en la certificación notarial firmada el 9 de diciembre de 2009, en la que se acredita la comparecencia de Alan Scrivner, en su carácter de Apoderado de GLAXOSMITHKLINE LLC.

===

Es traducción fiel y completa de un documento escrito en inglés del cual queda copia en esta oficina y a la cual me remito para su confrontación.

Derechos de traducción: \$ 38.000,00

GABRIEL RICAURTE ECHEVERRÍA
TRADUCTOR OFICIAL
RES. 3987 Ministerio de Justicia
de agosto 17 de 1981



STATE OF NORTH CAROLINA

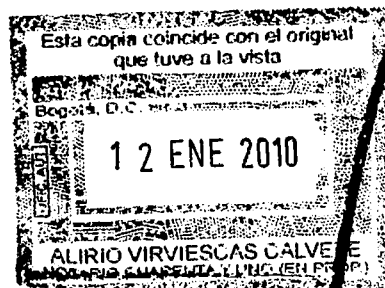


Department of The
Secretary of State

APOSTILLE

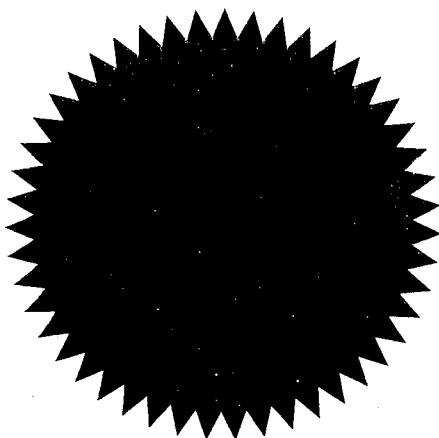
(Convention de La Haye 5 octobre 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. This Public Document
has been signed by PATRICIA WILSON
3. acting in the capacity of NOTARY PUBLIC
COMMISSION EXPIRES 12/7/2013
4. bears the seal/stamp of COUNTY OF ORANGE, NORTH CAROLINA



CERTIFIED

5. at Raleigh, North Carolina
6. the 16TH DAY OF DECEMBER, 2009
7. by Secretary of State or Deputy Secretary of State, State of North Carolina
8. No. 31614
9. Seal/Stamp
10. Signature



By:

Haley Haynes
Haley Haynes
Deputy Secretary of State

Elaine J. Marshall

Secretary of State

Una sociedad organizada y existente bajo las leyes de Delaware, USA.

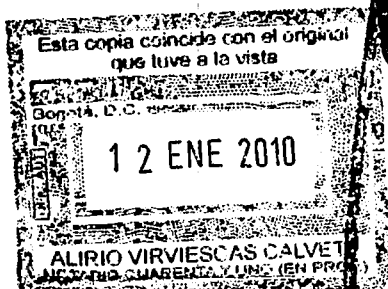
con domicilio en
One Franklin Plaza, 200 North 16th
Street, Philadelphia, Pennsylvania 19102
USA.

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado



A corporation organized and existing under the laws of Delaware, USA

domiciled at
One Franklin Plaza, 200 North 16th Street,
Philadelphia, Pennsylvania 19102 USA

hereby appoint, ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, of Bogotá, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications, file oppositions, to file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this 9th day of Dec of 2009.

Signature Alan Scrivner

Name Alan Scrivner

NOTARY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Estado de North Carolina ss

Condado de Durham

Hoy 9 de Diciembre de 2009, compareció
Alan Scrivner, a quien conozco y
de quien me consta que firmó el anterior documento,
y quien debidamente juramentado declaró y dijo que
él es Abogado

de GlaxoSmithKline LLC,

la compañía nombrada en
el documento que antecede, una sociedad
debidamente organizada y existente conforme a las
leyes del Estado de Delaware USA,
domiciliada en la ciudad de Philadelphia

Condado de

Philadelphia

Estado de Pennsylvania, USA

legalmente constituida para un período de duración
que aún no ha terminado, que ejerce su objeto
social; conforme a las leyes del Estado de

Delaware

que el declarante está autorizado por dicha
Compañía para conferir este poder; que el sello
estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en
representación de la expresada Compañía, es el
sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se
confiere este instrumento está comprendido dentro
del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de
incorporación firmados en

Estado de , con fecha , y
certifica que de conformidad con la legislación de
dicho Estado la anterior declaración juramentada es
prueba suficiente de que los hechos sobre que ella
versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

State of North Carolina ss

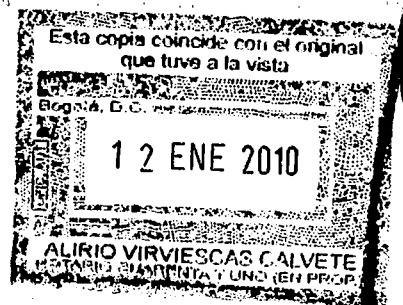
County of Durham

On this 9th day of December 2009
personally came Alan Scrivner, to me known, and
known to me to be the person who signed the
foregoing instrument, who being by me duly sworn
did depose and say that he is the Attorney
of GlaxoSmithKline LLC, the company named within,
a Corporation organized and existing under the laws
of the State of Delaware, USA,
domiciled at the City of Philadelphia,
County of Philadelphia, State of Pennsylvania,
USA, legally constituted for a period of tenure not yet
expired, which exercises its corporate purposes
according to the laws of the State of Delaware; that
the deponent is authorized by said Company to
confer this power of attorney; that the seal affixed
hereunto by the deponent in the name and on behalf
of said Corporation is the corporate seal thereof; and
that the purpose for which this instrument is granted
is included within the corporate purposes of the
Company.

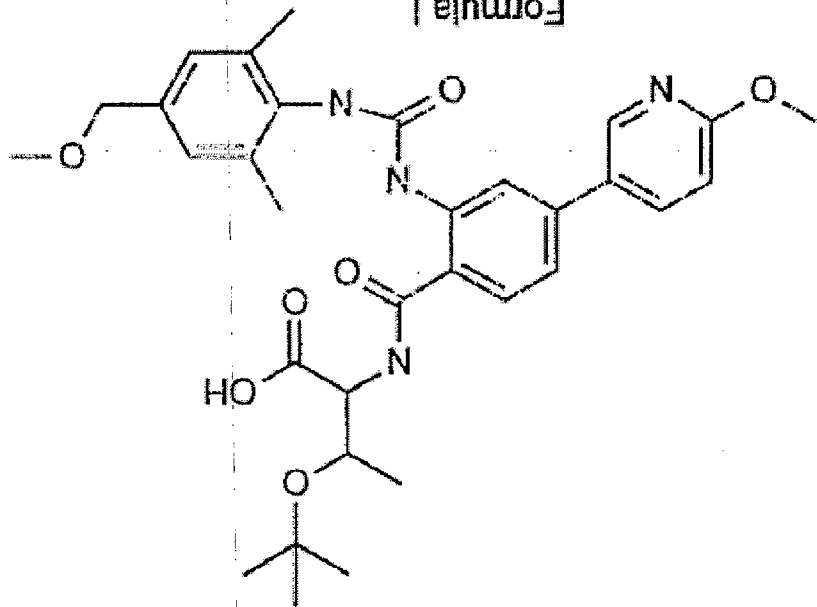
~~The undersigned Notary Public has seen the articles
of incorporation of said Corporation executed at
Philadelphia, State of Pennsylvania, under date of
October 27, 2009, and hereby certifies that under the
laws of said State the foregoing acknowledgment is
sufficient proof that the facts therein contained are
true, which he attests.~~

Patricia Wilson

my commission expires 12/7/13



Formula

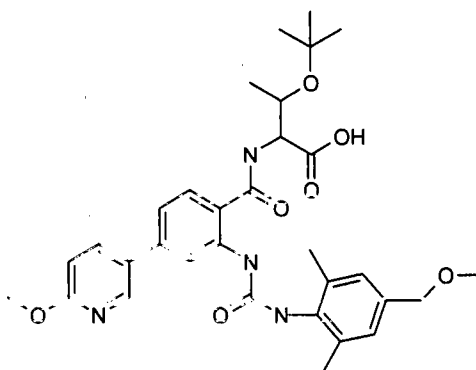


(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 26-03-10 (30) Prioridad (31) No. Prioridad 60/975,865 (32) Fecha 28-09-07 (33) País US	(51) Int Cl: C07D 213/64 (71) Solicitante(s): GLAXOSMITHKLINE LLC (72) Inventor(es): BANHER, Pierrette; DICHERSON, Scott Howard; GARFIDO, Dulce Maria; SPARKS, Steven Meagher; TAVARES, Francis X. y THOMSON, Stephen Andrew. (74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 28-04-10 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 25-09-08 No. de solicitud: PCT/US2008/077626	(87) Publicación internacional Fecha: 09-04-09 N° publicación: WO 2009/045831 A1
(54) Título: COMPUESTO INHIBIDOR DE FOSFORILASA DE GLICÓGENO Y COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA DEL MISMO	

Resumen - Reivindicación(es):

Reivindicación número 1.-

Un compuesto de la fórmula I:



Fórmula I

o una sal, solvato, o derivado fisiológicamente funcional del mismo.



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

PATENTE DE INVENCION ____ PCT ____ Y ____ MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ____

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud: 26-03-10

(51) Clasificación Internacional: C07D 213/64

(71) Solicitante(s): **GLAXOSMITHKLINE LLC**

(72) Inventor(es): **BANHER, Pierette; DICHERSON, Scott Howard; GARRIDO, Dulce Maria; SPARKE, Steven Meagher; TAVARES, Francis X. y THOMSON, Stephen Andrew.**

(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

(30) Prioridad

(31) **No. Prioridad**
60/975,865

(32) **Fecha**
28-09-07

(33) **País**
US

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 28-04-10

(87) Publicación internacional

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

Fecha: **09-04-09**

Fecha de presentación de la solicitud: 25-09-08

N° publicación: **WO 2009/045831 A1**

No. de solicitud: **PCT/US2008/077626**

(54) Título: **COMPUESTO INHIBIDOR DE FOSFORILASA DE GLICÓGENO Y COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA DEL MISMO**

12

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 26-03-10

(51) Clasificación Internacional: C07D 213/64

(71) Solicitante(s): **GLAXOSMITHKLINE LLC**

(72) Inventor(es): **BANKER, Pierette; DICHERSON, Scott Howard; GARRIDO, Dulce Maria; SPARKS, Steven Meagher; TAVARES, Francis X y THOMSON, Stephen Andrew.**

(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

(30) Prioridad (31) **No. Prioridad** (32) **Fecha** (33) **País**
60/975,865 28-09-07 US

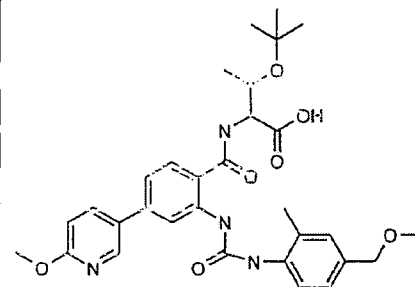
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 28-04-10

(86) Datos relativos a la presentación de la solici. PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 25-09-08
No. de solicitud: **PCT/US2008/077626**

(87) Publicación internacional:

Fecha: **09-04-09**

No. Publicación: **WO 2009/045831 A1**



Formula I

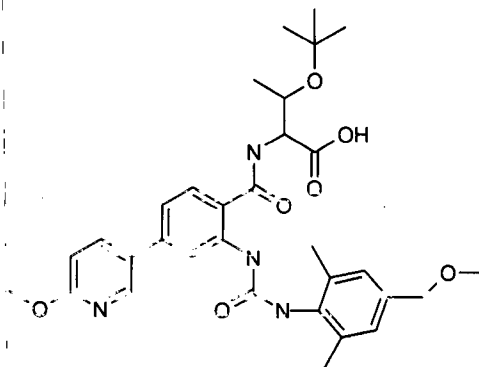
(54) Título:

COMPUESTO INHIBIDOR DE FOSFORILASA DE GLICÓGENO Y COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA DEL MISMO

(57) Resumen:

Reivindicación número 1.-

Un compuesto de la fórmula I:



Fórmula I

o una sal, solvato, o derivado fisiológicamente funcional del mismo.

13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2008/077626

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D213/64 A61P31/4418 A61P3/10

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D A61K A61P

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

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2006/052722 A (SMITHKLINE BEECHAM CORP [US]; EVANS KAREN [US]; CICHY-KNIGHT MARIA [US] 18 May 2006 (2006-05-18) claims; examples 225, 226, 323	1-15

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

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

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

Date of the actual completion of the international search

18 December 2008

Date of mailing of the international search report

29/12/2008

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.O. 5010 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Zervas, Brigitte

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2008/077626

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2006052722 A	18-05-2006	AU 2005304962 A1	18-05-2006
		BR FI0517567 A	17-06-2008
		CA 2536446 A1	18-05-2006
		CN 101098852 A	02-01-2008
		EP 1812383 A1	01-08-2007
		JP 2008519761 T	12-06-2008
		KR 20070026044 A	27-03-2007
		US 2007249670 A1	25-10-2007

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
9 April 2009 (09.04.2009)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2009/045831 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 213/64 (2006.01) **A61P 3/10** (2006.01)
A61K 31/4418 (2006.01)

[US/US]; c/o GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property Department, Five Moore Drive, P.O. Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709-3398 (US).

(21) International Application Number:
PCT/US2008/077626

(74) Agents: **DEPPENBROCK, Bonnie L.** et al.; GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property Department, Five Moore Drive, P.O. Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709 (US).

(22) International Filing Date:
25 September 2008 (25.09.2008)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/975,865 28 September 2007 (28.09.2007) US

(71) Applicant (for all designated States except US):
SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION
[US/US]; One Franklin Plaza, PO Box 7929, Philadelphia, PA 19101 (US).

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

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **BANKER, Pierette** [US/US]; c/o GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property Department, Five Moore Drive, P.O. Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709-3398 (US). **DICKERSON, Scott Howard** [US/US]; c/o GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property Department, Five Moore Drive, P.O. Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709-3398 (US). **GARRIDO, Dulce Maria** [US/US]; c/o GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property Department, Five Moore Drive, P.O. Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709-3398 (US). **SPARKS, Steven Meagher** [US/US]; c/o GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property Department, Five Moore Drive, P.O. Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709-3398 (US). **TAVARES, Francis X** [US/US]; c/o GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property Department, Five Moore Drive, P.O. Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709-3398 (US). **THOMSON, Stephen Andrew**

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): APIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, EG, FZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

- as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))
- of inventorship (Rule 4.17(iv))

Published:

- with international search report
- with sequence listing part of description published separately in electronic form and available upon request from the International Bureau

(54) Title: **GLYCOGEN PHOSPHORYLASE INHIBITOR, COMPOUND AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION THEREOF**

(57) Abstract: This invention relates to a novel compound which is a glycogen phosphorylase inhibitor and its use in the treatment of diabetes and other conditions associated therewith. The invention further relates to a pharmaceutical composition containing the compound and to processes for preparing the compound and pharmaceutical composition.

WO 2009/045831 A1

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT**NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE**(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

DEPPENBROCK, Bonnie L.
GlaxoSmithKline
Corporate Intellectual Property Department
Five Moore Drive
PO Box 13398
Research Triangle Park, NC 27709
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing (day/month/year) 04 February 2010 (04.02.2010)	
Applicant's or agent's file reference PR62629WQ	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/US2008/077626	International filing date (day/month/year) 25 September 2008 (25.09.2008)

1. The following indications appeared on record concerning:			
☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative			
Name and Address SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION One Franklin Plaza PO Box 7929 Philadelphia, PA 19101 United States of America		State of Nationality US	State of Residence US
		Telephone No. 919 483 2370	
		Facsimile No. 919 483 7977	
		E-mail address usciprtp@gsk.com	
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:			
☐ the person ☒ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence			
Name and Address GLAXOSMITHKLINE LLC One Franklin Plaza 200 North 16th Street Philadelphia, PA 19102 United States of America		State of Nationality US	State of Residence US
		Telephone No. 919 483 2370	
		Facsimile No. 919 483 7977	
		E-mail address usciprtp@gsk.com ☐ Notifications by e-mail authorized	
3. Further observations, if necessary:			
4. A copy of this notification has been sent to:			
☒ the receiving Office ☐ the International Searching Authority ☐ the Authority(ies) specified for supplementary search		☐ the International Preliminary Examining Authority ☒ the designated Offices concerned ☐ the elected Offices concerned ☐ other:	

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Mazoillier Auguste e-mail pt03.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 03
---	--

Facsimile No. +41 22 338 87 20

Form PCT/IB/306 (January 2009)

1/ECNJ8N8R0

COMPUESTO INHIBIDOR DE FOSFORILASA DE GLICÓGENO Y

COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA DEL MISMO

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

5

Esta invención se refiere a un compuesto novedoso, el cual es un inhibidor de fosforilasa de glicógeno, y a su uso en el tratamiento de diabetes y otras condiciones asociadas con la misma. La invención se refiere además a una composición farmacéutica que
10 contiene el compuesto, y a procesos para la preparación del compuesto y de la composición farmacéutica.

15

20

25

COMPUESTO INHIBIDOR DE FOSFORILASA DE GLICÓGENO Y**COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA DEL MISMO****CAMPO DE LA INVENCION**

5 La presente invención se refiere a un compuesto inhibidor de fosforilasa de glicógeno, a una composición farmacéutica del compuesto, al uso del compuesto o de la composición farmacéutica que lo contiene en el tratamiento de diabetes, condiciones asociadas con diabetes, y/o isquemia de tejido, incluyendo isquemia
10 miocárdica, y a un proceso para la elaboración del compuesto.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

 El tratamiento de la diabetes sigue siendo una preocupación de salud en una gran parte del mundo. Se desean fármacos oralmente
15 ingeridos que tengan efectos secundarios indeseables mínimos sobre la auto-inyección de insulina. Existe una necesidad continua de fármacos que sean mejores, que tengan menos efectos secundarios, de más larga acción, o que actúen mediante diferentes mecanismos.

 Hay un número de fármacos disponibles para el tratamiento de
20 la diabetes. Éstos incluyen insulina inyectada y fármacos tales como sulfonil-ureas, glipizida, tobutamida, aceto-hexamida, tolazimida, biguanidas, y metformina (glucófago), los cuales se ingieren oralmente. En los pacientes diabéticos en los que no son efectivos los fármacos oralmente ingeridos, se requiere la auto-inyección de
25 insulina. Los pacientes que tienen diabetes Tipo 1 (también referida

como diabetes mellitus dependiente de insulina), usualmente se tratan mediante la auto-inyección de insulina. Los pacientes que sufren de diabetes Tipo 2 (también referida como diabetes mellitus no dependiente de insulina) usualmente se tratan con una combinación de dieta, ejercicio, y un agente oral. Cuando fracasan los agentes orales, se puede prescribir la insulina. Cuando se toman fármacos para diabéticos oralmente, usualmente se requieren con frecuencia múltiples dosis diarias.

La determinación de la dosificación apropiada de insulina requiere de la prueba frecuente del nivel de azúcar en la orina y/o en la sangre de un paciente. La administración de una dosis excesiva de insulina provoca en general hipoglicemia, la cual provoca síntomas desde anomalías leves en la glucosa en sangre hasta el coma, o inclusive la muerte. De la misma manera, los fármacos oralmente ingeridos no están sin efectos secundarios indeseables. Por ejemplo, estos fármacos pueden ser inefectivos en algunos pacientes, y pueden provocar alteraciones gastrointestinales, o pueden perjudicar la función apropiada del hígado en otros individuos. Siempre existe una necesidad de mejores fármacos que tengan menos efectos secundarios, y/o que tengan éxito en donde otros fracasen.

En la diabetes mellitus Tipo 2 o no dependiente de insulina, un objetivo importante es la producción de glucosa hepática. El hígado es el principal regulador de los niveles de glucosa en plasma en el estado en ayunas. El índice de producción de glucosa hepática en los pacientes Tipo 2 típicamente se eleva de una manera

significativa cuando se compara con el de los individuos no diabéticos. Para los diabéticos Tipo 2, en el estado alimentado o post-prandial, el hígado tiene una función proporcionalmente más pequeña en el suministro de glucosa total en plasma, y la producción de glucosa hepática es anormalmente alta.

El hígado produce glucosa mediante la glicogenólisis (descomposición del polímero de glucosa denominado como glicógeno), y mediante la gluconeogénesis (síntesis de glucosa a partir de los precursores de 2- y 3-carbono). La glicogenólisis, por consiguiente, es un objetivo importante para la interrupción de la producción de glucosa hepática. Existe alguna evidencia que sugiere que la glicogenólisis puede contribuir a la producción inapropiada de glucosa hepática en los pacientes diabéticos Tipo 2. Los individuos que tienen enfermedades de almacenamiento de glicógeno en hígado, tales como enfermedad de Hers o deficiencia de fosforilasa de glicógeno, con frecuencia exhiben hipoglicemia episódica. Además, en los seres humanos de post-absorción normal, se estima que hasta aproximadamente el 75 por ciento de la producción de glucosa hepática resulta a partir de la glicogenólisis.

La glicogenólisis se lleva a cabo en el hígado, en el músculo, y en el cerebro, mediante las isoformas específicas de tejido de la enzima de fosforilasa de glicógeno. Esta enzima disocia la macromolécula de glicógeno para liberar glucosa-1-fosfato y una macromolécula de glicógeno acortada.

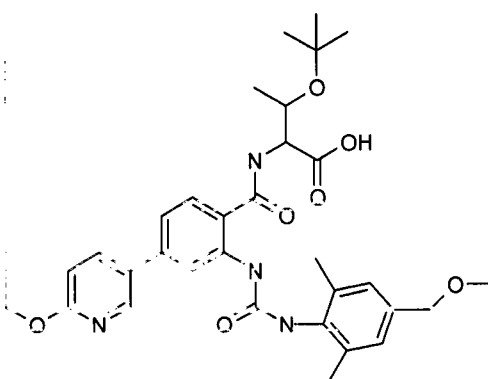
Los inhibidores de fosforilasa de glicógeno incluyen glucosa y

sus análogos, cafeína y otros análogos de purina, aminas cíclicas con diferentes sustituyentes, acil-ureas, y compuestos tipo indol. En general se ha postulado que estos compuestos e inhibidores de fosforilasa de glicógeno son de un uso potencial en el tratamiento de la diabetes Tipo 2, mediante la disminución de la producción de la glucosa hepática y la reducción de la glicemia. Adicionalmente, se cree que es deseable que el inhibidor de fosforilasa de glicógeno sea sensible a las concentraciones de glucosa en sangre.

De conformidad con lo anterior, lo que se desea es un nuevo compuesto y una composición farmacéutica que lo contenga, para el tratamiento de la diabetes y/o de las condiciones asociadas con la diabetes.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

La presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I:



Fórmula I

o una sal, solvato, o derivado fisiológicamente funcional del mismo.

También se proporciona una composición farmacéutica, la cual comprende un compuesto de la fórmula I, una sal, solvato, o derivado fisiológicamente funcional del mismo.

Además, se proporciona una composición farmacéutica, la cual
5 comprende un compuesto de la fórmula I, una sal, solvato, o derivado fisiológicamente funcional del mismo, y uno o más excipientes.

todavía se proporciona además un método de tratamiento, el cual comprende administrar a un mamífero, en particular a un ser
10 humano, una composición farmacéutica, la cual comprende un compuesto de la fórmula I, una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, o derivado fisiológicamente funcional del mismo, y cuando menos un excipiente, en donde este tratamiento es para una enfermedad o condición seleccionada a partir del grupo que consiste
15 en diabetes, condiciones asociadas con diabetes, e isquemia de tejido, incluyendo isquemia miocárdica.

Adicionalmente, se proporciona un compuesto de la fórmula I, una sal, solvato, o derivado fisiológicamente funcional del mismo, para utilizarse como una sustancia terapéutica activa (en terapia). Y
20 también se proporciona un compuesto de la fórmula I, una sal, solvato, o derivado fisiológicamente funcional del mismo, para utilizarse en el tratamiento de diabetes, condiciones asociadas con diabetes, y/o isquemia de tejido, incluyendo isquemia miocárdica en un mamífero, en especial en un ser humano.

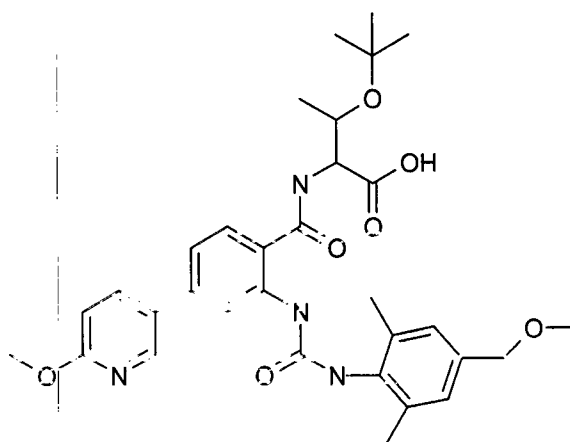
25 También se proporciona un proceso para la preparación de un

compuesto de la fórmula I, una sal, solvato, o derivado fisiológicamente funcional del mismo.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

5

10

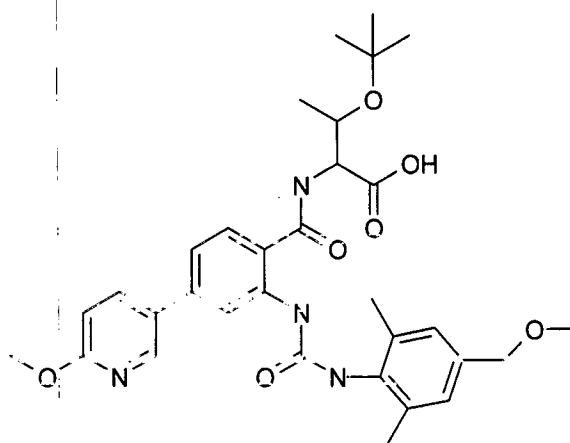


Fórmula I

La actividad de la fosforilasa de glicógeno en el tejido muscular es importante para la generación de glucosa y subsiguientemente la demanda de energía. La inhibición de la fosforilasa de glicógeno muscular en el tiempo del ejercicio puede conducir a debilidad muscular y daño del tejido muscular. Por consiguiente, puede ser deseable tener un compuesto de la presente invención que muestre un mayor efecto sobre la fosforilasa de glicógeno en el hígado, comparándose con el músculo, cuando se da oralmente a mamíferos. El compuesto de la presente invención muestra un fuerte efecto sobre el contenido de glicógeno en el hígado con poco efecto sobre el contenido y la función del glicógeno en el músculo después de una dosis oral. En consecuencia, el compuesto de la presente invención podría exhibir una potente

actividad *in vivo*, podría tener propiedades aceptables de solubilidad y biodisponibilidad, así como podría tener un mejor perfil de seguridad/toxicidad en vista de su selectividad para el tejido del hígado.

La presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I:



Fórmula I

o una sal, solvato, o derivado fisiológicamente funcional del mismo. El nombre químico para un compuesto de la fórmula I es O-(1,1-dimetil-etil)-N-({2-[[({2,6-dimetil4-[(metiloxi)-metil]-fenil}-amino)-carbonil]-amino]-4-[6-(metiloxi)-3-piridinil]-fenil}-carbonil)-treonina.

El compuesto de la fórmula I, o una sal, solvato, o derivado fisiológicamente funcional del mismo, puede existir en formas estereoisoméricas (por ejemplo, contiene uno o más átomos de carbono asimétricos). Los estereoisómeros individuales (enantiómeros y diastereómeros), y las mezclas de los mismos, se incluyen dentro del alcance de la presente invención. La invención

también cubre los isómeros individuales del compuesto (sal, solvato, o derivado fisiológicamente funcional) representado por la fórmula I como mezclas con isómeros de los mismos, en donde uno o más centros quirales están invertidos. De la misma manera, se entiende que un compuesto (sal, solvato, o derivado fisiológicamente funcional) de la fórmula I puede existir en formas tautoméricas diferentes de aquella mostrada en la fórmula, y éstas también se incluyen dentro del alcance de la presente invención. Se debe entender que la presente invención incluye todas las combinaciones y sub-conjuntos de los grupos particulares definidos anteriormente en la presente. El alcance de la presente invención incluye las mezclas de estereoisómeros, así como los enantiómeros purificados o mezclas enantioméricamente/diaestereoméricamente enriquecidas. También se incluyen dentro del alcance de la invención, los isómeros individuales del compuesto representado por la fórmula I, así como cualesquiera mezclas total o parcialmente equilibradas de los mismos. La presente invención también incluye los isómeros individuales del compuesto, sal, solvato, o derivado, representado por la fórmula, así como las mezclas con isómeros de los mismos, en donde uno o más centros quirales están invertidos. Se debe entender que la presente invención incluye todas las combinaciones y sub-conjuntos de los grupos particulares definidos anteriormente en la presente.

La stereoquímica preferida del compuesto se muestra en la siguiente fórmula IA:

También se proporciona una composición farmacéutica, la cual comprende un compuesto de la fórmula I, una sal, solvato, o derivado fisiológicamente funcional del mismo.

Además, se proporciona una composición farmacéutica, la cual
5 comprende un compuesto de la fórmula I, una sal, solvato, o derivado fisiológicamente funcional del mismo, y uno o más excipientes.

todavía se proporciona además un método de tratamiento, el cual comprende administrar a un mamífero, en particular a un ser
10 humano, una composición farmacéutica, la cual comprende un compuesto de la fórmula I, una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, o derivado fisiológicamente funcional del mismo, y cuando menos un excipiente, en donde este tratamiento es para una enfermedad o condición seleccionada a partir del grupo que consiste
15 en diabetes, condiciones asociadas con diabetes, e isquemia de tejido, incluyendo isquemia miocárdica.

Adicionalmente, se proporciona un compuesto de la fórmula I, una sal, solvato, o derivado fisiológicamente funcional del mismo, para utilizarse como una sustancia terapéutica activa (en terapia). Y
20 también se proporciona un compuesto de la fórmula I, una sal, solvato, o derivado fisiológicamente funcional del mismo, para utilizarse en el tratamiento de diabetes, condiciones asociadas con diabetes, y/o isquemia de tejido, incluyendo isquemia miocárdica en un mamífero, en especial en un ser humano.

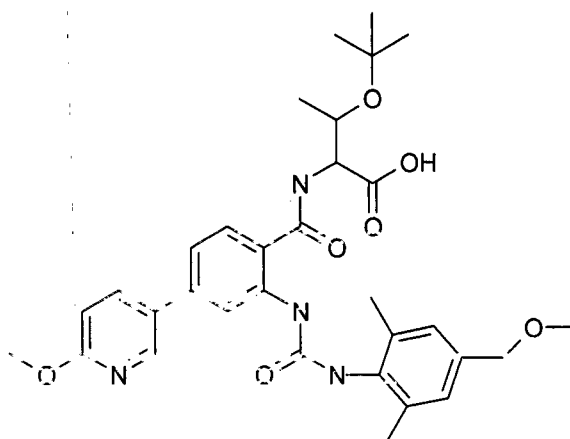
25 También se proporciona un proceso para la preparación de un

compuesto de la fórmula I, una sal, solvato, o derivado fisiológicamente funcional del mismo.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

5

10

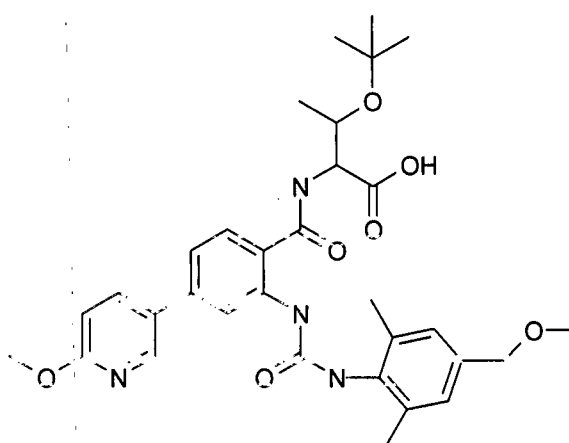


Fórmula I

La actividad de la fosforilasa de glicógeno en el tejido muscular es importante para la generación de glucosa y subsiguientemente la demanda de energía. La inhibición de la fosforilasa de glicógeno muscular en el tiempo del ejercicio puede conducir a debilidad muscular y daño del tejido muscular. Por consiguiente, puede ser deseable tener un compuesto de la presente invención que muestre un mayor efecto sobre la fosforilasa de glicógeno en el hígado, comparándose con el músculo, cuando se da oralmente a mamíferos. El compuesto de la presente invención muestra un fuerte efecto sobre el contenido de glicógeno en el hígado con poco efecto sobre el contenido y la función del glicógeno en el músculo después de una dosis oral. En consecuencia, el compuesto de la presente invención podría exhibir una potente

actividad *in vivo*, podría tener propiedades aceptables de solubilidad y biodisponibilidad, así como podría tener un mejor perfil de seguridad/toxicidad en vista de su selectividad para el tejido del hígado.

La presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I:



Fórmula I

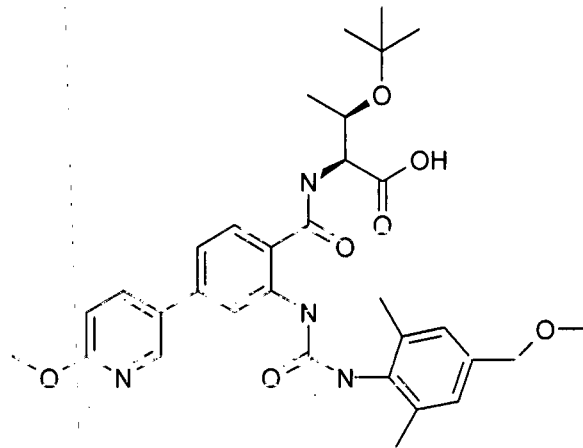
o una sal, solvato, o derivado fisiológicamente funcional del mismo. El nombre químico para un compuesto de la fórmula I es O-(1,1-dimetil-etil)-N-({2-[[({2,6-dimetil4-[(metiloxi)-metil]-fenil}-amino)-carbonil]-amino}-4-[6-(metiloxi)-3-piridinil]-fenil]-carbonil)-treonina.

El compuesto de la fórmula I, o una sal, solvato, o derivado fisiológicamente funcional del mismo, puede existir en formas estereoisoméricas (por ejemplo, contiene uno o más átomos de carbono asimétricos). Los estereoisómeros individuales (enantiómeros y diaestereómeros), y las mezclas de los mismos, se incluyen dentro del alcance de la presente invención. La invención

también cubre los isómeros individuales del compuesto (sal, solvato, o derivado fisiológicamente funcional) representado por la fórmula I como mezclas con isómeros de los mismos, en donde uno o más centros quirales están invertidos. De la misma manera, se entiende que un compuesto (sal, solvato, o derivado fisiológicamente funcional) de la fórmula I puede existir en formas tautoméricas diferentes de aquella mostrada en la fórmula, y éstas también se incluyen dentro del alcance de la presente invención. Se debe entender que la presente invención incluye todas las combinaciones y sub-conjuntos de los grupos particulares definidos anteriormente en la presente. El alcance de la presente invención incluye las mezclas de estereoisómeros, así como los enantiómeros purificados o mezclas enantioméricamente/diaestereoméricamente enriquecidas. También se incluyen dentro del alcance de la invención, los isómeros individuales del compuesto representado por la fórmula I, así como cualesquiera mezclas total o parcialmente equilibradas de los mismos. La presente invención también incluye los isómeros individuales del compuesto, sal, solvato, o derivado, representado por la fórmula, así como las mezclas con isómeros de los mismos, en donde uno o más centros quirales están invertidos. Se debe entender que la presente invención incluye todas las combinaciones y sub-conjuntos de los grupos particulares definidos anteriormente en la presente.

La estereoquímica preferida del compuesto se muestra en la siguiente fórmula IA:

5



Fórmula I

10 Será apreciado por los expertos en la materia que el compuesto de la presente invención también se puede utilizar en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, o derivado fisiológicamente funcional del mismo. Típicamente, pero no de una manera absoluta, las sales de la presente invención son sales

15 farmacéuticamente aceptables. Las sales abarcadas dentro del término "sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a las sales no tóxicas del compuesto de la invención. Las sales del compuesto de la presente invención pueden incluir sales convencionales formadas a partir de ácidos o bases inorgánicos u orgánicos

20 farmacéuticamente aceptables, así como sales de amonio cuaternario. Estas sales pueden comprender sales de adición de ácido. En general, las sales se forman a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente aceptables. Otros ejemplos específicos de sales de ácido adecuadas incluyen ácido clorhídrico,

25 bromhídrico, azufreico, fosfórico, nítrico, perclórico, fumárico,

acético, propiónico, succínico, glicólico, fórmico, láctico, maleico, tartárico, cítrico, pamoico, malónico, hidrox-maleico, fenil-acético, glutámico, benzoico, salicílico, fúmico, toluen-sulfónico, metan-sulfónico (mesilato), naftalen-2-sulfónico, bencen-sulfónico, hidrox-naftoico, yodhídrico, málico, teroico, tánico, esteroico, y similares.

Otros ácidos, tales como ácido oxálico y trifluoro-acetato, aunque por sí mismos no son farmacéuticamente aceptables, pueden ser útiles en la preparación de las sales útiles como intermediarios en la obtención del compuesto de la invención y sus sales farmacéuticamente aceptables. Otros ejemplos específicos de las sales básicas adecuadas incluyen las sales de sodio, litio, potasio, magnesio, aluminio, calcio, zinc, N,N'-dibencil-etilen-diamina, cloroprocaina, colina, dietanolamina, etilen-diamina, N-metil-glucamina, y procaina. Otras sales representativas incluyen acetato, bencen-sulfonato, benzoato, bitartrato, borato, edetato de calcio, camsilato, carbonato, clavulanato, citrato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicolil-arsanilato, hexil-resorcinato, bromhidrato, clorhidrato, hidrox-naftoato, yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metil-sulfato, mono-maleato de potasio, mucato, napsilato, nitrato, oxalato, pamoato (embonato), palmitato, pantotenato, fosfato/difosfato, poli-galacturonato, salicilato, estearato, subacetato, succinato, sulfato, tanato, tartrato, teoclato, tosilato, trietil-yoduro, y valerato.

Como se utiliza en la presente, el término "solvato" se refiere a

un complejo de estequiometría formado por un soluto (en esta invención, un compuesto de la fórmula I, una sal, o derivado fisiológicamente funcional del mismo), y un solvente. Estos solventes, para el propósito de la invención, no pueden interferir con la actividad biológica del soluto. Los ejemplos no limitantes de los solventes adecuados incluyen, pero no se limitan a, agua, metanol, etanol, y ácido acético. De preferencia, el solvente utilizado es un solvente farmacéuticamente aceptable.. Más preferiblemente el solvente utilizado es agua y el solvato es un hidrato.

Como se utiliza en la presente, el término "derivado fisiológicamente funcional" se refiere a cualquier derivado farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la presente invención que, después de su administración a un mamífero, es capaz de proporcionar (directa o indirectamente) un compuesto de la presente invención o un metabolito activo del mismo. Estos derivados, por ejemplo, ésteres y amidas, estarán claros para los expertos en este campo, sin una indebida experimentación. Se puede hacer referencia a la enseñanza de *Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery*, 5a. Edición, Volumen 1: Principles and Practice, el cual se incorpora a la presente como referencia hasta el grado en que enseñe derivados fisiológicamente funcionales.

Los procesos para la preparación de las sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, y derivados fisiológicamente funcionales del compuesto de la fórmula I se conocen generalmente en la materia. Véase, por ejemplo, *Burger's*

Medicinal Chemistry and Drug Discovery, 5a. Edición, Volumen 1: Principles and Practice.

El compuesto (sal, solvato, o derivado fisiológicamente funcional) de la fórmula I se puede preparar de una manera conveniente mediante el proceso ilustrado más adelante. El orden de los pasos anteriores no es crítico para la práctica de la invención, y el proceso se puede practicar llevando los pasos a cabo en cualquier orden adecuado, basándose en el conocimiento de los expertos en este campo. En adición, algunos de los pasos descritos se pueden combinar sin el aislamiento de todos los compuestos intermediarios.

En el esquema 1 que se encuentra más adelante, se ilustra un método general para la síntesis del compuesto de la fórmula I. Los materiales de partida comercialmente disponibles de 4-cloro-2-nitrobenzoato de metilo (2) y de ácido [6-(metiloxi)-3-piridinil]-borónico (3) se pueden acoplar bajo condiciones convencionales utilizando un catalizador, tal como, pero no limitándose a, dicloro-bis-(triciclohexilfosfina)-paladio(II) o dicloro-bis-(trifenil-fosfina)-paladio(II) o tetraquis-(trifenil-fosfina)-paladio, en un solvente tal como acetonitrilo o DME y agua, en la presencia de una base tal como fluoruro de cesio o carbonato de sodio, para dar el intermediario 4. La hidrólisis del éster del intermediario 4 bajo condiciones básicas, tales como hidróxido de litio o hidróxido de sodio, en solventes que incluyan tetrahidrofurano (THF) y/o metanol (MeOH) y/o agua y/o 1,4-dioxano, da el ácido carboxílico correspondiente (5).

El intermediario 7 se forma mediante la mezcla del ácido

carboxílico (5) con O-(1,1-dimetil-etil)-L-treoninato de metilo (6) o su sal de clorhidrato bajo condiciones de acoplamiento convencionales. Estas condiciones incluyen, pero no se limitan a, el uso de EDC (clorhidrato de 1-etil-3(3-dimetil-amino-propil)-carbodi-imida), PyBop (hexafluoro-fosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris- pirrolidino-fosfonio), 5 PyBrOP (hexafluoro-fosfato de bromo-tris-pirrolidino-fosfonio), HOBT (N-hidroxi-benzotriazol), HOAT (N-hidroxi-9-azabenzotriazol), o DIC (N,N'-di-isopropil-carbodi-imida), o HATU (hexafluoro-fosfato de 2-(1H-9-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil-uronio), y DIEA (N,N-di-10 isopropil-etil-amina) o trietil-amina, a temperatura ambiente. Los solventes que se pueden utilizar incluyen sulfóxido de dimetilo, NMP, o de preferencia N,N-dimetil-formamida. En un método preferido, los intermediarios 5 y 6 se combinan en acetato de etilo en la presencia de anhídrido de ácido 1-propan-fosfónico cíclico y una base 15 orgánica, tal como N,N-di-isopropil-etil-amina (DIEA) o trietil-amina, para proporcionar el intermediario 7.

La reducción del grupo nitro del 7 bajo condiciones convencionales, tales como, pero no limitándose a, el tratamiento con paladio sobre carbón bajo una atmósfera de hidrógeno, en un 20 solvente, tal como acetato de etilo o metanol, proporciona el intermediario 8.

El intermediario 10 se forma mediante la mezcla del intermediario 8 con el isocianato, el intermediario 9 (método de síntesis ilustrado más adelante, véase el Esquema 2), y di-isopropil-25 etil-amina (DIEA) o trietil-amina, en un solvente, tal como N,N-

dimetil-formamida. De preferencia, los intermediarios 8 y 9 se combinan en piridina para dar el intermediario 10.

El producto final se forma mediante la disociación del éster del intermediario 10 bajo condiciones básicas, tales como hidróxido de litio o hidróxido de sodio, en solventes que incluyan tetrahidrofurano (THF) y/o metanol (MeOH) y/o agua y/o 1,4-dioxano.

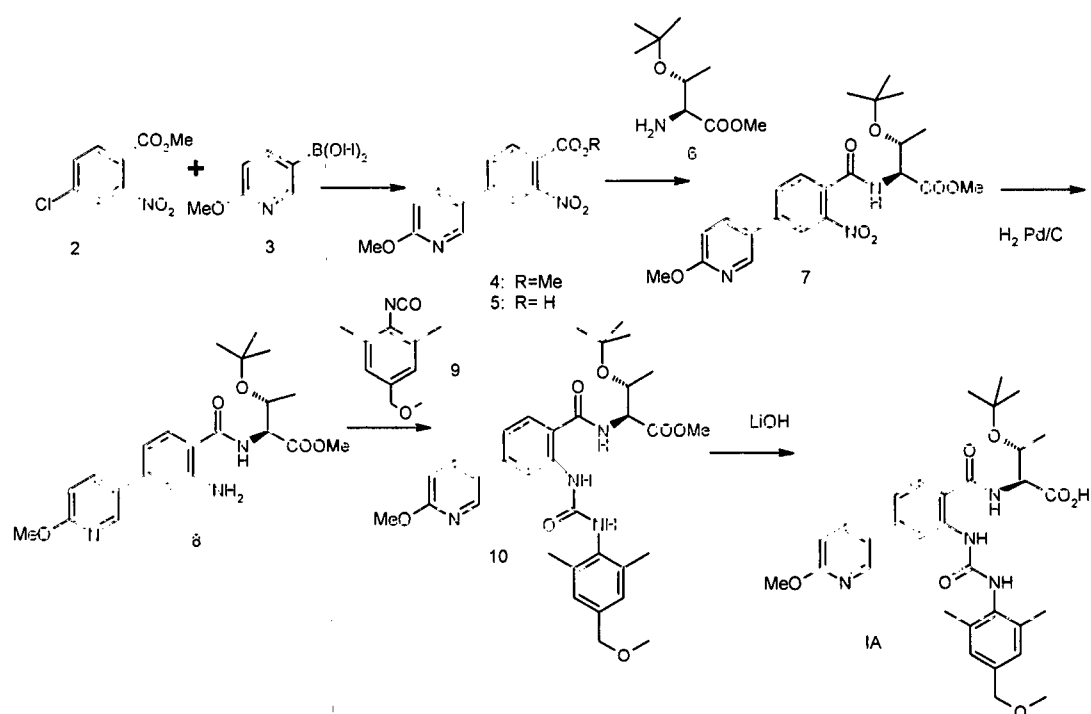
Esquema 1

Síntesis de un compuesto de la fórmula I.

10

15

20



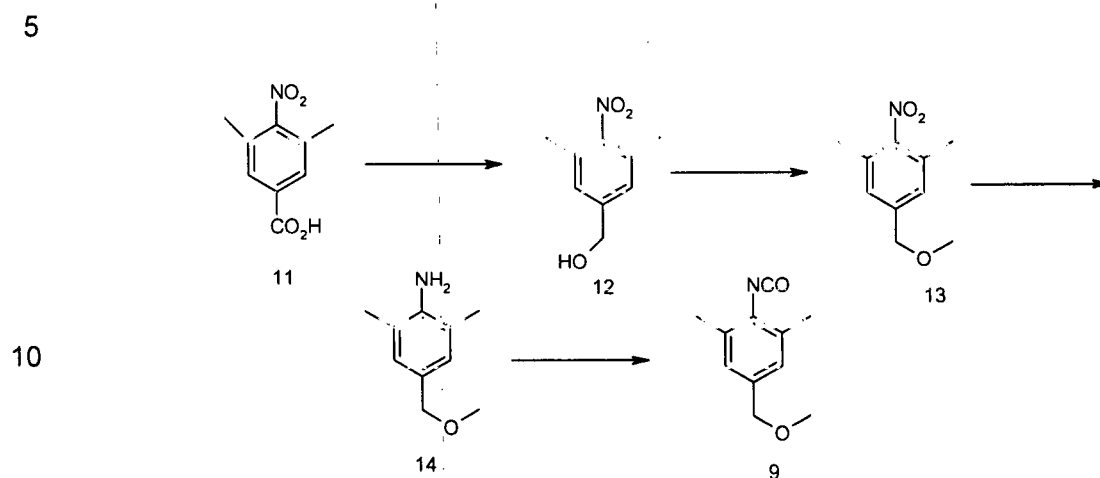
La síntesis de los otros isómeros de la fórmula I se puede llevar a cabo utilizando los isómeros correspondientes, incluyendo

los racematos de la fórmula 6.

En el esquema 2 que se encuentra más adelante, se ilustra un método general para la síntesis del intermediario 9. La reducción del 11 con borohidruro de sodio en la presencia de dietil-eterato de trifluoruro de boro, dará el intermediario 12. La metilación del intermediario 12 se puede llevar a cabo mediante el tratamiento con una base, tal como hidruro de sodio, seguido por el tratamiento con un agente de metilación, tal como yodo-metano o sulfato de dimetilo, en un solvente, tal como dimetil-formamida o NMP, para dar el intermediario 13. De la misma manera, el 12 se puede hacer reaccionar con sulfato de dimetilo en la presencia de hidróxido de sodio acuoso y cloruro de bencil-trietil-amonio en tolueno (sistema bifásico), para dar el intermediario 13. En otro método, el intermediario 12 se puede convertir hasta el bromuro correspondiente, empleando condiciones convencionales, tales como el tratamiento con tribromuro de fósforo en dicloro-metano. El bromuro resultante se puede convertir hasta el intermediario 13 mediante el tratamiento con metóxido de sodio en metanol. La reducción del intermediario 13 se puede llevar a cabo mediante el tratamiento con zinc y una base, tal como hidróxido de sodio, en un solvente, tal como etanol y/o agua, para dar el intermediario 14. En un método alternativo, la reducción del intermediario 13 se puede llevar a cabo mediante el tratamiento con PtO_2 e hidrógeno, en un solvente, tal como etanol. El intermediario 9 se obtiene entonces mediante el tratamiento del intermediario 14 con fosgeno o trifosgeno

y una base, tal como di-isopropil-etil-amina (DIEA), en un solvente, tal como dicloro-metano.

Esquema 2: Síntesis del Intermediario 9.



La invención proporciona además una composición farmacéutica (también referida como una formulación farmacéutica), la cual comprende un compuesto de la fórmula I, una sal, solvato, o derivado fisiológicamente funcional del mismo, y uno o más excipientes (también referidos como vehículos y/o diluyentes en la técnica farmacéutica). Los excipientes son aceptables en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la formulación y no perjudiciales para el receptor de los mismos (es decir, el paciente).

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona un proceso para la preparación de una composición farmacéutica, el cual comprende mezclar (o combinar) un compuesto de la fórmula I, una sal, solvato, o derivado fisiológicamente funcional del mismo,

con cuando menos un excipiente.

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en una forma de dosis unitaria conteniendo una cantidad previamente determinada de ingrediente activo por dosis unitaria. Esta unidad puede contener una dosis terapéuticamente efectiva del compuesto de la fórmula I, de una sal, solvato, o derivado fisiológicamente funcional del mismo, o una fracción de una dosis terapéuticamente efectiva, de tal manera que se podrían administrar múltiples formas de dosificación unitaria en un momento dado para alcanzar la dosis terapéuticamente efectiva deseada. Las formulaciones unitarias de dosificación preferidas son aquéllas que contienen una dosis o sub-dosis diaria, como se menciona anteriormente en la presente, o una fracción apropiada de la misma, de un ingrediente activo. Adicionalmente, estas composiciones farmacéuticas se pueden preparar mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de la farmacia.

Las composiciones farmacéuticas se pueden adaptar para su administración por cualquier vía apropiada, por ejemplo por las vías oral (incluyendo bucal o sublingual), rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal, sublingual, o transdérmica), vaginal, o parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa, o intradérmica). Estas composiciones se pueden preparar mediante cualquier método conocido en la técnica de la farmacia, por ejemplo, poniendo en asociación el ingrediente activo con los excipientes.

Cuando se adaptan para su administración oral, las

composiciones farmacéuticas pueden estar en unidades separadas, tales como tabletas o cápsulas; polvos o gránulos; soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas o batidos comestibles; emulsiones líquidas de aceite en agua, o emulsiones líquidas de agua en aceite. El compuesto (sal, solvato, o derivado) de la invención, o la composición farmacéutica de la invención, también se puede incorporar en un dulce, en una oblea, y/o en una formulación de cinta para la lengua, para su administración como un medicamento de "disolución rápida".

10 Por ejemplo, para su administración oral en la forma de una tableta o cápsula, el componente de fármaco activo se puede combinar con un vehículo inerte oral, no tóxico, farmacéuticamente aceptable, tal como etanol, glicerol, agua, y similares. Los polvos o gránulos se preparan mediante la trituration del compuesto hasta un tamaño fino adecuado, y su mezcla con un vehículo farmacéutico triturado de una manera similar, tal como un carbohidrato comestible, como, por ejemplo, almidón o manitol. También puede haber agentes savorizantes, conservadores, dispersantes y colorantes presentes.

20 Las cápsulas se elaboran mediante la preparación de una mezcla en polvo, como se describe anteriormente, y se rellenan las vainas de gelatina o no gelatinosas formadas. Se pueden agregar derrapantes y lubricantes, tales como sílice coloidal, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio, y polietilenglicol sólido, a la mezcla en polvo antes de la operación de llenado. También se puede 25 agregar un agente desintegrante o solubilizante, tal como agar-agar,

carbonato de calcio, o carbonato de sodio, para mejorar la disponibilidad del medicamento cuando se ingiera la cápsula.

Más aún, cuando se desee o sea necesario, se pueden incorporar en la mezcla aglutinantes, lubricantes, agentes desintegrantes, y agentes colorantes adecuados. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales, tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas, tales como acacia, tragacanto, alginato de sodio, carboxi-metil-celulosa, polietilenglicol, ceras, y similares. Los lubricantes utilizados en estas formas de dosificación incluyen oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio, y similares. Los desintegrantes incluyen, sin limitación, almidón, metil-celulosa, agar, bentonita, goma de xantano, y similares.

Las tabletas se formulan, por ejemplo, mediante la preparación de una mezcla en polvo, se granula o se forma en trozos, se agrega un lubricante y un desintegrante, y se comprime en tabletas. Una mezcla en polvo se prepara mediante la mezcla del compuesto, adecuadamente triturado, con un diluyente o una base, como se describe en lo anterior, y opcionalmente, con un aglutinante, tal como carboxi-metil-celulosa, y alginato, gelatina, o polivinil-pirrolidona, una solución retardante, tal como parafina, un acelerador de resorción, tal como una sal cuaternaria, y/o un agente de absorción, tal como bentonita, caolín, o difosfato de calcio. La mezcla en polvo se puede granular humedeciendo un aglutinante, tal

como un jarabe, pasta de almidón, mucílago de acacia, o soluciones de materiales celulósicos o poliméricos, y se fuerza a través de un tamiz. Como una alternativa a la granulación, la mezcla en polvo se puede pasar a través de una máquina formadora de tabletas, y el
5 resultado es el de trozos imperfectamente formados que se rompen en gránulos. Los gránulos se pueden lubricar para evitar que se adhieran a los dados formadores de tabletas, por medio de la adición de ácido esteárico, una sal de estearato, talco, o aceite mineral. La mezcla lubricada se comprime entonces en tabletas. El compuesto
10 (sal, solvato, o derivado) de la presente invención también se puede combinar con un vehículo inerte de flujo libre, y se comprime en tabletas directamente sin pasar a través de los pasos de granulación o de formación de trozos. Se puede proporcionar un recubrimiento protector opaco transparente consistente en una capa selladora de
15 shellac, un recubrimiento de azúcar, o un material polimérico, y un recubrimiento pulido de cera. Se pueden agregar materiales de tinte a estos recubrimientos para distinguir diferentes dosificaciones.

Los fluidos orales, tales como soluciones, jarabes, y elixires, se pueden preparar en una forma unitaria de dosificación, de tal
20 manera que una cantidad dada contenga una cantidad previamente determinada del ingrediente activo. Los jarabes se pueden preparar mediante la disolución del compuesto (sal, solvato, o derivado) de la invención en una solución acuosa adecuadamente saborizada, mientras que los elixires se preparan a través del uso de un vehículo
25 alcohólico no tóxico. Las suspensiones se pueden formular mediante

la dispersión del compuesto (sal, solvato, o derivado) de la invención en un vehículo no tóxico. Se pueden agregar solubilizantes y emulsionantes, tales como alcoholes isoestearílicos etoxilados y éteres de sorbitol de polioxietileno, conservadores, aditivos de sabor, tales como aceite de hierbabuena, edulcorantes naturales, 5 sacarina, u otros edulcorantes artificiales, y similares.

Cuando sea apropiado, las formulaciones unitarias de dosificación para su administración oral se pueden microencapsular. La formulación también se puede preparar para prolongar o sostener 10 la liberación, como por ejemplo, mediante recubrimiento, o empotrando el material en partículas en polímeros, cera, o similares.

En la presente invención, se prefieren las tabletas y cápsulas para el suministro de la composición farmacéutica.

Como se utiliza en la presente, el término "tratamiento" incluye 15 la profilaxis, y se refiere a aliviar la condición especificada, eliminar o reducir uno o más síntomas de la condición, hacer más lento o eliminar el progreso de la condición, y prevenir o demorar la recurrencia de la condición en un paciente o sujeto previamente afligido o diagnosticado. La profilaxis (o prevención o demora de 20 establecimiento de la enfermedad) típicamente se lleva a cabo mediante la administración de un fármaco de la misma manera o de una manera similar a la que se emplearía para un paciente con la enfermedad o condición desarrollada.

La presente invención proporciona un método para el 25 tratamiento en un mamífero, en especial en un ser humano, que

sufra de diabetes o de una condición relacionada, tal como obesidad, síndrome X, resistencia a la insulina, nefropatía diabética, neuropatía diabética, retinopatía diabética, hiperglicemia, hipercolesterolemia, hiperinsulinemia, hiperlipidemia, enfermedad cardiovascular, embolia, aterosclerosis, trastornos de lipoproteínas, hipertensión, isquemia de tejido, isquemia miocárdica, y depresión. Este tratamiento comprende el paso de administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I, una sal, solvato, o derivado fisiológicamente funcional del mismo, al mamífero mencionado, en particular a un ser humano. El tratamiento también puede comprender el paso de administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica que contenga un compuesto de la fórmula I, una sal, solvato, o derivado fisiológicamente funcional del mismo, al mamífero mencionado, en particular a un ser humano.

Como se utiliza en la presente, el término "cantidad efectiva" significa la cantidad de un fármaco o de un agente farmacéutico que provocará la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal, o ser humano, que esté siendo buscada, por ejemplo, por un investigador o clínico.

El término "cantidad terapéuticamente efectiva" significa cualquier cantidad que, comparándose con un sujeto correspondiente que no haya recibido dicha cantidad, dé como resultado un mejor tratamiento, sanado, prevención, o mitigación de una enfermedad, trastorno, o efecto secundario, o una disminución en la velocidad de

avance de una enfermedad o trastorno. El término también incluye dentro de su alcance, las cantidades efectivas para mejorar una función fisiológica normal. Para utilizarse en terapia, se pueden administrar la cantidades terapéuticamente efectivas de un compuesto de la fórmula I, así como de las sales, solvatos, y derivados fisiológicamente funcionales del mismo, como el producto químico en bruto. Adicionalmente, el ingrediente activo se puede presentar como una composición farmacéutica.

Aunque, para utilizarse en terapia, es posible que se pueda administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I (sal, solvato, o derivado fisiológicamente funcional del mismo) como el producto químico en bruto, típicamente se presenta como el ingrediente activo de una composición o formulación farmacéutica.

La cantidad terapéuticamente efectiva precisa de un compuesto (sal, solvato, o derivado fisiológicamente funcional) de la invención dependerá de un número de factores, incluyendo, pero no limitándose a, la edad y el peso del sujeto (paciente) que se esté tratando, el trastorno preciso que requiera del tratamiento y su gravedad, la naturaleza de la formulación/composición farmacéutica, y la vía de administración, y por último estará a discreción del médico o veterinario que atienda. Típicamente, un compuesto de la fórmula I (sal, solvato, o derivado fisiológicamente funcional del mismo) se dará para el tratamiento en el intervalo de aproximadamente 0.1 a 100 miligramos/kilogramo de peso corporal

del receptor (paciente, mamífero) al día, y más usualmente en el intervalo de 0.1 a 10 miligramos/kilogramo de peso corporal al día. Las dosificaciones diarias aceptables pueden ser de aproximadamente 1 a aproximadamente 1,000 miligramos al día, y de preferencia de aproximadamente 1 a aproximadamente 100 miligramos al día. Esta cantidad se puede dar en una sola dosis al día, o en un número (tal como dos, tres, cuatro, cinco, o más) de sub-dosis al día, de tal manera que la dosis diaria total sea la misma. Una cantidad efectiva de una sal, solvato, o derivado fisiológicamente funcional del mismo, se puede determinar como una proporción de la cantidad efectiva del compuesto de la fórmula I por sí mismo. Las dosificaciones similares deben ser apropiadas para el tratamiento (incluyendo profilaxis) de las otras condiciones referidas en la presente para el tratamiento. En general, un experto en medicina o en la técnica de la farmacia puede llegar fácilmente a la determinación de la dosificación apropiada.

Adicionalmente, la presente invención comprende un compuesto de la fórmula I, o una sal, solvato, o derivado fisiológicamente funcional del mismo, o una composición farmacéutica del mismo, con cuando menos otro fármaco anti-diabético. Estos fármacos anti-diabéticos pueden incluir, por ejemplo, insulina inyectada y fármacos, tales como sulfonil-ureas, tiazolidinadionas, glipizida, glimepirida, tobutamida, acetohexamida, tolazimida, biguanidas, rosiglitazona, metformina (glucófago), sitagliptina (Januvia), sales o combinaciones de las mismas, y

similares, que se ingieren oralmente. Cuando un compuesto de la invención se emplea en combinación con otro fármaco anti-diabético, los expertos en la materia deben apreciar que la dosis de cada compuesto o fármaco de la combinación puede diferir de aquella cuando el fármaco o el compuesto se utiliza solo. La dosis apropiada será fácilmente apreciada y determinada por los expertos en la materia. La dosis apropiada del compuesto de la fórmula I (sal, solvato, derivado fisiológicamente funcional del mismo), y los otros agentes terapéuticamente activos, y los tiempos relativos de administración, se seleccionarán con el objeto de lograr el efecto terapéutico combinado deseado, y están dentro de la experiencia y discreción del doctor o clínico que atienda.

EXPERIMENTAL

Los siguientes ejemplos se pretenden para ilustración solamente, y no pretenden limitar el alcance de la invención de ninguna manera, siendo la invención definida por las reivindicaciones. A menos que se observe de otra manera, los reactivos están comercialmente disponibles o se preparan de acuerdo con los procedimientos de la literatura.

Ejemplo 1: Preparación del compuesto de la fórmula IA:

O-(1,1-dimetil-etil)-N-({2-{{{2,6-dimetil-4-[(metiloxi)-metil]-fenil}-amino)-carbonil}-amino}-4-[6-(metiloxi)-3-piridinil]-fenil)-carbonil)-L-treonina

Paso 1. 4-[6-(metiloxi)-3-piridinil]-2-nitro-benzoato de metilo

Dos frascos para microondas se cargaron cada uno con 4-cloro-2-nitro-benzoato de metilo (0.5 gramos, 2.32 milimoles), ácido [6-(metiloxi)-3-piridinil]-borónico (0.51 gramos, 3.48 milimoles), dicloro-bis-(tríciclohexil-fosfina)-paladio(II) (0.137 gramos, 0.186 mili-moles), y fluoruro de cesio (1.76 gramos, 11.6 milimoles). A cada frasco se le agregaron acetonitrilo (9 mililitros) y agua (1.5 mililitros). Cada frasco se calentó a 150°C durante 6 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, el contenido de los frascos se combinó, se diluyó con acetato de etilo (100 mililitros), se lavó con salmuera al 50 por ciento, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró bajo presión reducida. Este material se combinó con otros 0.5 gramos de la reacción a escala (4-cloro-2-nitro-benzoato), y se pasó por cromatografía sobre gel de sílice con hexano/acetato de etilo, para dar 2.0 gramos del producto como un aceite color amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8.44 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.87-7.80 (m, 3H), 6.88 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 4.01 (s, 3H), 3.94 (s, 3H).

Paso 2. Ácido 4-[6-(metiloxi)-3-piridinil]-2-nitro-benzoico

Se agregó monohidrato de hidróxido de litio (1.748 gramos, 41.6 milimoles) en agua (15 mililitros) a una solución de 4-[6-(metiloxi)-3-piridinil]-2-nitro-benzoato de metilo (2.0 gramos, 6.94 milimoles) en tetrahidrofurano (50 mililitros), y metanol (20 mililitros). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 4.5 horas. La mezcla de reacción se acidificó con HCl acuoso 1N (100 mililitros), y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se

concentró bajo presión reducida, para dar 1.9 gramos (100 por ciento de rendimiento) de un sólido grisáceo. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 13.9 (brs, 1H), 8.65 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 8.27 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.13 (dd, $J = 2.6, 8.7$, 1H), 8.08 (dd, $J = 1.9, 8.0$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J = 8.6$ Hz, 1 H), 3.91 (s, 3H).

Paso 3. O-(1,1-dimetil-etil)-N-({4-[6-(metiloxi)-3-piridinil]-2-nitro-fenil}-carbonil)-L-treoninato de metilo

Se agregó hexafluoro-fosfato de 2-(1H-9-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil-uronio (HATU) (3.95 gramos, 10.4 milimoles), a una solución de ácido 4-[6-(metiloxi)-3-piridinil]-2-nitro-benzoico (1.90 gramos, 6.93 milimoles), O-(1,1-dimetil-etil)-L treoninato clorhidrato de metilo (1.72 gramos, 7.6 milimoles), y di-isopropil-etil-amina (1.79 gramos, 13.86 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (100 mililitros). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 24 horas. La mayor parte de la dimetil-formamida se removió bajo presión reducida, y el residuo se disolvió en acetato de etilo (100 mililitros), y se lavó con HCl 1 N (50 mililitros), bicarbonato de sodio saturado (50 mililitros), y salmuera (50 mililitros). La fase de acetato de etilo se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. La cromatografía sobre gel de sílice con hexano/acetato de etilo dio 2.9 gramos (94 por ciento de rendimiento) del producto como un aceite color ámbar. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 8.44 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 8.21 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.85-7.81 (m, 2H), 7.73 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 6.89 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H), 6.66 (d, $J = 9.5$ Hz, 1 H), 4.76 (dd, $J = 1.7, 9.3$ Hz, 1

H), 4.36 (m, 1 H), 4.01 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 1.36 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.13 (s, 9H).

Paso 4. N-({2-amino-4-[6-(metiloxi)-3-piridinil]-fenil}-carbonil)-O-(1,1-dimetil-etil)-L-treoninato de metilo

5 Se agregó paladio (al 10 por ciento sobre carbón, 2.0 gramos), a una solución de O-(1,1-dimetil-etil)- N-({4-[6-(metiloxi)-3-piridinil]-2-nitro-fenil}-carbonil)-L-treoninato de metilo (2.90 gramos, 6.51 milimoles) en metanol (125 mililitros) bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se evacuó y se inundó con hidrógeno. La
10 mezcla se agitó luego bajo una atmósfera de hidrógeno durante aproximadamente 18 horas. Después de inundar con nitrógeno, la mezcla se filtró, y el solvente se evaporó bajo presión reducida, para dar 2.45 gramos (91 por ciento de rendimiento) del producto como una espuma. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8.39 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 2.5, 3.6 Hz, 1 H), 7.55 (d, J = 3.0 Hz, 1 H), 6.88-6.81 (m, 4H), 5.61 (brs, 2H), 4.68 (dd, J = 1.9, 9.3 Hz, 1 H), 4.33-4.31 (m, 1 H), 3.98 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 1.27 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.16 (s, 9H).

Paso 5. (3,5-dimetil-4-nitro-fenil)-metanol

20 A una suspensión de borohidruro de sodio (2.91 gramos, 76.7 milimoles) en tetrahidrofurano (100 mililitros), se le agregó ácido 3,5-dimetil-4-nitro-benzoico (8.5 gramos, 43.55 milimoles). Después de agitar durante aproximadamente 5 minutos, se agregó por goteo dietil-eterato de trifluoruro de boro (14.53 gramos, 102.4 milimoles).
25 La reacción se agitó a temperatura ambiente durante

aproximadamente 16 horas. La reacción se vertió lentamente en agua (150 mililitros), y se extrajo con acetato de etilo (300 mililitros, 2 veces); la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró bajo presión reducida, para dar 8.05
5 gramos (102 por ciento de rendimiento) del producto como un sólido grisáceo. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 7.19 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 2.23 (s, 6H).

Paso 6. 1,3-dimetil-5-[(metiloxi)-metil]-2-nitro-benceno

Al (3,5-dimetil-4-nitro-fenil)-metanol (7.0 gramos, 38.68
10 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (150 mililitros), se le agregó hidruro de sodio (1.85 gramos de una dispersión al 60 por ciento en aceite, 46.36 milimoles). Después de agitar durante aproximadamente 40 minutos, se agregó yoduro de metilo, y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La reacción
15 se apagó mediante la adición lenta de agua (500 mililitros), y se extrajo con acetato de etilo (500 mililitros, 2 veces). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se pasó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexanos), para dar
20 5.3 gramos (70 por ciento) del producto. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7.09 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 3.41 (s, 3H), 2.31 (s, 6H).

Paso 7. 2,6-dimetil-4-[(metiloxi)-metil]-anilina

El 1,3-dimetil-5-[(metiloxi)-metil]-2-nitro-benceno (5.0 gramos, 25.6 milimoles) se disolvió en EtOH (120 mililitros), y se calentó
25 hasta 80°C. Se agregó una solución de NaOH (5.9 gramos, 128

milimoles) en agua (10 mililitros), seguida por la adición de zinc (15 gramos, 230 milimoles) en porciones de 5 gramos. Una vez que se completó la adición, la solución se puso a reflujo durante aproximadamente 4 horas, y entonces se enfrió y se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla entonces se filtró, el filtrado se concentró, y el residuo se dividió entre acetato de etilo y salmuera. La capa de salmuera se extrajo con acetato de etilo, y los orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se pasó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexanos), para dar 4.5 gramos (106 por ciento) del producto como un aceite. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 6.93 (s, 2H), 4.31 (s, 2H), 3.58 (brs, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.18 (s, 6H).

Paso 8. 2-isocianato-1,3-dimetil-5-[(metiloxi)-metil]-benceno

A una mezcla de 2,6-dimetil-4-[(metiloxi)-metil]-anilina (3.45 gramos, 20.88 milimoles), y N,N-(di-isopropil)-amino-metil-poliestireno (PS-diEA, Argónaut, 17.6 gramos, carga de 3.56 milimoles/gramo) en dicloro-metano (200 mililitros), se le agregó fosgeno (5.17 gramos de una solución en tolueno al 25 por ciento, 52.2 milimoles) durante aproximadamente 2 a 3 minutos. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 24 horas, y luego se filtró para remover el PS-diEA. La concentración bajo presión reducida dio 4.0 gramos (100 por ciento) del producto como un aceite bronceado. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7.02 (s, 2H), 4.36 (s, 2H), 3.38 (s, 3H), 2.32 (s, 6H).

Paso 9. O-(1,1-dimetil-etil)-N-({2-{{{2,6-dimetil-4-[(metiloxi)-metil]-fenil}-amino)-carbonil}-amino}-4-[6-(metiloxi)-3-piridinil]-fenil}-carbonil)-L-treoninato de metilo

El N-({2-amino-4-[6-(metiloxi)-3-piridinil]-fenil}-carbonil)-O-(1,1-dimetil-etil)-L-treoninato de metilo (2.45 gramos, 5.89 milimoles), y 2-isocianato-1,3-dimetil-5-[(metiloxi)-metil]-benceno (2.25 gramos, 11.79 milimoles) se disolvieron en piridina (30 mililitros), y se agitaron durante aproximadamente 24 horas. La reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo se disolvió en acetato de etilo, y se filtró. La fase de acetato de etilo se lavó con bicarbonato de sodio y salmuera. Después de secar sobre sulfato de sodio, de filtrar, y de concentrar bajo presión reducida, el residuo se pasó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexanos), para dar 3.2 gramos (89 por ciento) del producto. ¹H

RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 10.20 (brs, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.46 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 2.7, 8.5 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.10 (s, 2H), 6.82 (m, 2H), 5.97 (brs, 1H), 4.51 (m, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.29 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 2.31 (s, 6H), 1.20 (d, J = 5.6, 3H), 1.14 (s, 9H).

Paso 10. O-(1,1-dimetil-etil)-N-({2-{{{2,6-dimetil-4-[(metiloxi)-metil]-fenil}-amino)-carbonil}-amino}-4-[6-(metiloxi)-3-piridinil]-fenil}-carbonil)-L-treonina

El O-(1,1-dimetil-etil)-N-({2-{{{2,6-dimetil-4-[(metiloxi)-metil]-fenil}-amino)-carbonil}-amino}-4-[6-(metiloxi)-3-piridinil]-fenil}-carbonil)-L-treoninato de metilo (3.2 gramos, 5.27 milimoles) se

disolvió en tetrahidrofurano (150 mililitros) y metanol (50 mililitros). A esto se le agregó monohidrato de hidróxido de litio (1.328 gramos, 31.6 milimoles) en agua (50 mililitros). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 24 horas. A la
 5 mezcla se le agregó HCl 1N (200 mililitros), y se extrajo con acetato de etilo (300 mililitros, 2 veces). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró bajo presión reducida, para dar 3.16 gramos (100 por ciento) del producto como una espuma blanca. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 12.84 (brs, 1H), 10.12
 10 (brs, 1H), 8.77 (brs, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.46 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.10 (brs, 1H), 7.95 (dd, J = 2.4, 8.5 Hz, 1H), 7.76 (brs, 1H), 7.33 (dd, J = 1.7, 8.3 Hz, 1H), 7.00 (s, 2H), 6.92 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.44 (m, 1H), 4.32 (s, 2H), 4.18 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 2.17 (s, 6H), 1.18-1.13 (m, 12H). ES MS m/z 593 (M+H).

15 **Ejemplo 2: Preparación de la Sal Potásica del Compuesto de la Fórmula IA.**

O-(1,1-dimetil-etil)-N-({2-{{{2,6-dimetil-4-[(metiloxi)-metil]-fenil}-amino)-carbonil}-amino}-4-[6-(metiloxi)-3-piridinil]-fenil}-carbonil)-L-treoninato de potasio

20 A la O-(1,1-dimetil-etil)-N-({2-{{{2,6-dimetil-4-[(metiloxi)-metil]-fenil}-amino)-carbonil}-amino}-4-[6-(metiloxi)-3-piridinil]-fenil}-carbonil)-L-treonina (1.0 gramos, 1.69 milimoles) en acetonitrilo (100 mililitros), se le agrega terbutóxido de potasio (1.0 M en tetrahidrofurano, 1.69 mililitros). La mezcla se agita durante
 25 aproximadamente 15 minutos, y el solvente se remueve bajo presión

reducida, para dar el producto.

Protocolos Biológicos

Se puede demostrar la utilidad de los compuestos de la fórmula I, de una sal, solvato, o derivado fisiológicamente funcional del mismo, en el tratamiento o en la prevención de enfermedades (tales como se detallan en la presente) en animales, en particular en mamíferos (por ejemplo, en seres humanos), mediante la actividad en ensayos convencionales conocidos por un experto ordinario en la técnica pertinente, incluyendo los ensayos *in vitro* e *in vivo* descritos más adelante.

La enzima de fosforilasa de glicógeno (GP) purificada, en donde la fosforilasa de glicógeno está en el estado activado "a", referida como fosforilasa de glicógeno hepática a (HIGPa), se puede obtener de acuerdo con los siguientes procedimientos.

15 Clonación y Expresión Apropriadas de la Fosforilasa de Glicógeno Hepática Humana:

El ADNc de fosforilasa de glicógeno hepática humana se amplificó mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) a partir de una biblioteca de ADNc de hígado humano comercialmente disponible (BD Biosciences). El ADNc se amplificó como 2 fragmentos traslapados utilizando los siguientes cebadores:

5'GGCGAAGCCCCTGACAGACCAGGAGAAG3' con
5'CGATGTCTGAGTGGATTTTAGCCACGCC3' y
5'GGATATAGAAGAGTTAGAAGAAATTG3' con
25 5'GGAAGCTTATCAATTTCCATTGACTTTGTTAGATTTCATTGG3'.

Las condiciones de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) fueron de 94°C durante 1 minuto, 55°C durante 1 minuto, 72°C durante 2 minutos por 40 ciclos utilizando la enzima Pfu Turbo (Stratagene), sulfóxido de dimetilo al 0.5 por ciento, 250 µM de cada nucleótido de trifosfato, y 0.4 µM de cada cebador, más el regulador recomendado por el fabricante de la polimerasa. Cada fragmento de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) se clonó molecularmente, y se determinó la secuencia de ADN de cada inserto. Los 2 fragmentos de ADN del ADNc de la fosforilasa de glicógeno se unieron entonces entre sí en un plásmido de expresión bacteriano, pTXK1007LTev (GlaxoSmithKline), creando un ADNc de longitud completa fusionado en el extremo 5' a los codones para la metionina-glicina-alanina-histidina-histidina-histidina-histidina-histidina-glicina-glicina-glutamato-asparagina-leucina-tirosina-fenilalanina-glutamina-glicina-glicina-. El producto de la proteína tendría una marca de 6Xhistidina seguida por un sitio de disociación de proteasa Tev. Se determinó la secuencia de ADN de ambas cadenas del ADNc en el pTXK1007LTev.

Purificación de la Fosforilasa de Glicógeno de Hígado Humano:

La pasta celular congelada (100 gramos) se descongeló y se suspendió en 1,200 mililitros de Tris 50 mM, NaCl 100 mM, imidazol 15 mM, pH de 8.0. Las células se alteraron suavemente con un Polytron (Brinkman, PT10-35), y se pasaron dos veces a través de un homogeneizador AVP. Los lisados celulares de *E. coli* se aclararon mediante centrifugación a 27,500 x g durante 45 minutos, y se

filtraron a través de un filtro de 0.8 micras. La solución se aplicó a una columna Superflow Ni-NTA de 21 mililitros (Qiagen) (ID de 25 milímetros x H de 4.0 centímetros) previamente equilibrada con Tris 50 mM, NaCl 100 mM, e imidazol 15 mM, pH de 8.0. La columna se lavó con regulador de equilibrio hasta que el A280 regresó hasta la línea base. Las proteínas débilmente enlazadas se eluyeron a partir de la columna con 10 volúmenes de la columna de lecho de imidazol 50 mM en el mismo regulador. La fosforilasa de glicógeno se eluyó en pasos de 100 mM y 250 mM de imidazol. Ambas fracciones de 100 mM y 250 mM se reservaron y luego se diluyeron 5 veces con regulador de Tris 50 mM, pH de 8.0. Esta solución se cargó sobre una columna de flujo rápido Q de 21 mililitros (Amersham Pharmacia Biotech AB, ID de 2.6 centímetros X H de 4.0 centímetros) previamente equilibrada con Tris 50 mM, pH de 8.0. La fosforilasa de glicógeno se eluyó con un gradiente continuo desde el 0 hasta el 30 por ciento de NaCl 1 M en Tris 50 mM, pH de 8.0 (regulador B). Las fracciones de la fosforilasa de glicógeno purificada de entre el 15 por ciento y el 20 por ciento de regulador B se reservaron, se pusieron en alícuotas en tubos microcentrífugos, y se almacenaron a -80°C. La fracción purificada formó una sola banda de aproximadamente 100 kd en un gel de SDS-PAGE.

Activación de Fosforilasa de Glicógeno de Hígado Humano:

Se logró la activación de la fosforilasa de glicógeno de hígado humano (es decir, la conversión de la forma de HLGPb inactiva hasta la forma de HLGPa activada), mediante la fosforilación de HLGPb

con la cinasa de fosforilasa inmovilizada.

Se disolvieron 10 miligramos de cinasa de fosforilasa (Sigma, P-2014) en 2.5 mililitros de HEPES 100 mM, CaCl_2 80 mM (pH de 7.4), y se mezclaron suavemente con 1 mililitro de perlas Affi-Gel (Agarosa de Éster Activa, BioRad # 153-6099) previamente equilibradas en el mismo regulador. La mezcla se hizo oscilar durante 4 horas a 4°C. Las perlas se lavaron una vez con el mismo regulador, y se bloquearon durante 1 hora a temperatura ambiente con una solución de HEPES 50 mM, metil-éster de glicina 1 M, pH de 8.0. Entonces las perlas se lavaron con HEPES 50 mM, β -mercapto-etanol 1 mM, pH de 7.4, y se almacenaron a 4°C.

La fosforilasa de glicógeno purificada congelada (HLGPb) se descongeló a 4°C, y luego se dializó durante la noche en HEPES 50 mM, NaCl 100 mM, pH de 7.4. Luego se incubaron 15 miligramos de la HLGPb dializado, ATP 3 mM, y MgCl_2 5 mM, con 500 microlitros de las perlas de cinasa de fosforilasa inmovilizadas Affi-Gel preparadas, equilibradas con HEPES 50 mM, NaCl 100 mM, pH de 7.4. El grado de fosforilación se monitoreó en seguida del incremento en la actividad a intervalos de 10 minutos, utilizando en sistema de ensayo ilustrado en seguida. Dicho de una manera breve, el ensayo contuvo fosforilasa de glicógeno de hígado humano 0.1 μM , HEPES 50 mM, KCl 100 mM, EGTA 2.5 mM, MgCl_2 , KH_2PO_4 3.5 mM, DTT 0.5 mM, 0.4 miligramos/mililitro de glicógeno, glucosa 7.5 mM, dinucleótido de β -nicotinamida-adenina 0.50 mM (β -NAD), 3 Unidades/mililitro de fosfo-glucomutasa, y 5 Unidades/mililitro de deshidrogenasa de

glucosa-6-fosfato. La actividad se monitoreó en seguida de la reducción de NAD^+ a 340 nanómetros. La reacción se detuvo mediante la remoción de las perlas de la mezcla, cuando ya no se observó ningún incremento adicional en la actividad (de 30 a 60 minutos). La fosforilación se confirmó adicionalmente mediante el análisis de la muestra mediante espectroscopía de masas. El sobrenadante que contenía la muestra activada se dializó en HEPES 50 mM, NaCl 100 mM, pH de 7.4 durante la noche. La muestra final se mezcló con un volumen igual de glicerol, se puso en alícuotas en tubos microcentrífugos, y se almacenó a -20°C .

Ensayo de la Actividad Enzimática de la Fosforilasa de Glicógeno de Hígado Humano a:

Se desarrolló un ensayo enzimático para medir la respuesta de la forma activada de la fosforilasa de glicógeno (HLGPa) a los compuestos de molécula pequeña ($<1,000$ Dáltones). El ensayo se configuró para monitorear la reacción glicogenolítica farmacológicamente relevante, mediante el acoplamiento de la producción de glucosa-1-fosfato a partir de glicógeno y fosfato inorgánico con la fosfo-glucomutasa, la deshidrogenasa de glucosa-6-fosfato, oxidasa de NADH, y peroxidasa de radícula roja, para producir el producto fluorescente de resorrufina. Las concentraciones de los componentes reactivos fueron como siguen: fosforilasa de glicógeno de hígado humano a 15 nM, 1 miligramo/mililitro de glicógeno, K_2HPO_4 5 mM, 40 Unidades/mililitro de fosfo-glucomutasa (Sigma), 20 Unidades/mililitro de deshidrogenasa de glucosa-6-

fosfato (Sigma), oxidasa de NADH de *Thermus thermophilus* 20 nM (preparada como se describe en Park, H.J.; Kreutzer, R.; Reiser, C.O.A; Sprinzl, M. *Eur. J. Biochem.* 1992, 205, 875-879), 2 Unidades/mililitro de peroxidasa de radícula roja (Sigma), FAD 30 μ M, NAD⁺ 250 μ M, Rojo Amplex 50 μ M, glucosa +/- 10 mM. El regulador de ensayo de base fue de HEPES 50 mM, NaCl 100 mM, pH de 7.6. Para ayudar en la identificación de los inhibidores de fosforilasa de glicógeno sensibles a la glucosa, el ensayo se llevó a cabo con y sin glucosa 10 mM. Con el objeto de depurar el ensayo de los componentes contaminantes que pueden contribuir a la producción de resorrufina no específica de HLGP_a, los reactivos se prepararon como dos cócteles concentrados 2x. Se preparó una solución de perlas de agarosa recubiertas con catalasa en el regulador de ensayo de base. El primer cóctel (cóctel # 1) consistió en la oxidasa de NADH de *Thermus thermophilus*, NAD⁺, glicógeno, fosfo-glucomutasa, deshidrogenasa de glucosa-6-fosfato, K₂HPO₄, FAD, y 50 Unidades/mililitro de perlas de agarosa recubiertas con catalasa, glucosa +/- 10 mM. Se agregó Rojo Amplex a esta solución después de la incubación a 25°C durante 30 minutos, y las perlas de agarosa recubiertas de catalasa se removieron mediante centrifugación y retención del sobrenadante. El segundo cóctel (cóctel # 2) contuvo fosforilasa de glicógeno de hígado humano-a y peroxidasa de rábano +/- 10 mM de glucosa. Los ensayos se llevaron a cabo con la incubación previa de los compuestos de esta invención con el cóctel # 2 durante 15 minutos, seguida por la adición del

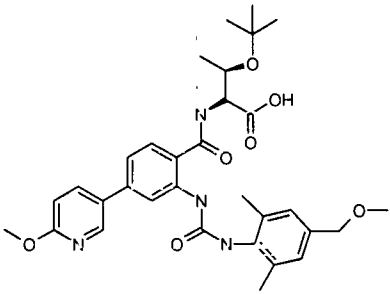
coctel # 1 para iniciar la reacción. Los ensayos se llevaron a cabo en placas de microtitulación de 96 (Costar # 3694, negras de 1/2 volumen) o de 384 pozos (Greiner negras de pequeño volumen). El cambio en la fluorescencia debido a la formación del producto se midió en un lector de placas de fluorescencia (Molecular Devices SpectraMax M2) con excitación a 560 nanómetros y emisión a 590 nanómetros. La actividad del compuesto de ejemplo 1 se muestra en la siguiente Tabla 1.

Tabla 1

10

15

20

Ej.#	Estructura	Nombre Químico	ESMS +m/z	IC ₅₀ (µM)
1		O-(1,1-dimetil- etil)-N-({2-([(2,6- dimetil-4- [(metiloxi)-metil]- fenil}-amino)- carbonil]-amino)- 4-[6-(metiloxi)-3- piridinil]-fenil}- carbonil)-L- treonina	593 (M+H)	0.005

Modelo de Estímulo de Glucagon *In Vivo*

25

Las ratas CD machos canuladas en la vena yugular (de 220 a

260 gramos) (Charles Rivers, Raleigh, NC) se recibieron de 1 a 2 días después de la canulación, y se alojaron individualmente en lechos Alfa-dri^{MR} (Shepherd Specialty Papers, Inc., Kalamazoo, MI) con acceso libre al alimento (Dieta de Laboratorio 5001, PMI Nutrition International, Brentwood, MO) y al agua, y se mantuvieron con un ciclo de 12 horas de luz/oscuridad a 21°C y con el 50 por ciento de humedad relativa durante 3 a 4 días antes de los estudios de estímulo de glucagon. En el día del estudio, las ratas se clasificaron por el peso corporal en los grupos de tratamiento (N = 4-5), y se alojaron individualmente en jaulas de cajas de zapatos con lecho de Alpha-dri limpio. Las líneas de cánula se abrieron mediante la remoción de 0.2 mililitros de sangre, y se inundaron con 0.2 mililitros de solución salina estéril. Después de una hora de aclimatación, se recolectaron las muestras de sangre para determinar la glucosa basal, y las ratas se dosificaron oralmente con el vehículo (sulfóxido de dimetilo al 5 por ciento : Solutol HS15 al 30 por ciento : PEG400 al 20 por ciento : N-metil-glucamina 25 mM al 45 por ciento), o con el fármaco (5 mililitros/kilogramo). Dos horas después de la dosificación del fármaco, se recolectó una muestra de sangre en el tiempo cero (0.4 mililitros) para la determinación de la glucosa, y las ratas se dosificaron a través de la vena yugular con Sandostatina, 0.5 miligramos/kilogramo (Novartis Pharmaceuticals Corp., East Hanover, NJ), y glucagon, 10 microgramos/kilogramo (Bedford Laboratories, Bedford, OH). Las muestras de sangre se recolectaron después de 10 y 20 minutos para la determinación de

glucosa. La sangre entera se colocó en un tubo de recolección de sangre Terumo Capiject (Terumo Medical Corp., Elkton, MD), se dejó asentarse a temperatura ambiente durante 20 a 30 minutos, y luego se centrifugó (3,000 x g) para obtener el suero. Los niveles en suero de glucosa se determinaron utilizando un inmunoanalizador de química clínica Olympus AU640^{MP} (Olympus America Inc., Melville, NY). Se calculó el porcentaje de reducción (% R) de la AUC de la glucosa de vehículo para cada tratamiento con fármaco, utilizando la fórmula: % de reducción = 100 * 1 - (AUC fármaco/AUC vehículo), en donde la AUC se calculó a partir de los valores de glucosa en suero utilizando la ecuación: $AUC = (T_0 + T_{10})/2 * 10 + (T_{10} + T_{20})/2 * 10 - (T_0 * 20)$. En la siguiente Tabla 2 se muestra la actividad del compuesto de ejemplo 1.

Tabla 2
Actividad del compuesto en el modelo de estímulo de glucagon
in vivo

20	Dosis de O-(1,1-dimetil-etil)-N-({2-[[({2,6-dimetil-4-[(metiloxi)-metil]-fenil}-amino)-carbonil]-amino}-4-[6-metiloxi]-3-piridinil]-fenil}-carbonil)-L-treonina (compuesto 1) (mg/kg)	% R
	0.5	32
	2	53
25	5	63

5	Dosis de O-(1,1-dimetil-etil)-N-({2-[[({2,6-dimetil-4- [(metiloxi)-metil]-fenil}-amino)-carbonil]-amino}-4- [6-metiloxi)-3-piridinil]-fenil}-carbonil)-L-treonina (compuesto 1) (mg/kg)	% R
	15	70

10

15

20

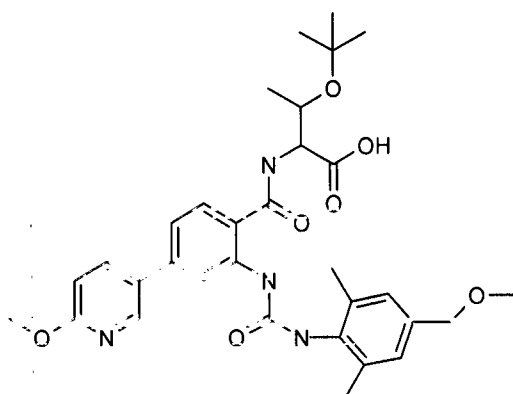
25

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I:

5

10



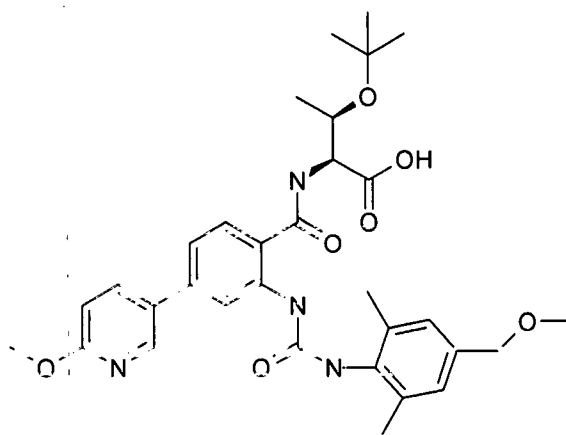
Fórmula I

o una sal, solvato, o derivado fisiológicamente funcional del mismo.

15

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde la estereoquímica es la que se muestra en la fórmula IA:

20



25

Fórmula IA

3. Una composición farmacéutica, la cual comprende un compuesto de la reivindicación 1 ó 2, una sal, solvato, o derivado fisiológicamente funcional del mismo.

5 4. Una composición farmacéutica, la cual comprende un compuesto de la reivindicación 1 ó 2, una sal, un solvato, o derivado fisiológicamente funcional del mismo, y uno o más excipientes.

5. La composición farmacéutica de la reivindicación 1 ó 2, en la forma de una tableta o de una cápsula.

10 6. Un método de tratamiento, el cual comprende administrar a un mamífero una composición farmacéutica, la cual comprende un compuesto de la reivindicación 1 ó 2, una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, o derivado fisiológicamente funcional del mismo, y cuando menos un excipiente, en donde este tratamiento es para una enfermedad o condición seleccionada a partir del grupo que
15 consiste en diabetes y condiciones asociadas con diabetes.

7. El método de la reivindicación 5, en donde las condiciones asociadas con diabetes mencionadas se seleccionan a partir del grupo que consiste en obesidad, síndrome X, resistencia a la insulina, nefropatía diabética, neuropatía diabética, retinopatía
20 diabética, hiperglicemia, hipercolesterolemia, hiperinsulinemia, hiperlipidemia, enfermedad cardiovascular, embolia, aterosclerosis, trastornos de lipoproteínas, hipertensión, isquemia de tejido, isquemia miocárdica, y depresión.

8. El método de la reivindicación 6, en donde el tratamiento
25 mencionado es para diabetes.

9. El método de la reivindicación 6, en donde el mamífero mencionado es un ser humano.

10. Un compuesto de la reivindicación 1 ó 2, una sal, solvato, o derivado fisiológicamente funcional del mismo, para utilizarse como una sustancia terapéutica activa.

11. Un compuesto de la reivindicación 1 ó 2, una sal, solvato, o derivado fisiológicamente funcional del mismo, para utilizarse en terapia.

12. Un compuesto de la reivindicación 1 ó 2, una sal, solvato, o derivado fisiológicamente funcional del mismo, para utilizarse en el tratamiento de una enfermedad o condición seleccionada a partir del grupo que consiste en diabetes, obesidad, síndrome X, resistencia a la insulina, nefropatía diabética, neuropatía diabética, retinopatía diabética, hiperglicemia, hipercolesterolemia, hiperinsulinemia, hiperlipidemia, enfermedad cardiovascular, embolia, aterosclerosis, trastornos de lipoproteínas, hipertensión, isquemia de tejido, isquemia miocárdica, y depresión, en un mamífero.

13. El compuesto de la reivindicación 12, para utilizarse en el tratamiento de diabetes.

14. El compuesto de la reivindicación 12, en donde el mamífero mencionado es un ser humano.

15. Un proceso para la preparación de un compuesto de la reivindicación 1 ó 2, una sal, solvato, o derivado fisiológicamente funcional del mismo, el cual comprende los pasos de:

a. la conversión de 4-cloro-2-nitro-benzoato y ácido

[6-(metiloxi)-3-piridinil]-borónico hasta 4-[6-(metiloxi)-3-piridinil]-2-nitro-benzoato de metilo;

b. la conversión de 4-[6-(metiloxi)-3-piridinil]-2-nitro-benzoato de metilo hasta ácido 4-[6-(metiloxi)-3-piridinil]-2-nitro-benzoico;

c. la conversión de ácido 4-[6-(metiloxi)-3-piridinil]-2-nitro-benzoico hasta O-(1,1-dimetil-etil)-N-({4-[6-(metiloxi)-3-piridinil]-2-nitro-fenil}-carbonil)-L-treoninato de metilo;

d. la conversión de O-(1,1-dimetil-etil)-N-({4-[6-(metiloxi)-3-piridinil]-2-nitro-fenil}-carbonil)-L-treoninato de metilo hasta N-({2-amino-4-[6-(metiloxi)-3-piridinil]-fenil}-carbonil)-O-(1,1-dimetil-etil)-L-treoninato de metilo;

e. la conversión de ácido 3,5-dimetil-4-nitro-benzoico hasta (3,5-dimetil-4-nitro-fenil)-metanol;

f. la conversión de (3,5-dimetil-4-nitro-fenil)-metanol hasta 1,3-dimetil-5-[(metiloxi)-metil]-2-nitro-benceno;

g. la conversión de 1,3-dimetil-5-[(metiloxi)-metil]-2-nitro-benceno hasta 2,6-dimetil-4-[(metiloxi)-metil]-anilina;

h. la conversión de 2,6-dimetil-4-[(metiloxi)-metil]-anilina hasta 2-isocianato-1,3-dimetil-5-[(metiloxi)-metil]-benceno;

i. la conversión de N-({2-amino-4-[6-(metiloxi)-3-piridinil]-fenil}-carbonil)-O-(1,1-dimetil-etil)-L-treoninato de metilo y 2-isocianato-1,3-dimetil-5-[(metiloxi)-metil]-benceno hasta O-(1,1-dimetil-etil)-N-({2-[(2,6-dimetil-4-[(metiloxi)-metil]-fenil)-amino]-carbonil}-amino)-4-[6-(metiloxi)-3-piridinil]-fenil}-carbonil)-L-

treoninato de metilo; y

j. la conversión de O-(1,1-dimetil-etil)-N-({2-{{{2,6-dimetil-4-[(metiloxi)-metil]-fenil}-amino)-carbonil}-amino}-4-[6-(metiloxi)-3-piridinil]-fenil}-carbonil)-L-treoninato de metilo hasta O-(1,1-dimetil-etil)-N-({2-{{{2,6-dimetil-4-[(metiloxi)-metil]-fenil}-amino)-carbonil}-amino}-4-[6-(metiloxi)-3-piridinil]-fenil}-carbonil)-L-treonina.

* * * * *

10

15

20

25

LISTADO DE SECUENCIAS

	<110> BANKER, Pierette	
	DICKERSON, Scott Howard	
5	GARRIDO, Dulce Maria	
	SPARKS, Steven Meagher	
	TAVARES, Francis X.	
	THOMSON, Stephen Andrew	
	<120> COMPUESTO INHIBIDOR DE FOSFORILASA DE GLICÓGENO Y COMPOSICIÓN	
10	FARMACÉUTICA DEL MISMO	
	<130> PR62629WO	
	<150> 60/975,865	
	<151> 2007-09-28	
	<160> 4	
15	<170> FastSEQ para Windows Versión 4.0	
	<210> 1	
	<211> 28	
	<212> ADN	
	<213> Homo Sapiens	
20	<400> 1	
	ggcgaagccc ctgacagacc aggagaag	28
	<210> 2	
	<211> 28	
	<212> ADN	
25	<213> Homo Sapiens	

TRADUCCION OFICIAL No. 2010-03-25-147
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

PCT/US2008/077626

Hoja No.

Casilla No. VIII(ii) DECLARACION: DERECHO A SOLICITAR Y QUE SE OTORQUE UNA PATENTE

La declaración debe ajustarse a la redacción estandarizada suministrada en la Sección 212; ver las Notas a las Casillas Nos. VIII, VIII(i) a (v) (en general) y las Notas específicas a la Casilla No. VIII(ii). Si no se usa esta casilla, esta hoja no debe incluirse en la solicitud.

Declaración en cuanto al derecho del solicitante, en la fecha de presentación internacional, a solicitar y que se le otorgue una patente (Reglas 4.17(ii) y 51bis.1(a)(ii), en un caso en que la declaración bajo la Regla 4.17(iv) no es apropiada:

en relación con [esta] solicitud internacional No. PCT/US2008/77626

SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION está facultada para solicitar y que se le otorgue una patente en virtud de lo siguiente:

un traspaso de

Pierette BANKER, c/o GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property Dept., Five Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709, a SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION, One Franklin Plaza, Philadelphia, Pennsylvania 19101 fechado el 28 de enero de 2009

Scott Howard DICKERSON, c/o GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property Dept., Five Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709, a SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION, One Franklin Plaza, Philadelphia,

68

Pennsylvania 19101 fechado el 29 de enero de 2009

Dulce Maria GARRIDO, c/o GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property Dept.,
Five Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709, a
SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION, One Franklin Plaza, Philadelphia,
Pennsylvania 19101 fechado el 28 de enero de 2009

Steven Meagher SPARKS, c/o GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property
Dept., Five Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709, a
SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION, One Franklin Plaza, Philadelphia,
Pennsylvania 19101 fechado el 29 de enero de 2009

Stephen Andrew THOMSON, c/o GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property
Dept., Five Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709, a
SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION, One Franklin Plaza, Philadelphia,
Pennsylvania 19101 fechado el 28 de enero de 2009

Francis X TAVARES, c/o GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property Dept.,
Five Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709, a
SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION, One Franklin Plaza, Philadelphia,
Pennsylvania 19101 fechado el 3 de febrero de 2009

Traspaso registrado el 11 de febrero de 2009 en Reel/Frame 022241/0287

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 25 de marzo de 2010,
en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial,
Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA

(JLLCCO: 117204609 v.1)
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

Sheet No.

Box No. VIII(ii) DECLARATION: ENTITLEMENT TO APPLY FOR AND BE GRANTED A PATENT

The declaration must conform to the standardized wording provided for in Section 212; see Notes to Boxes Nos. VIII, VIII(I) to (v) (in general and the specific Notes to Box No. VIII(ii)). If this Box is not used, this sheet should not be included in the request.

Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51bis, I(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate:

in relation to [this] international application No. PCT/US2008/77626

SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:

an assignment from

Pierette BANKER, c/o GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property Dept., Five Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709, to SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION, One Franklin Plaza, Philadelphia, Pennsylvania 19101 dated 28 January 2009

Scott Howard DICKERSON, c/o GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property Dept., Five Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709, to SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION, One Franklin Plaza, Philadelphia, Pennsylvania 19101 dated 29 January 2009

Dulce Maria GARRIDO, c/o GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property Dept., Five Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709, to SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION, One Franklin Plaza, Philadelphia, Pennsylvania 19101 dated 28 January 2009

Steven Meagher SPARKS, c/o GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property Dept., Five Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709, to SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION, One Franklin Plaza, Philadelphia, Pennsylvania 19101 dated 29 January 2009

Stephen Andrew THOMSON, c/o GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property Dept., Five Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709, to SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION, One Franklin Plaza, Philadelphia, Pennsylvania 19101 dated 28 January 2009

Francis X TAVARES, c/o GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property Dept., Five Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709, to SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION, One Franklin Plaza, Philadelphia, Pennsylvania 19101 dated 3 February 2009

Assignment recorded on February 11, 2009 at Reel/Frame 022341/0287

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-036282- -00000-0000

Fecha: 2010-03-26 16:09:58
Tra. 11 PATENTE IYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 69



LISTA DE CHEQUEO
ADMISIÓN A TRÁMITE - NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐ Incompleta ☐	

PATENTE DE INVENCION PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

1 ☒	Indicación que se solicita una PCT
18 ☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
2,3 ☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☒ Incompleta ☐	

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

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

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐ Incompleta ☐	



Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
LLOPEDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
GLAXOSMITHKLINE LLC

REFERENCIA	Radicación No.	10 026282
	Solicitud internacional	PCT/US2008/077626
	Fecha inicio fase nacional	29/04/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	<u>06378</u>

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 436 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal f) de la Decisión 436 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título I de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 38 de la Decisión 436, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

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

ALICIA CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

14 MAYO 2010

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____
adpa11



Bogotá D.C.,
2020

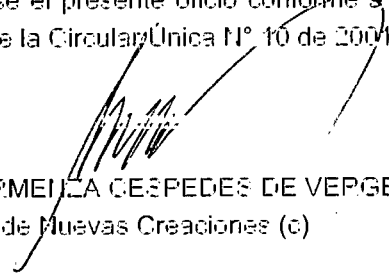
Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
GLAXOSMITHKLINE LLC

REFERENCIA	Radicación No.	10 036282
	Solicitud internacional	PCT/US2008/077626
	Fecha inicio fase nacional	29/04/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	<u>06379</u>

Teniendo en cuenta que el capítulo reivindicatorio presentado excede de diez reivindicaciones, es necesario que cancele la tasa establecida por cada reivindicación adicional presentada, de conformidad con lo dispuesto en la resolución de tasas vigente para la fecha de presentación de la solicitud, so pena de que no sean tenidas en cuenta dentro del presente trámite administrativo.

En consecuencia, con fundamento en lo previsto por el artículo 12 del Código Contencioso Administrativo, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio atienda el requerimiento aquí señalado. Lo anterior, con el alcance que para tal efecto establece el artículo 13 de la misma codificación, respecto de las reivindicaciones adicionales.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMEILIZA CESPÉDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 14 MAYO 2010
adpa11