



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

10-36338

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO: **“COMPUESTO INHIBIDOR DE GLICÓGENO
FOSFORILASA Y COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA DEL
MISMO”**

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL **C07C 275/34**

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.

2010

(FORMA P 10).

Consejo Asesor Electoral
28-04-2010
Ms. Excmo.

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-036338- -00000-0000

Fecha: 2010-03-26 16:35:27 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYI Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 77

FORMULARIO UNICO 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, 200 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: 326-4270 Fax: 606-9701

E-mail: jlloco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

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: 326-4270 Fax: 606-9701

E-mail: jlloco@lloredacamacho.com

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 39.690.713 TP 53.215

④

INVENTOR(ES) (72)

Nombre: BAIKER, Pierette; BOPOS, Eric Eugene; DICKERSON, Scott Howard; KALDOR, Istvan; KOBLE, Cecilia S.; MARTIN, Michael Tolan; SPARKS, Steven Meagher y THOMSON, Stephen Andrew.

Dirección: c/o GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property, Five Moore Drive, P.O. Box 13398, Research Triangle Park, North Carolina 27709.

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América.

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2008/077624

Fecha: 25/09/08

Publicación Internacional No. WO 2009/045830 A1

Fecha: 09/04/09

⑥

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

⑦

Clasificación Internacional (51) C07C 275/34 A61K 31/17, A61P 3/10

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(32) País de Origen

US

(32) Fecha

28-09-07

(31) Número de Solicitud

60/975,862

⑨

Comprobante de Pago No. 09-97,037 y 10-595

Fecha: 23-12-09 y 05-01-2010

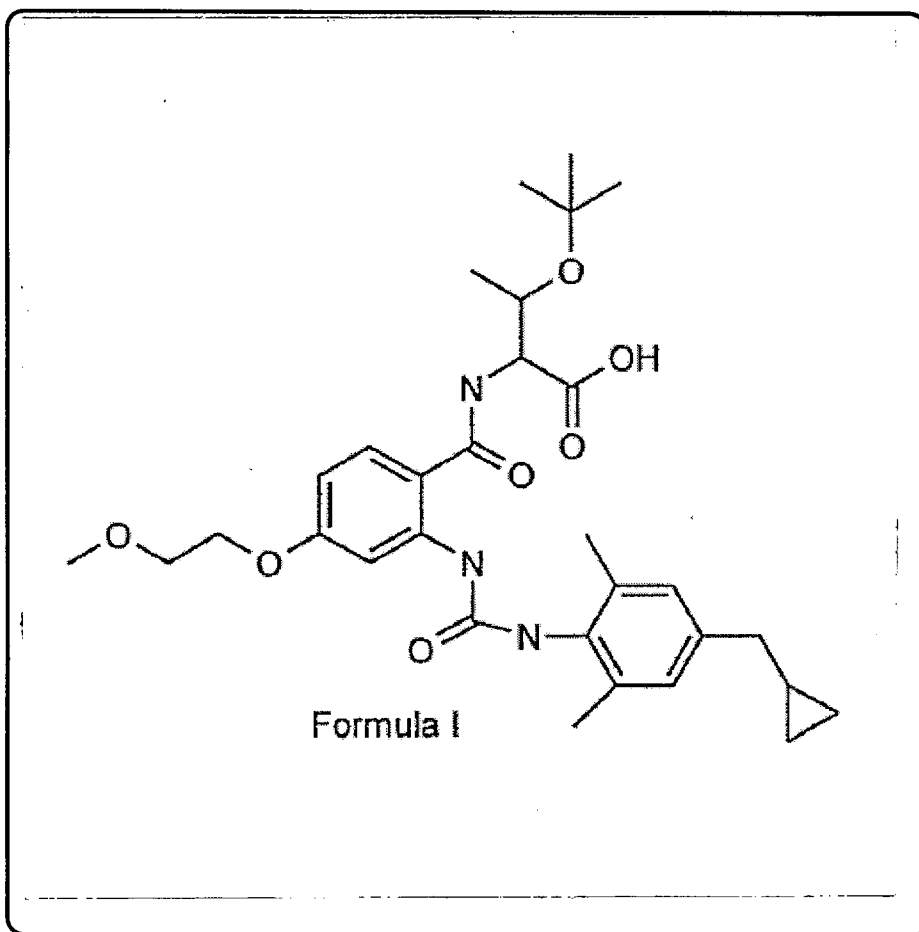
10

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, Notificación de Cambio de Nombre del Solicitante y Listado de Secuencias.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente.

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.690.713

T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 -- 97,037
FECHA : DICIEMBRE 23 DE 2009



***** 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	19,160,000.00

***** 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

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 595
FECHA : ENERO 5 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-036338- -00000-0000

Fecha: 2010-03-26 16:35:27 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 77

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
LLORERA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	36907964	05/01/2010	5,238,400.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		998 VALOR COMPLEMENTO TARIFA AÑO ANTR	14,000.00
		TOTAL :	\$ 14,000.00

SON: CATORCE MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

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 esta 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. 5987 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

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

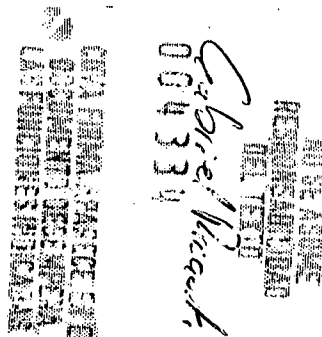
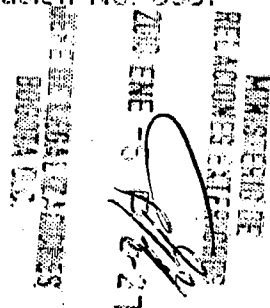
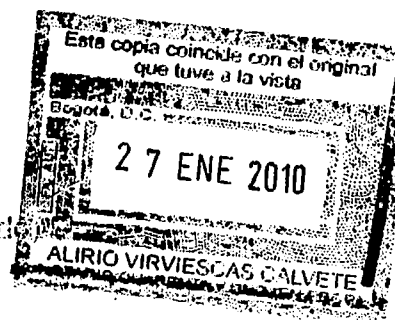
CERTIFICADO

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

Haley 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.

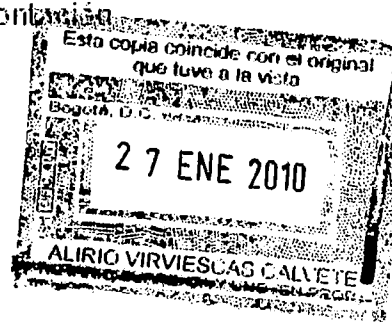
El anterior sello de caucho aparece en la certificación notarial firmada el 9 de diciembre de 2009, en la que se acredita la comparecencia de Alan Scrivner, en su carácter de Apoderado de GLAXOSMITHKLINE LLC.

===

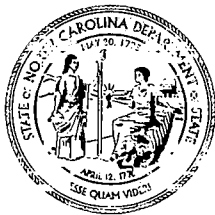
Es traducción fiel y completa de un documento escrito en inglés del cual queda copia en esta oficina y a la cual me remito para su confrontación.

Derechos de traducción: \$ 38.000.00

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



STATE OF NORTH CAROLINA



Department of The
Secretary of State

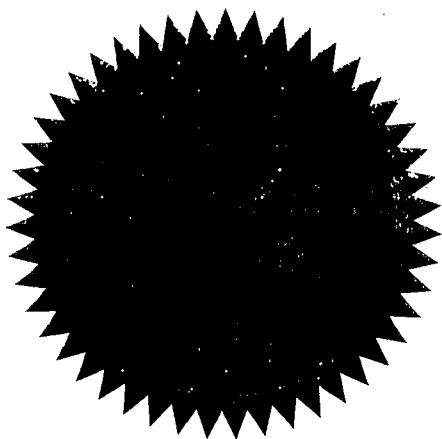
APOSTILLE

(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

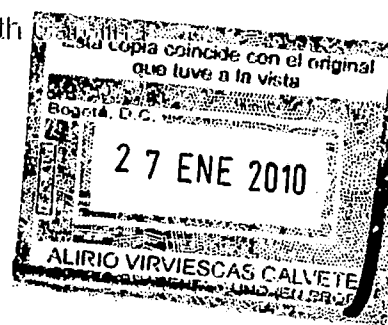


By:

Haley Haynes
Haley Haynes
Deputy Secretary of State

Elaine J. Marshall

Secretary of State



Los abajo firmados,

GLAXOSMITHKLINE LLC

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

con domicilio en

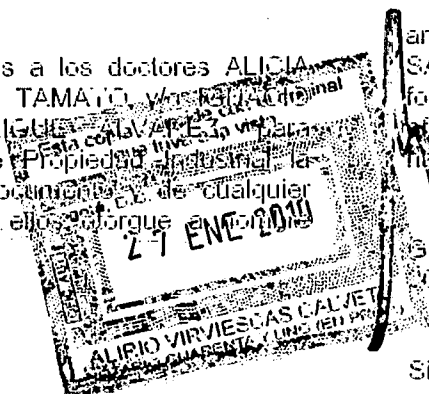
One Franklin Plaza, 200 North 16th
Street, Philadelphia, Pennsylvania 19102
USA.

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 párrafo 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, o de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue en nuestro

Dado y firmado



The undersigned,

GLAXOSMITHKLINE LLC

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; 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 27th 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

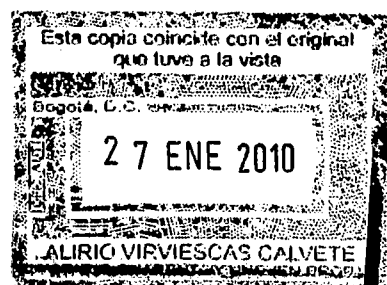
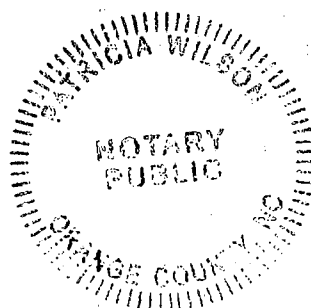
On this 9th day of December, 2009

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.

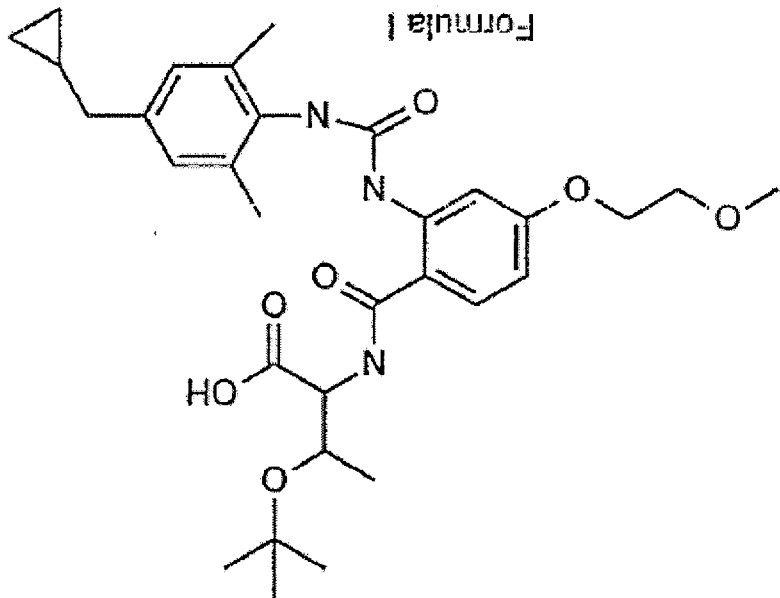
~~The undersigned Notary Public has seen the articles of incorporation of said Corporation executed at Philadelphia, State of Pennsylvania, under date of October 27, 2009, and hereby certifies that under the laws of said State this foregoing acknowledgment is sufficient proof that the facts therein contained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

Patricia Wils

my commission expires 12/7/13



Formula 1





Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

SUPERINTENDENCIA

PATENTE DE INVENCION

PCT

MODELO DE UTILIDAD

DISEÑO INDUSTRIAL

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud: 26-03-2010

(51) Clasificación Internacional: C07C 275/34

(71) Solicitante(s): GLAXOSMITHKLINE LLC

(72) Inventor(es): BANKER, Pierette; BOPOB, Eric Eugene; DICHERSON, Scott Howard; FALDOF, Istvan; FOBLE, Cecilia S.; MARTIN, Michael Tolar; SPARFIS, Steven Meagher y THOMSON, Stephen Andrew.

(74) Apoderado: ALICIA LLOPEDA RICAURTE

(30) Prioridad

(31) **No. Prioridad**

(32)

Fecha

(33)

País

60/975,862

28-09-07

US

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 28-04-2010

(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 2009/045830 A1

No. de solicitud **PCT/US2008/077624**

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



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO TEMATICO

SUPERINTENDENCIA

PATENTE DE INVENCION

PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD

DISEÑO INDUSTRIAL

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 26-03-2010

(51) Clasificación Internacional: C07C 275/34

(71) Solicitante(s) GLAYOSMITHLINE LLC

(72) Inventor(es) BANNER, Pierella; BOFOS, Eric Eugene; DICHERSON, Scott Howard; FALDIOP, Istvan; KOBLE, Cecilia S.; MARTIN, Michael Tolar; SPARKS, Steven Meagher y THOMSON, Stephen Andrew.

(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA FICAURTE

(30) Prioridad

(31) No. Prioridad
60/975,862

(32) Fecha
29-09-07

(33) Pais
US

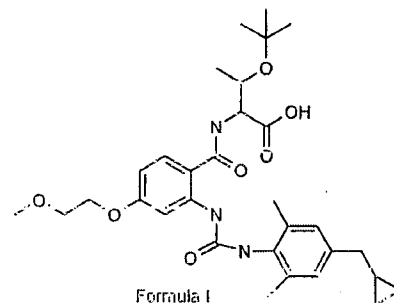
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 28-04-2010

(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 25-09-08
No. De solicitud PCT/US2008/077624

(87) Publicación internacional:

Fecha: 09-04-09

No. Publicación: WO 2009/045830 A1

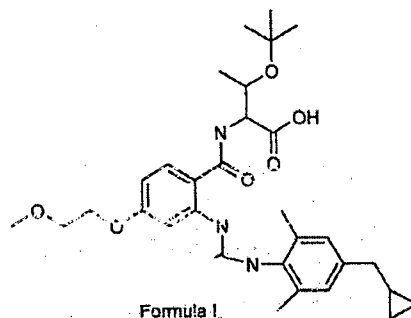


(54) Título: "COMPUESTO INHIBIDOR DE GLICÓGENO FOSFORILASA Y COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA DEL MISMO"

(57) Resumen:

Reivindicación número 1:

Un compuesto de Fórmula I



Fórmula I

sal, solvato o derivado funcional fisiológico del mismo.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2008/077624

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07C275/34 A61K31/17 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) C07C 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, BEILSTEIN Data, CHEM ABS 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; example 532 -----	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 ** 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 *** 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. *X* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 16 December 2008		Date of mailing of the international search report 23/12/2008
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.O. 5616 Patentlaan 2 NL - 2200 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040. Fax: (+31-70) 340-5016		Authorized officer Zervas, Brigitte

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2008/077624

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 PI0517567 A	17-06-2008
		CA 2586446 A1	18-05-2006
		CN 101098852 A	02-01-2008
		EP 1812383 A1	01-08-2007
		JP 2008519761 T	12-06-2008
		KR 20070086044 A	27-08-2007
		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 2009/045830 A1

(51) International Patent Classification:
C07C 273/34 (2006.01) A61P 3/10 (2006.01)
A61K 31/17 (2006.01)

P. O. Box 13398, Research Triangle Park, North Carolina 27709 (US). THOMSON, Stephen Andrew [US/US]; c/o GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property, Five Moore Drive, P. O. Box 13398, Research Triangle Park, North Carolina 27709 (US).

(21) International Application Number:
PCT/US2008/077624

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

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

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/975,862 28 September 2007 (28.09.2007) 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, BF, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GE, GR, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

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

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): BANKER, Pierette [US/US]; c/o GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property, Five Moore Drive, P. O. Box 13398, Research Triangle Park, North Carolina 27709 (US). BOROS, Eric Eugene [US/US]; c/o GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property, Five Moore Drive, P. O. Box 13398, Research Triangle Park, North Carolina 27709 (US). DICKERSON, Scott Howard [US/US]; c/o GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property, Five Moore Drive, P. O. Box 13398, Research Triangle Park, North Carolina 27709 (US). KALDOR, Istvan [HU/US]; c/o GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property, Five Moore Drive, P. O. Box 13398, Research Triangle Park, North Carolina 27709 (US). KOBLE, Cecilia S. [US/US]; c/o GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property, Five Moore Drive, P. O. Box 13398, Research Triangle Park, North Carolina 27709 (US). MARTIN, Michael Tolar [US/US]; c/o GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property, Five Moore Drive, P. O. Box 13398, Research Triangle Park, North Carolina 27709 (US). SPARKS, Steven Meagher [US/US]; c/o GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property, Five Moore Drive,

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): AFIPO (BW, GH, GM, HE, LS, MW, ML, NA, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HE, 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, MF, NE, NI, 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 2009/045830 A1

ADVANCE E-MAIL

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

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

Date of mailing (day/month/year) 04 February 2010 (04.02.2010)	To: DEFFENBROCK, Bonnie L. c/o GlaxoSmithKline Corporate Intellectual Property Department Five Moore Drive P. O. Box 13398 Research Triangle Park, North Carolina 27709 ETATS-UNIS D'AMERIQUE
Applicant's or agent's file reference PR62628WQ	
International application No. PCT/US2008/077624	IMPORTANT NOTIFICATION 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 P. O. Box 7929 Philadelphia, Pennsylvania 19101 United States of America	State of Nationality US	State of Residence US
	Telephone No. 919-482-2370	
	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, Pennsylvania 19102 United States of America	State of Nationality US	State of Residence US
	Telephone No. 919-482-2370	
	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 Preliminary Examining Authority ☐ the International Searching Authority ☒ the designated Offices concerned ☐ the Authority(ies) specified for supplementary search ☐ the elected Offices concerned ☐ other:		

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. +41 22 338 37 20	Authorized officer Marquis Catherine e-mail pt03.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 03
---	---

COMPUESTO INHIBIDOR DE GLICÓGENO FOSFORILASA Y
COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA DEL MISMO

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

5

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

15

20

25

COMPUESTO INHIBIDOR DE GLICOGENO FOSFORILASA Y
COMPOSICION FARMACEUTICA DEL MISMO

Campo de la invención

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

Antecedentes de la invención

 El tratamiento de diabetes permanece como una preocupación de salud en la mayoría del mundo. Medicamentos oralmente
15 ingeridos teniendo efectos laterales indeseables mínimos son deseados sobre la auto-inyección de insulina. Existe una necesidad continua de medicamentos que sean mejores, que tengan menores efectos laterales, de acción más larga, o actúen vía diferentes mecanismos.

20 Una variedad de medicamentos están disponibles para el tratamiento de diabetes. Estos incluyen insulina inyectada y medicamentos, tales como sulfonilureas, glipizida, tobutamida, acetoexamida, tolazimida, biguanidas y metformina (glucófago), los cuales son ingeridos oralmente. La auto-inyección de insulina es
25 requerida en pacientes diabéticos en los cuales los medicamentos

oralmente ingeridos no son efectivos. Los pacientes teniendo diabetes Tipo 1 (también referida como diabetes mellitus dependiente de insulina) son usualmente tratados mediante auto-inyección de insulina. Los pacientes que sufren de diabetes Tipo 2
5 (también referida como diabetes mellitus no dependiente de insulina) son usualmente tratados con una combinación de dieta, ejercicio y un agente oral. Cuando los agentes orales fallan, la insulina puede ser prescrita. Cuando los medicamentos diabéticos son tomados oralmente, usualmente se refieren múltiples dosificaciones diarias
10 con frecuencia.

La determinación de la dosificación apropiada de insulina requiere la prueba frecuente del nivel de azúcar en la orina y/o sangre del paciente. La administración de un exceso de dosis de insulina generalmente provoca hipoglicemia, la cual tiene síntomas
15 que varían desde anormalidades suaves en glucosa en sangre hasta coma, o incluso la muerte. Los medicamentos oralmente ingeridos no están, de igual manera, sin efectos laterales indeseables. Por ejemplo, tales medicamentos pueden ser inefectivos en algunos pacientes y provocar alteraciones gastrointestinales o deteriorar la
20 función apropiada del hígado en otros individuos. Siempre existe la necesidad de medicamentos mejorados teniendo menos efectos laterales y/o unos que tengan éxito donde otros fallan.

En la diabetes mellitus Tipo 2 o no dependiente de insulina, la producción de glucosa hepática es un objetivo importante. El hígado
25 es el principal regulador de los niveles de glucosa en plasma en el

estado en ayuno. La velocidad de producción de glucosa hepática en los pacientes Tipo 2 es normalmente elevada de manera significativa cuando se compara con individuos no diabéticos. Para diabéticos Tipo 2, en el estado alimentado o postprandial, el hígado
5 tiene un papel proporcionalmente más pequeño en el suministro de glucosa en plasma total y la producción de glucosa hepática es anormalmente alta.

El hígado produce glucosa mediante glicogenólisis (descomposición del glicógeno de polímero de glucosa) y
10 gluconeogénesis (síntesis de glucosa a partir de precursores de 2 y 3 carbonos). Por lo tanto, la glicogenólisis es un objetivo importante para la interrupción de producción de glucosa hepática. Existe alguna evidencia que sugiere que la glicogenólisis puede contribuir en el rendimiento de glucosa hepática inapropiado en los pacientes
15 diabéticos Tipo 2. Los individuos teniendo enfermedades de almacenamiento de glicógeno de hígado, tal como enfermedad de Hers o deficiencia de glicógeno fosforilasa frecuentemente exhiben hipoglicemia episódica. Adicionalmente, en humanos de post-absorción normal, hasta aproximadamente 75% de la producción de
20 glucosa hepática es estimada por resultar de la glicogenólisis.

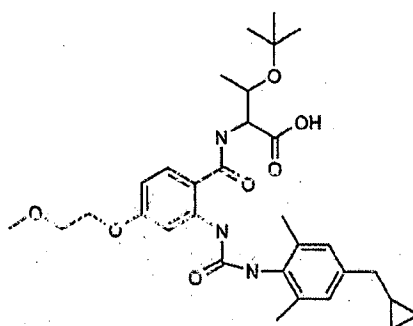
La glicogenólisis es realizada en hígado, músculo y cerebro mediante isoformas de tejido específico de la enzima glicógeno fosforilasa. Esta enzima corta la macromolécula de glicógeno para liberar glucosa-1-fosfato y una macromolécula de glicógeno
25 acortada.

Los inhibidores de glicógeno fosforilasa incluyen glucosa y sus análogos, cafeína y otros análogos de purina, aminas cíclicas con varios sustituyentes, acil ureas y compuestos similares a indol. Estos compuestos e inhibidores de glicógeno fosforilasa, en general, han sido postulados por ser de uso potencial en el tratamiento de diabetes Tipo 2 al disminuir la producción de glucosa hepática y disminuir la glicemia. Adicionalmente, se cree deseable que un inhibidor de glicógeno fosforilasa sea sensible a concentraciones de glucosa en sangre.

De acuerdo con esto, lo que se desea es un nuevo compuesto y composición farmacéutica conteniéndolo para el tratamiento de diabetes y/o condiciones asociadas con la diabetes.

Breve descripción de la invención

La presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I,



Fórmula I

sal, solvato o derivado funcional fisiológico del mismo.

También se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I, sal, solvato o derivado

fisiológicamente funcional del mismo.

Además, se proporciona una composición farmacéutica comprendiendo un compuesto de Fórmula I, sal, solvato o derivado fisiológicamente funcional del mismo y uno o más excipientes.

- 5 Todavía se proporciona además un método de tratamiento que comprende administrar a un mamífero, en particular un humano, una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I, sal farmacéuticamente aceptable, solvato o derivado fisiológicamente funcional del mismo y al menos un excipiente, en
10 donde dicho tratamiento es para una enfermedad o condición seleccionada del grupo que consiste de diabetes, condiciones asociadas con diabetes e isquemia de tejido, incluyendo isquemia miocardiaca.

- Adicionalmente, se proporciona un compuesto de Fórmula I,
15 sal, solvato o derivado fisiológicamente funcional del mismo para usarse como una sustancia terapéutica activa (en terapia). También se proporciona un compuesto de Fórmula I, sal, solvato o derivado fisiológicamente funcional del mismo para usarse en el tratamiento de diabetes, condiciones asociadas con diabetes y/o
20 isquemia de tejido, incluyendo isquemia miocardiaca en un mamífero, especialmente un humano.

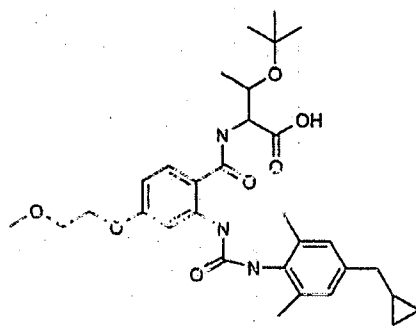
 Un proceso para preparar un compuesto de Fórmula I, sal, solvato o derivado fisiológicamente funcional del mismo también es provisto.

25

Descripción detallada de la invención

La actividad de glicógeno fosforilasa en tejido muscular es importante para la generación de glucosa y subsecuentemente demanda de energía. La inhibición de glicógeno fosforilasa de músculo en el momento del ejercicio puede conducir a debilidad muscular y daño de tejido muscular. Por lo tanto, puede ser deseable tener el compuesto de la presente invención, el cual muestra un mayor efecto sobre glicógeno fosforilasa en el hígado como se compara con el músculo cuando se da oralmente a mamíferos. El compuesto de la presente invención muestra un fuerte efecto sobre el contenido de glicógeno de hígado con poco efecto sobre el contenido de glicógeno de músculo y función posterior una dosis oral. En consecuencia, el compuesto de la presente invención podría exhibir una potente actividad in vivo, tener propiedades de solubilidad y biodisponibilidad aceptables, así como tener un perfil de seguridad/toxicidad mejorado en vista de su selectividad para tejido de hígado.

La presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I



Fórmula I

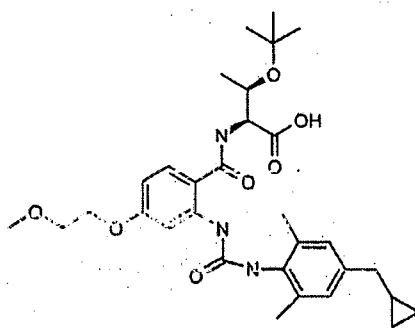
sal, solvato o derivado funcional fisiológico del mismo. El nombre químico para un compuesto de Fórmula I es N-[(2-[[[4-(ciclopropilmetil)-2,6-dimetilfenil]amino}carbonil]amino]-4-[[2-(metiloxi)etil]oxi]fenil)carbonil]-O-(1,1,-dimetiletil)treonina.

- 5 El compuesto de 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 mezclas de estos son incluidos
- 10 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 los cuales son invertidos uno o más centros quirales. De igual manera, se entiende
- 15 que un compuesto (sal, solvato o derivado fisiológicamente funcional) de Fórmula I, puede existir en formas tautoméricas diferentes a aquéllas mostradas en la fórmula y éstas también son incluidas dentro del alcance de la presente invención. Se entenderá que la presente invención incluye todas las combinaciones y
- 20 subconjuntos de los grupos particulares definidos antes en la presente. El alcance de la presente invención incluye mezclas de estereoisómeros así como enantiómeros purificados o mezclas enantiomérica/diastereoméricamente enriquecidas. También se encuentran dentro del alcance de la invención los isómeros
- 25 individuales del compuesto representado por la fórmula I, así como

cualquier mezcla completa o parcialmente equilibrada. La presente invención también incluye los isómeros individuales del compuesto, sal, solvato o derivado representado por la fórmula así como mezclas con isómeros de los mismos, en los cuales uno o más centros
 5 quirales son invertidos. Se entenderá que la presente invención incluye todas las combinaciones y subconjuntos de los grupos particulares definidos antes en la presente.

La estereoquímica preferida del compuesto es mostrada en la Fórmula IA a continuación:

10



15

Fórmula IA

Aquéllos expertos en la técnica apreciarán que el compuesto de la presente invención también puede ser utilizado en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, o derivado
 20 fisiológicamente funcional del mismo.

Normalmente, pero no de manera absoluta, las sales de la presente invención son sales farmacéuticamente aceptables. Las sales abarcadas dentro del término "sales farmacéuticamente
 25 aceptables" se refieren a sales no tóxicas del compuesto de la

invención. Las sales del compuesto de la presente invención pueden incluir sales convencionales formadas a partir de bases inorgánicas u orgánicas farmacéuticamente aceptables. Ejemplos más específicos de sales básicas adecuadas incluyen sales de sodio, 5 litio, potasio, magnesio, aluminio, calcio, cinc, N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaina, colina, dietanolamina, etilendiamina, N-metilglucamina y procaina.

Como se usa en la presente, el término "solvato" se refiere a un complejo de estequiometría formado por un soluto (en esta 10 invención, un compuesto de Fórmula I, sal o derivado fisiológicamente funciona del mismo) y un solvente. Tales solventes, para el propósito de la invención, pueden no interferir con la actividad biológica del soluto. Ejemplos no limitantes de solventes adecuados incluyen, pero no están limitados a agua, metanol, etanol 15 y ácido acético. De preferencia, el solvente usado es un solvente farmacéuticamente aceptable. Muy preferiblemente, el solvente usado es agua y el solvato es un hidrato.

Como se usa en la presente, el término "derivado fisiológicamente funcional" se refiere a cualquier derivado 20 farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la presente invención que, sobre administración a un mamífero, sea capaz de proporcionar (directa o indirectamente) un compuesto de la presente invención o un metabolito activo del mismo. Tales derivados, por ejemplo, ésteres y amidas, estarán claros para aquéllos expertos en 25 la técnica, sin experimentación indebida. Puede hacerse referencia

a la enseñanza de Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery (Química medicinal y descubrimiento de medicamento de Burger), 5ª edición, Volume 1: Principles and Practice (Volumen 1: Principios y práctica), el cual es incorporado en la presente por referencia al
5 grado que muestra derivados fisiológicamente funcionales.

Los procesos para preparar sales farmacéuticamente aceptables, solvatos y derivados fisiológicamente funcionales del compuesto de Fórmula I son generalmente conocidos en la técnica. Ver, por ejemplo, Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery
10 (Química medicinal y descubrimiento de medicamento de Burger), 5ª edición, Volume 1: Principles and Practice (Volumen 1: Principios y práctica).

El compuesto (sal, solvato o derivado fisiológicamente funcional) de Fórmula I puede ser preparado convenientemente
15 mediante el proceso señalado más adelante. El orden de los pasos anteriores no es crítico para la práctica de la invención y el proceso puede ser practicado al realizar los pasos en cualquier orden adecuado con base en el conocimiento de aquéllos expertos en la técnica. Además, algunos de los pasos descritos pueden ser
20 combinados con el aislamiento de todos los compuestos intermedios.

Un método general de la síntesis del compuesto de Fórmula I es señalado en el Esquema 1 a continuación. El ácido 4-fluoro-2-nitrobenzoico de inicio (2) puede ser convertido al éster de metoxietilo bajo condiciones estándares, tal como tratamiento con 2-
25 bromoetil metil éter y una base, tal como carbonato de potasio en un

solvente polar, tal como DMF o NMP. El grupo fluoro puede ser desplazado con 2-metoxietanol bajo condiciones básicas, tal como carbonato de potasio en DMF o NMP. El éster puede ser removido entonces bajo condiciones básicas tales como hidróxido de litio o
5 hidróxido de sodio en solventes, los cuales incluyen tetrahidrofuran (THF) y/o metanol (MeOH) y/o agua y/o 1,4-dioxano para dar el Intermediario 3.

El Intermediario 5 es formado al mezclar el intermediario 3 con O-(1,1-dimetiletil)-L-treoninato de metilo (4) o su sal de hidrocloreuro
10 bajo condiciones de acoplamiento estándares. Estas condiciones incluyen, pero no están limitadas a, el uso de EDC (hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida), PyBop (hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidino-fosfonio), HOBT (N-hidroxibenzotriazol), HOAT (N-hidroxi-9-azabenzotriazol), o
15 DIC (N,N'-diisopropilcarbodiimida), o HATU (hexafluorofosfato de 2-(1H-9-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio) y DIEA (N,N-diisopropiletilamina) o trietilamina a temperatura ambiente. Los solventes que pueden ser usados incluyen DMSO, NMP o de preferencia DMF. Además, combinar 3 y 4 en acetato de etilo en la
20 presencia de anhídrido cíclico de ácido 1-propanofosfónico y una base orgánica, tal como DIEA o trietilamina producirá el intermediario 5. En un método preferido, 3 es convertido en el cloruro de ácido correspondiente bajo condiciones estándares tal como tratamiento con cloruro de oxalilo en un solvente, tal como
25 diclorometano, en la presencia de una cantidad catalítica de DMF.

La reacción del cloruro de ácido resultante con *O*-(1,1-dimetiletil)-L-treoninato de metilo (4) o su sal de hidrocloreuro en la presencia de una base orgánica, tal como DIEA o trietilamina en un solvente tal como acetonitrilo, produce el intermediario 5.

- 5 La reducción del grupo nitro de 5 bajo condiciones estándares tales como, pero no limitadas a, tratamiento con paladio sobre carbono bajo una atmósfera de hidrógeno en un solvente, tal como acetato de etilo o metanol produce el intermediario 6.

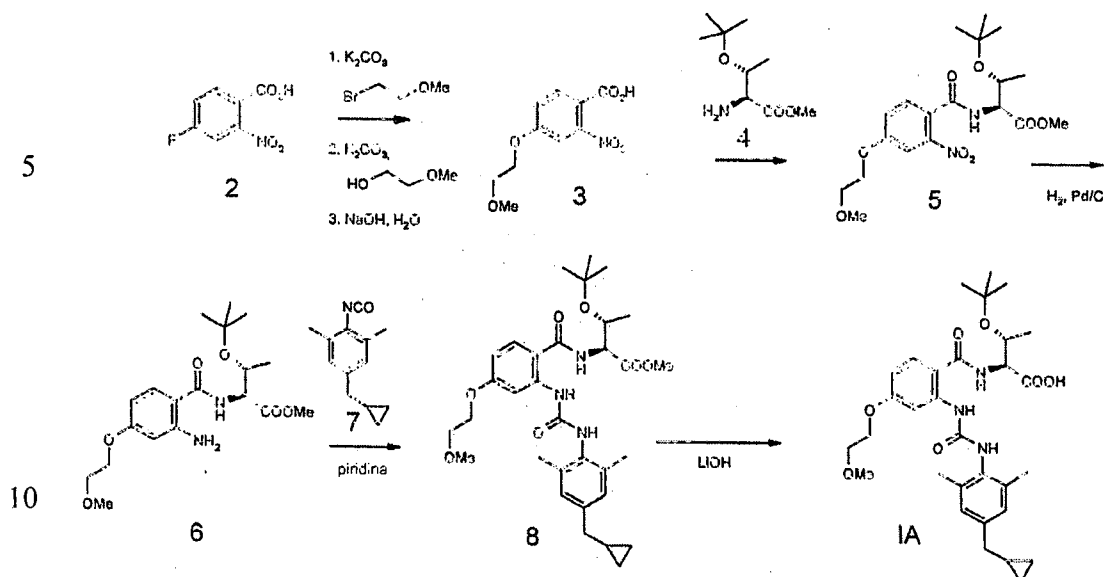
10 El intermediario 8 es formado al mezclar el intermediario 6 con el isocianato, el intermediario 7 (método de síntesis señalado más adelante, ver Esquema 3) y diisopropiletilamina (DIEA) o trietilamina, en un solvente tal como DMF. De preferencia, los intermediarios 6 y 7 son combinados en piridina par dar el intermediario 8.

15 El producto final es formado mediante corte del éster de intermediario 8 bajo condiciones básicas, tal como hidróxido de litio o hidróxido de sodio en solventes, los cuales incluyen tetrahidrofurano (THF) y/o metanol (MeOH) y/o agua y/o 1,4-dioxano.

20

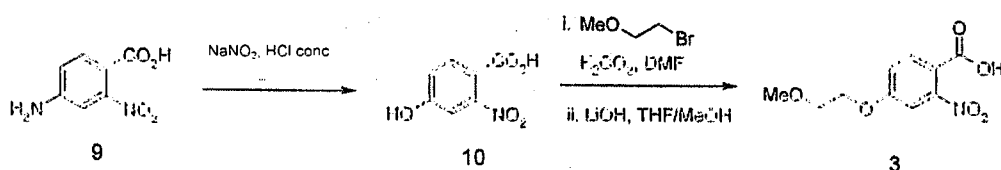
25

Esquema 1: Síntesis de un compuesto de Fórmula I.



De manera alternativa, para sintetizar otros isómeros o racematos de Fórmula I, un diferente isómero de (4) puede ser substituido. Una ruta alterna para el intermediario 3 es mostrada en el Esquema 2 a continuación. El intermediario 9 es convertido al fenol, intermediario 10, mediante tratamiento con nitrito de sodio y ácido clorhídrico. El intermediario 3 es preparado entonces mediante reacción de intermediario 10 con 2-bromoetil metil éter bajo condiciones básicas, tales como carbonato de potasio en DMF, seguido por tratamiento con hidróxido de litio o hidróxido de sodio en solventes, los cuales incluyen tetrahidrofurano (THF) y/o metanol (MeOH) y/o agua y/o 1,4-dioxano.

Esquema 2: Método alternativo de la Síntesis de intermediario 3



5

Un método general de la síntesis del intermediario 7 es señalado en el Esquema 3 a continuación. El tratamiento de la 4-bromo-2,6-dimetilanilina comercialmente disponible (11) con reactivo Vilsmeier (cloruro de ((clorometilen)dimetiliminio, o generación in situ a partir de DMF y cloruro de oxalilo) en un solvente, tal como diclorometano, dará el intermediario 12. La reacción de intermediario 12 con una base fuerte tal como n-butil litio a baja temperatura en un solvente tal como THF seguido por tratamiento con ciclopropanocarbaldehído produce el intermediario 13.

El intermediario 14 es formado mediante tratamiento de intermediario 13 con hidróxido de litio en etanolamina en reflujo seguido por tratamiento con hidróxido de litio en alcohol isopropílico y agua.

La reducción de intermediario 14 para dar intermediario 15 puede ser realizada mediante tratamiento de intermediario 14 con trietilsilano y ácido trifluoroacético. En un método alternativo, el hidroxilo benílico de intermediario 13 puede ser reducido mediante tratamiento con complejo de borano THF y dietil eterato de trifluoruro de boro en THF. El compuesto de metileno resultante es tratado entonces con hidróxido de litio, hidracina, en etanol y agua con

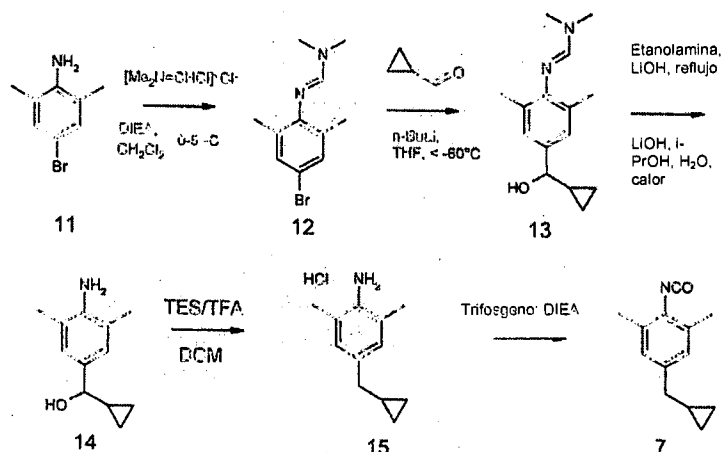
calentamiento para dar el intermediario 15.

El intermediario 7 es obtenido entonces mediante tratamiento del intermediario 15 con fosgeno o trifosgeno y una base al como DIEA en un solvente tal como diclorometano.

5

Esquema 3: Síntesis del intermediario 7.

10



15

La invención proporciona además una composición farmacéutica (también referida como formulación farmacéutica) que comprende un compuesto de Fórmula I, sal, solvato o derivado fisiológicamente funcional del mismo y uno o más excipientes (también referidos como portadores y/o diluyentes en las artes farmacéuticas). Los excipientes son aceptables en el sentido de ser compatibles con los demás ingredientes de la formulación y no perjudiciales al receptor de la misma (es decir, el paciente).

20

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona un proceso para la preparación de una composición farmacéutica que comprende mezclar (o combinar) un compuesto de Fórmula I, sal,

25

solvato o derivado fisiológicamente funcional del mismo con al menos un excipiente.

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de dosis de unidad conteniendo una cantidad predeterminada de ingrediente activo por dosis de unidad. Tal unidad puede contener una dosis terapéuticamente efectiva del compuesto de Fórmula I, al, solvato derivado fisiológicamente funcional del mismo o una fracción de una dosis terapéuticamente efectiva, de manera que formas de dosificación de unidad múltiple pudieran ser administradas a un momento dado para alcanzar la dosis terapéuticamente efectiva deseada. Las formulaciones de dosificación de unidad preferidas son aquella conteniendo una dosis diaria o sub-dosis, como se declara antes en la presente, o una fracción apropiada de la misma, de un ingrediente activo. Adicionalmente tales composiciones farmacéuticas pueden prepararse mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de farmacia.

Las composiciones farmacéuticas pueden ser adaptadas para la administración mediante cualquier ruta apropiada, por ejemplo, mediante ruta oral (incluyendo bucal o sublingual), rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal, sublingual o transdérmica), vaginal o parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa o intradérmica). Tales composiciones pueden ser preparadas mediante cualquier método conocido en la técnica de farmacia, por ejemplo, al puentear en asociación con el ingrediente activo con el o los excipientes.

Cuando se adaptan para administración oral, las composiciones farmacéuticas pueden estar en unidades discretas, tales como tabletas o cápsulas; polvos gránulos; soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas comestibles o batidos; 5 emulsiones líquidas aceite-en-agua o emulsiones líquidas agua-en-aceite. El compuesto (sal, solvato o derivado) de la invención o composición farmacéutica de la invención también puede ser incorporado en un dulce, una galleta y/o formulación de cinta para lengua para la administración como medicina "de disolución rápida".

10 Por ejemplo, para administración oral en la forma de una tableta o cápsula, el componente de medicamento activo puede combinarse con un portador inerte, farmacéuticamente aceptable, no tóxico, oral, tal como etanol, glicerol, agua y similar. Los polvos o gránulos son preparados al triturar el compuesto a un tamaño fino 15 adecuado y mezclar con un portador farmacéutico triturado de manea similar, tal como un carbohidrato comestible como por ejemplo, almidón o manitol. También pueden estar presentes agentes saborizantes, conservadores, dispersantes y colorantes.

Las cápsulas se hacen al preparar una mezcla de polvo, como 20 se describe antes, y llenar estuches no gelatinosos o de gelatina formados. Los deslizantes y lubricantes tales como sílice coloidal, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio, polietilenglicol sólido, pueden ser adicionados a la mezcla de polvo antes de la operación de llenado. Un agente desintegrador o solubilizante, tal 25 como agar-agar, carbonato de calcio o carbonato de sodio, también

puede adicionarse para mejorar la disponibilidad de la medicina cuando la cápsula es ingerida.

Más aún, cuando se desee o sea necesario, ligantes, lubricantes, agentes desintegradores y agentes colorantes adecuados también pueden ser incorporados en la mezcla. Los ligantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales, tales como glucosa o beta-lactosa, endulzantes de maíz, gomas naturales y sintéticas, tales como acacia, tragacanto, alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares. Los lubricantes usados 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 desintegradores incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantana y similares.

Las tabletas son formuladas, por ejemplo, al preparar una mezcla de polvo, granular o balín, adicionar un lubricante y desintegrador, y presionar en tabletas. Una mezcla de polvo es preparada al mezclar el compuesto, adecuadamente triturado, con un diluyente o base como se describe antes, y de manera opcional, con un ligante tal como carboximetilcelulosa, y alginato, gelatina o polivinil pirrolidona, un retardante de solución tal como parafina, un acelerador de resorción, tal como una sal cuaternaria y/o un agente de absorción, tal como bentonita, caolín o fosfato dicálcico. La mezcla de polvo puede ser granulada al humectar un ligante tal como jarabe, pasta de almidón, mucílago de acacia, o soluciones de

materiales celulósicos o poliméricos y forzarlos a través de un tamiz. Como una alternativa a granular, la mezcla de polvo puede correrse a través de la máquina tableteadora y el resultado son balines imperfectamente formados rotos en gránulos. Los gránulos pueden ser lubricados para prevenir que se peguen 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 es comprimida entonces en tabletas. El compuesto (sal, solvato o derivado) de la presente invención también puede combinarse con un portador inerte que fluye libre y comprimirse en tabletas directamente sin pasar a través de los pasos de granulado o balín. Un recubrimiento protector opaco claro que consiste de un recubrimiento de sellado de laca, un recubrimiento de azúcar, o material polimérico, y un recubrimiento de pulido de cera puede ser provisto. Los colorantes pueden ser adicionados a estos recubrimientos para distinguir diferentes dosificaciones.

Los fluidos orales, tales como soluciones, jarabes y elixires pueden prepararse en formas de unidad de dosificación de manera que una cantidad da contenga una cantidad predeterminada de ingrediente activo. Los jarabes pueden ser preparados al disolver el compuesto (sal, solvato o derivado) de la invención en una solución acuosa adecuadamente saborizada, mientras que los elixires son preparados a través del uso de un vehículo alcohólico no tóxico. Las suspensiones pueden ser formuladas al dispersar el compuesto (sal, solvato o derivado) de la invención en un vehículo no tóxico. Los

solubilizantes y emulsificantes, tales como alcoholes de isoestearilo etoxilados y éteres de polioxietilen sorbitol, conservadores, aditivos de sabor tales como aceite de menta, endulzantes naturales, sacarina u otros endulzantes artificiales y similares, también pueden
5 ser adicionados.

Donde es apropiado, las formulaciones de unidad de dosificación para administración oral pueden ser microencapsuladas. La formulación también puede ser preparada para prolongar o sostener la liberación como, por ejemplo, al recubrir o incrustar
10 material particulado en polímeros, cera o similares.

En la presente invención, las tabletas y cápsulas son preferidas para entrega de la composición farmacéutica.

Como se usa en la presente, el término "tratamiento" incluye la profilaxis y se refiere a aliviar la condición especificada, eliminar o
15 reducir uno o más síntomas de la condición, retardar o eliminar la progresión de la condición, y prevenir o retardar la reocurrencia de la condición en un paciente o sujeto previamente afligido o diagnosticado. La profilaxis (o prevención o retraso de ataque de enfermedad) es normalmente lograda al administrar un medicamento
20 en la misma manera o similar a como un paciente lo haría con la enfermedad o condición desarrollada.

La presente invención proporciona un método de tratamiento en un mamífero, especialmente un humano, que sufre de diabetes o una condición relacionada tal como obesidad, síndrome X, resistencia a
25 insulina, nefropatía diabética, neuropatía diabética, retinopatía

diabética, hiperglicemia, hipercolesterolemia, hiperinsulinemia, hiperlipidemia, enfermedad cardiovascular, apoplejía, aterosclerosis, desórdenes de lipoproteína, hipertensión, isquemia de tejido, isquemia miocárdica y depresión. Tal tratamiento comprende el

5 paso de administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula I, sal, solvato o derivado fisiológicamente funcional del mismo a dicho mamífero, en particular un humano. El tratamiento también puede comprender el paso de administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica

10 conteniendo un compuesto de Fórmula I, sal, solvato o derivado fisiológicamente funcional del mismo a dicho mamífero, en particular un humano.

Como se usa en la presente, el término "cantidad efectiva" significa esa cantidad de un medicamento o agente farmacéutico que

15 provocará la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o humano que se está buscando, por ejemplo, por un investigador o médico clínico.

El término "cantidad terapéuticamente efectiva" significa cualquier cantidad la cual, como se compara con un sujeto

20 correspondiente que no ha recibido tal cantidad, resulta en tratamiento mejorado, curación, prevención o mejoramiento de una enfermedad, desorden o efecto lateral, o una disminución en la velocidad de avance de esa enfermedad o desorden. El término también incluye dentro de su alcance, cantidades efectivas para

25 intensificar la función fisiológica normal. Para uso en terapia,

cantidades terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula I, así como sales, solvatos y derivados fisiológicamente funcionales de los mismos, pueden ser administradas como el químico crudo. Adicionalmente, el ingrediente activo puede estar presentado como
5 una composición farmacéutica.

Aunque es posible que, para uso en terapia, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula I (sal, solvato o derivado fisiológicamente funcional del mismo) pueda administrarse como el químico crudo, normalmente es presentado
10 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 una variedad de factores incluyendo, pero no limitando
15 a, la edad y peso del sujeto (paciente) siendo tratado, el desorden preciso que requiere tratamiento y su severidad, la naturaleza de la formulación/composición farmacéutica, y la ruta de administración, y por último estará a la discreción del médico o veterinario encargado. Normalmente, un compuesto de Fórmula I (sal, solvato o derivado
20 fisiológicamente funcional del mismo) estará dado para el tratamiento en el rango de aproximadamente 0.1 hasta 100 mg/kg de peso corporal de receptor (paciente, mamífero) por día y más usualmente en el rango de 0.1 hasta 10 mg/kg de peso corporal por día. Las dosificaciones diarias aceptables pueden ser desde
25 aproximadamente 1 hasta aproximadamente 1000 mg/día, y de

preferencia desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 100 mg/día. Esta cantidad puede estar dada en una sola dosis por día o en un número (tales como dos, tres, cuatro, cinco o más) de sub-dosis por día, de manera que la dosis diaria total sea la misma. Una
5 cantidad efectiva de una sal, solvato o derivado fisiológicamente funcional del mismo, puede ser determinada como una proporción de la cantidad efectiva del compuesto de Fórmula I per se. Las dosificaciones similares deberían ser apropiadas para tratamiento (incluyendo profilaxis) de las demás enfermedades/condiciones
10 referidas en la presente para tratamiento. En general, la determinación de dosificación apropiada puede ser alcanzarse fácilmente por alguien experto en medicina o la técnica de farmacia.

Adicionalmente, la presente invención comprende un compuesto de Fórmula I, sal, solvato o derivado funcional fisiológico
15 del mismo, o una composición farmacéutica del mismo, con al menos otro medicamento anti-diabético. Tales medicamentos anti-diabéticos pueden incluir, por ejemplo, insulina inyectada y medicamentos tales como sales de sulfonilureas, tiazolidindionas, glipzida, glimepirida, tobutamida, acetohexamida, tolazimida,
20 biguanidas, rosiglitazona, metformina (glucófago), sitagliptina (Januvia) o combinaciones de las mismas y similares, las cuales son ingeridas oralmente. Cuando un compuesto de la invención es empleado en combinación con otro medicamento anti-diabético, se apreciará por aquéllos expertos en la técnica que la dosis de cada
25 compuesto o medicamento de la combinación puede diferir de aquél

cuando el medicamento o compuesto es usado solo. Las dosis apropiadas serán fácilmente apreciadas y determinadas por aquéllos expertos en la técnica. La dosis apropiada del compuesto de Fórmula I (sal, solvato, derivado fisiológicamente funcional del mismo)y el o los otros agentes terapéuticamente activos y los tiempos de administración relativos serán seleccionados con el fin de alcanzar el efecto terapéutico combinado deseado, y son con la experiencia y discreción del doctor o médico clínico encargado.

10 Fase experimental

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

Ejemplo 1: Preparación del compuesto de Fórmula IA:

N-[(2-[(4-(ciclopropilmetil)-2,6-dimetilfenil]amino)carbonil]amino]-4-
20 {2-(metiloxi)etil]oxi}fenil)carbonil]-O-(1,1-dimetiletil)-L-treonina

Paso 1. 4-fluoro-2-nitrobenzoato de 2-(metiloxi)etilo

Acido 4-fluoro-2-nitrobenzoico (15 g, 81 mmol) se disolvió en DMF (80 ml) y 2-bromoetil metil éter (12.39 g, 89.1 mmol) se
25 adicionó seguido por carbonato de potasio (16.8 g, 121.5 mmol). La

solución fue calentada a 85°C durante 5 h, se enfrió y se vació sobre agua y acetato de etilo. La capa orgánica fue separada y lavada con salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró para dar 21.7 g de un aceite amarillo.

- 5 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 8.07 (dd, J=8.3, 2.4 Hz, 1 H); 7.96 (dd, J=8.4, 2.4 Hz, 1 H), 7.72 (dt, J=8.4, 2.4 Hz, 1 H), 4.35 (m, 2H), 3.57 (m, 2H), 3.25 (s, 3H).

Paso 2. 4-[[2-(metiloxi)etil]oxi]-2-nitrobenzoato de 2-(metiloxi)etilo

- 10 4-fluoro-2-nitrobenzoato de 2-(metiloxi)etilo (5 g, 20.56 mmol) se disolvió en DMF (40 ml) y 2-metoxietanol (4.7 g, 61.68 mmol) y carbonato de potasio (5.7 g, 41.12 mmol) fueron adicionados. La solución se calentó a 85°C durante 15 h y se enfrió. La mezcla se vació sobre agua y acetato de etilo y la capa orgánica fue lavada con
15 agua y salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró para dar 4.83 g (78%) de producto deseado como un aceite dorado.

¹H NMR (400 MHz, DMSO- D₆) δ ppm 7.8 (d, J=8.8 Hz, 1 H); 7.6 (d, J=2.4 Hz, 1 H), 7.3 (dd, J=8.7, 2.6 Hz, 1 H), 4.3 (m, 2 H), 4.2 (m, 2 H); 3.7 (m, 2 H); 3.6 (m, 2 H); 3.3 (s, 3 H); 3.2 (s, 3 H).

20

Paso 3. Acido 4-[[2-(metiloxi)etil]oxi]-2-nitrobenzoico

- 4-[[2-(metiloxi)etil]oxi]-2-nitrobenzoato de 2-(metiloxi)etilo (4.83 g, 16.13 mmol) se disolvió en 1:1 TH/MeOH (80 ml) y 2 M LiOH (80 ml) fue adicionado. Después de 4 h, la reacción se concentró a
25 ~ 80 ml y 5 M HCl (34 ml) se adicionó. La solución fue extraída con

acetato de etilo y los extractos se secaron (MgSO_4) y concentraron para dar 3.70 g (95%) de producto como un sólido amarillo pálido.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 3.3 (s, 3 H); 3.6 (m, 2 H); 4.2 (m, 2H); 7.3 (dd, $J=8.7$, 2.6 Hz, 1 H), 7.5 (d, $J=2.4$ Hz, 1 H); 7.8 (d, $J=8.8$ Hz, 1 H).

Paso 4. *O*-(1,1-dimetiletil)-*N*-[(4-{[2-(metiloxi)etil]oxi}-2-nitrofenil)carbonil]-*L*-treoninato de metilo

Acido 4-{[2-(metiloxi)etil]oxi}-2-nitrobenzoico (3.7 g, 15.4 mmol) e hidrocloreuro de metil *O*-(1,1-dimetiletil)-*L*-treoninato (3.8 g, 16.8 mmol) se disolvieron en acetato de etilo (50 ml) y trietilamina (4.66 g, 46.0 mmol) se adicionó. La reacción se calentó a 70°C y anhídrido cíclico de ácido 1-propanofosfónico (19.5 g de una solución al 50% en acetato de etilo, 30.6 mmol) se adicionó en forma de gotas. Después de 10 h, la solución se enfrió a RT, se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO_4) y se concentró para dar 6.84 g (108%) de producto como un aceite viscoso.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.1 (m, 9 H), 1.1 (d, $J=6.1$ Hz, 3 H), 3.3 (s, 3 H), 3.6 (s, 3 H), 3.7 (m, 2 H), 4.2 (m, 3 H), 4.5 (dd, $J=8.8$, 3.2 Hz, 1 H), 7.3 (dd, $J=8.5$, 2.7 Hz, 1 H), 7.5 (m, 2 H), 8.7 (d, $J=8.8$ Hz, 1 H).

Paso 5. *N*-[(2-amino-4-{[2-(metiloxi)etil]oxi}fenil)carbonil]-*O*-(1,1-dimetiletil)-*L*-treoninato de metilo

O-(1,1-dimetiletil)-*N*-[(4-{[2-(metiloxi)etil]oxi}-2-

nitrofenil)carbonil]-L-treoninato de metilo (6.32 g, 15.3 mmol) se disolvió en acetato de etilo (100 ml) y 10% Pd/C (600 mg, 15.3 mmol) se disolvió en acetato de etilo (100 ml) y 10% Pd/C (600 mg) se adicionó. La mezcla se colocó en un hidrogenador Parr bajo 4.218 kg/cm² de H₂ (60 psi de H₂) dos veces sobre un periodo de 48 h. La reacción se removió del aparato, se filtró a través de celite y se concentró. El residuo fue purificado mediante cromatografía de SiO₂ (80 g de SiO₂, 10-50% de acetato de etilo/hexanos) para dar 4.83 g (82%) de producto como un aceite dorado viscoso.

¹H NMR (400 MHz, DMSO- *d*₆) δ 3 ppm 1.1 (s, 9 H), 1.1 (d, J=6.1 Hz, 3 H), 3.3 (s, 3 H), 3.6 (m, 5 H), 4.0 (m, 2 H), 4.1 (dd, J=6.2, 3.3 Hz, 1 H), 4.4 (dd, J=8.3, 3.2 Hz, 1 H), 6.1 (dd, J=8.8, 2.4 Hz, 1 H), 6.2 (d, J=2.4 Hz, 1 H), 6.5 (s, 2 H), 7.3 (d, J=8.5, 1 H); 7.4 (d, J=8.8 Hz, 1 H).

15

Paso 6. (4-amino-3,5-dimetilfenil)(ciclopropil)metanol

Un reactor de laboratorio enchaquetado de 10 l, equipado con un agitador mecánico, se cargó con diclorometano (6 l) y DMF (201 g, 2.75 mol). La chaqueta se enfrió a 15°C y cloruro de oxalilo (348.8 g, 2.75 mol) se adicionó sobre ca. 20 min. Después de agitar unos 5 min adicionales, 4-bromo-2,6-dimetilanilina (500 g, 2.50 mol) en diclorometano (1 l) se adicionó. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min y entonces la capa de diclorometano fue lavada con NaOH N (3 l), agua (2 l) y 50% de salmuera (1 l). La capa de diclorometano fue destilada entonces a un volumen de 2 l, THF (4 l)

se adicionó nuevamente y la mezcla se destiló a 2 l, y se adicionaron unos 5 l finales de THF. La solución resultante se enfrió a ca. -70°C, y n-butil litio (2.5 M en hexanos, 1.25 l, 3.12 mol) se adicionó sobre ca. 40 min, en lo cual la temperatura interna fue mantenida a <-50°C.

5 Después de que la adición fue completa, la reacción se enfrió a -60°C y ciclopropanocarbaldehído (221.45 g, 3.12 mol) se adicionó a tal velocidad para mantener la temperatura interna <-48°C. Entonces se permitió que la mezcla se calentara a RT y agua (2 l) se adicionó la mezcla se destiló a un volumen de ca. 2 l, entonces se adicionó

10 monohidrato de hidróxido de litio (315 g, 7.50 mol) en agua (2 l) y etanolamina (460 g, 7.5 mol). La mezcla se llevó a reflujo e isopropanol (1 l) se adicionó. Después de someter a reflujo durante ca. 18 h, la reacción se enfrió a RT y el pH fue ajustado a ca. 10 con HCl concentrado. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 2 l,

15 1 x 1 l) y los orgánicos combinados se lavaron con agua (1 l). la solución resultante fue concentrada a ca. 1l, se calentó a reflujo y entonces se enfrió a 0°C. Los sólidos resultantes fueron recolectados mediante filtración, se lavaron con acetato de etilo y hexanos y se secaron bajo vacío a ca. 45°C para dar 254.4 g (53%)

20 del producto. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- *D*6) δ ppm: 6.80 (s, 2H), 4.75 (brs, 1H), 4.38 (brs, 2H), 3.74 (d, J=7.2 Hz, 1H), 2.07 (s, 6H), 1.04-0.93 (m, 1H); 0.45 – 0.15 (m, 4H).

Paso 7. Hidrocloruro de 4-(ciclopropilmetil)-2,6-dimetilanilina

25 A (4-amino-3,5-dimetilfenil)(ciclopropil)metanol (10.0 g, 52.3

mmol) en diclorometano (100 ml) enfriado a ca. 10°C se adicionó ácido trifluoroacético (7.15 g, 62.7 mmol) lentamente. Después de agitar ca. 4 min de trietilsilano (7.30 g, 62.7 mmol) se adicionó en forma de gotas sobre ca. 20 min. La reacción se agitó a ca. 10°C
5 durante 40 min, y entonces se concentraron bajo presión reducida a ca. 20ml y acetato de etilo (100 ml) se adicionó. Esto se concentró ca. 50 ml, acetato de etilo se adicionó (25 ml) y con agitación se adicionó HCl concentrado (5 ml). Después de agitar ca. 15 min, los sólidos fueron recolectados mediante filtración, se lavó con acetato
10 de etilo/hexanos (1:1) y se secaron bajo presión reducida para dar 10.1 g (91%) del producto. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d₆) δ ppm: 9.15-9.75 (brs, 2H), 6.95 (s, 2H), 2.36 (d, J=6.8 Hz, 2H), 2.28 (s, 6H); 0.88 (m, 1H), 0.40 (m, 2H), 0.12 (m, 2H).

Esta reacción se repitió en 8 g de material de inicio y el
15 producto resultante (8.1 g) se combinó con el material anterior.

Paso 8. 5-(ciclopropilmetil)-2-isocianato-1,3-dimetilbenceno

Una solución de hidrocloruro de 4-(ciclopropilmetil)-2,6-dimetilanilina (11.1 g, 52.4 mmol) y diisopropiletilamina (10.0 ml, 57.7 mmol) disuelto en CH₂Cl₂ (50 ml) se adicionó en forma de gotas
20 a una solución de agitación de trifosgeno (7.78 g, 26.2 mmol) en CH₂Cl₂ (100 ml). Después de que la adición se completó, la solución se agitó durante 45 min y entonces el solvente fue concentrado en una campana de humo (Precaución: un fosgeno sin reaccionar puede
25 estar presente). El residuo resultante fue disuelto en heptanos,

lavado con agua, secados (MgSO_4) y se concentró para dar 9.21 g (87%) de producto como un aceite viscoso nebuloso. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 0.1 (m, 2H), 0.4 (m, 2 H); 0.9 (m, 1 H); 2.2 (s, 6 H), 2.4 (d, $J=6.8$ Hz, 2 H), 7.0 (s, 2 H).

5

Paso 9. *N*-[(2-[(4-(ciclopropilmetil)-2,6-dimetilfenil]amino)carbonil)amino]-4-[(2-(metiloxi)etiloxi)fenil]carbonil]-*O*-(1,1-dimetiletil)-*L*-treoninato de metilo

10 *N*-[(2-amino-4-[(2-(metiloxi)etil)oxi]fenil)carbonil]-*O*-(1,1-dimetiletil)-*L*-treoninato de metilo (4.74 g, 12.39 mmol) se disolvió en piridina (50 ml) y 5-(ciclopropilmetil)-2-isocianato-1,3-dimetilbenceno (3.74 g, 18.59 mmol) se adicionó. La reacción se agitó durante 7 h y entonces se vació sobre HCl 1 M en capas con acetato de etilo. La
15 capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4) y se concentró a un aceite amarillo. El aceite fue purificado mediante cromatografía de SiO_2 (120 g SiO_2 , 0 – 50% EA/hexanos) para dar 5.15 g (71%) de producto como una espuma incolora. ES MS m/z 584 ($M+H$).

20

Paso 10. *N*-[(2-[(4-(ciclopropilmetil)-2,6-dimetilfenil]amino)carbonil)amino]-4-[(2-(metiloxi)etil)oxi]fenil]carbonil]-*O*-(1,1-dimetiletil)-*L*-treonina

N-[(2-[(4-(ciclopropilmetil)-2,6-dimetilfenil]amino)carbonil)amino]-4-[(2-

25

(metiloxietil)oxifenil)carbonil]-O-(1,1-dimetiletil)-L-treoninato de metilo (5.1 g, 8.73 mmol) se disolvió en 1:1 THF/MeOH (40 ml) y 2 M LiOH (21.8 ml, 43.68 mmol) se adicionó. Después de 3 h, 1 M HCl (45 ml) y agua (100 ml) se adicionaron y la mezcla se extrajo con EA. Los extractos se secaron (MgSO₄), se combinaron con extractos de una segunda reacción iniciando desde 0.8 g de material de inicio y se concentró para dar 5.97 g (102% global) de producto como una espuma incolora.

¹H NMR (400 MHz, DMSO- *D*₆) δ ppm; 0.2 (m, 2H); 0.4 (m, 2H); 0.9 (m, 1 H); 1.1 (s, 12 H), 2.1 (m, 6 H), 2.4 (d, J=7.0 Hz, 2 H), 3.3 (s, 3 H), 3.6 (m, 2 H), 4.1 (m, 2 H), 4.2 (br s, 1 H), 4.4 (br s, 1 H), 6.6 (dd, J=8.7, 2.7 Hz, 1 H), 6.9 (s, 2 H), 7.7 (br s, 1 H), 7.8 (br s, 1 H), 8.0 (d, J=2.5 Hz, 1 H), 8.7 (br s, 1 H), 10.5 (br s, 1 H), 12.8 (s, 1 H). ES MS m/z 570 (M+H).

Ejemplo 2: Síntesis a escala mayor de compuesto de fórmula IA
N-[(2-[(4-(ciclopropilmetil)-2,6-dimetilfenil)amino]carbonil)amino]-4-[[2-(metiloxietil)oxi]fenil)carbonil]-O-(1,1-dimetiletil)-L-treonina

Paso 1. Ácido 4-[[2-(metiloxietil)oxi]-2-nitrobenzoico

A ácido 4-fluoro-2-nitrobenzoico (200 g, 1.08 mol) en un reactor de laboratorio enchaquetado equipado con un agitador mecánico, se adicionó NMP (0.90 l) y carbonato de potasio (520 g, 3.80 mol). La chaqueta de reacción se calentó a 50°C y 2-bromoetil metil éter (120 ml, 1.28 mol) se adicionó sobre 10 min. La

temperatura de chaqueta de reacción fue aumentada a ca. 129°C y la reacción se agitó durante 1 h. NMP (80 ml), 2-(metiloxi)etanol (520 ml) y carbonato de potasio (15 g) fueron adicionados. La temperatura de chaqueta fue aumentada a ca. 135°C y la reacción se agitó durante ca. 1 h, y entonces la temperatura de chaqueta fue incrementada a 150°C y la reacción se agitó durante ca. 5 h. La mezcla fue enfriada a RT y se agitó a ca. 16 h. A esto se adicionó una mezcla de hidróxido de sodio acuoso al 50% (235 ml) y agua (0.77 l). Después de agitar 1 h, la mezcla se transfirió a una cubeta con agua (0.50 l), se acidificó con HCl 6 N (ca. 2 l) y se agitó para ca. 1.5 h. Los sólidos resultantes fueron recolectados mediante filtración y se lavaron con agua. El secado bajo presión reducida a ca. 70°C dio 160 g del producto. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d₆) δ ppm: 13.53 (br s, 1H), 7.83 (d, J=8.5 Hz, 1H); 7.48 (d, J=2.5 Hz, 1H); 7.26 (dd, J=8.8, 6.2 Hz, 1 H), 4.23 (m, 2H), 3.65 (m, 2H), 3.28 (s, 3H).

Las reacciones de escala más pequeña adicionales del procedimiento anterior también fueron realizadas para dar material adicional. Las propiedades espectrales fueron las mismas que antes.

Paso 2. O-(1,1-dimetiletil)-N-[(4-{[2-(metiloxi)etil]oxi}-2-nitrofenil)carbonil]-L-treoninato de metilo

A ácido 4-{[2-(metiloxi)etil]oxi}-2-nitrobenzoico (205, g, 0.97 mol) disuelto en diclorometano (2.5 l) y DMF (2.5 ml), en un reactor

de laboratorio enchaquetado equipado con un agitador mecánico, con la temperatura de chaqueta a ca. 27°C, se adicionó cloruro de oxalilo (104 ml, 1.23 mol) en forma de gotas sobre ca. 20 min. Con la temperatura de chaqueta a 30°C, la reacción se agitó durante ca. 2 h y entonces se concentró bajo presión reducida. El residuo fue disuelto en acetonitrilo (0.50 l), se concentró bajo presión reducida, y se re-disolvió en acetonitrilo (0.30 l). Esto se adicionó entonces en forma de gotas a una mezcla fría (<10°C) de hidrocloreuro de metil O-(1,1-dimetiletil)-L-treoninato (195 g, 0.86 mol), y DIEA (390 ml) se disolvió en acetonitrilo (1.5 l), en un reactor de laboratorio enchaquetado con un agitador mecánico. Cuando la adición se completó, la reacción fue calentada a RT y se diluyó con metil t-butil éter (3 l) y se lavó con 1:1 salmuera:agua (1.5 l), 1:1 bicarbonato de sodio:agua (1.5 l) y nuevamente con 1:1 salmuera:agua (1.5 l). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a ca. 1.5 l. A esto se adicionó heptano (1.5 l) y esto fue concentrado a sequedad. El sólido resultante fue triturado con una mezcla de metil t-butil éter (210 ml) y heptano (220 ml) y los sólidos fueron recolectados mediante filtración. Este material fue combinado con una preparación a escala más pequeña (28 g) y se secó bajo presión reducida para dar 338 g del producto. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm: 8.68 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.53 (d, J=3.3 Hz, 1H), 7.49 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.32 (dd, J=8.5, 2.6 Hz, 1H), 4.51 (dd, J=8.7, 3.2 Hz, 1H), 4.22 (m, 2H), 4.16 (m, 1H), 3.65 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 1.13 (d, J=6.4 Hz, 3H), 1.08 (s, 9H).

Paso 3. *N*-[(2-amino-4-[[2-(metiloxi)etil]oxi]fenil)carbonil]-*O*-(1,1-dimetiletil)-*L*-treoninato de metilo

O-(1,1-dimetiletil)-*N*-[(4-[[2-(metiloxi)etil]oxi]-2-nitrofenil)carbonil]-*L*-treoninato de metilo (100.3 g, 0.243 mol) se
 5 disolvió en metanol (2 l) y el matraz de reacción fue vaciado y
 descargado 3 veces con nitrógeno. A esto se adicionó paladio en
 carbono (10%, 10 g) y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de
 hidrógeno para ca. 4 h. La mezcla se filtró y se concentró bajo
 presión reducida. El residuo se disolvió en tolueno (0.25 l) y se
 10 concentró bajo presión reducida para dar 91.4 g del producto como
 un aceite ámbar (98%). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm: 7.38 (d,
 J=1.7 Hz, 1 H), 6.70 (d, J=9 Hz, 1H); 6.31 (dd, J=8.7, 2 Hz, 1H), 6.21
 (d, J=2 Hz, 1H), 5.80 (br, 2H), 4.62 (dd, J=9, 1.7 Hz, 1H), 4.27 (m,
 1H), 4.09 (m, 2H), 3.72 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 1.22 (d,
 15 J=6.1 Hz, 3H), 1.12 (s, 9H).

Este procedimiento se repitió dos veces iniciando con 20.5 g y
 160 g del compuesto nitro para dar unos 162.8 g adicionales de
 producto.

20 Paso 4. *N'*-(4-bromo-2,6-dimetilfenil)-*N,N*-dimetilimidoformamida

Método 1

A DMF (21.3 ml, 0.275 mol) en diclorometano (0.50 l), en
 matraz de reacción equipado con un agitador mecánico, bajo una
 atmósfera de nitrógeno, se adicionó cloruro de oxalilo (23.3 ml, 0.275
 25 mol) sobre 1 h. Después de agitar 10 min, 4-bromo-2,6-dimetilanilina

(50.0 g, 0.250 mol) en diclorometano (0.20 l) se adicionó a tal velocidad para mantener la temperatura de reacción entre ca. 22 y 27°C (ca. 1.5 h). La reacción se agitó durante ca. 1 h y entonces se extinguió mediante la adición de hidróxido de sodio 2N (0.25 l) a tal
5 velocidad para mantener la temperatura de reacción entre 10 y 15°C. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con agua (0.20 l), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a sequedad. El residuo se disolvió en hexanos (0.4 l) y se concentró a sequedad. El producto se bombeó bajo presión reducida para dar 62.2 g (97.8%)
10 del producto como un aceite café obscuro. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d₆) δ ppm: 7.28 (s, 1H), 7.09 (s, 2H), 2.90 (s, 6H); 2.00 (s, 6H).

Método 2

15 A una pasta de reactive Vilsmeier (43.2 g, 0.34 mol) en diclorometano (0.40 l), en un matraz de reacción equipado con un agitador mecánico, bajo una atmósfera de nitrógeno, se adicionó 4-bromo-2,6-dimetilanilina (61.4 g, 0.31 mol) en diclorometano (0.20 l) a tal velocidad para mantener la temperatura de reacción entre ca.
20 20 y 28°C (ca. 1.5 h). La reacción se agitó durante a. 1 h y entonces se extinguió mediante la adición de hidróxido de sodio 2N (0.35 l) a tal velocidad para mantener la temperatura de reacción entre 10 y 15°C. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con agua (0.3 l), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a
25 sequedad. El residuo se disolvió en hexanos (0.4 l) y se concentró a

sequedad. El producto se bombeó bajo presión reducida para dar 75.7 g (97%) del producto como un aceite café oscuro. Las propiedades espectrales fueron las mismas que antes.

5 Escalamiento de método 2

A una pasta de reactivo Vilsmeier (211.8 g, 1.66 mol) en diclorometano (1.97 l), en un reactor de laboratorio enchaquetado equipado con un agitador mecánico, bajo una atmósfera de nitrógeno, se adicionó 4-bromo-2,6-dimetilanilina (301.91 g, 1.509 mol) en diclorometano (0.98 l) a tal velocidad para mantener la temperatura de reacción <25°C (ca. 1.5 h). La reacción se agitó por ca. 1 h y entonces se extinguió mediante la adición de hidróxido de sodio 2N (1.7 l) a tal velocidad para mantener la temperatura de reacción entre 10 y 15°C. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con agua (1.48 l), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a sequedad. El residuo se disolvió en hexanos (1 l) y esto se concentró a sequedad. Esto se repitió y el producto se bombeó bajo presión reducida para dar 376.82 g (97.6%) del producto como un aceite café oscuro. Las propiedades espectrales fueron iguales como antes.

Paso 5. *N'*-(4-[ciclopropil(hidroxi)metil]-2,6-dimetilfenil)-*N,N*-dimetilimidoformamida

N'-(4-bromo-2,6-dimetilfenil)-*N,N*-dimetilimidoformamida (489.7 g, 1.92 mol) se disolvió en THF (5 l) en un reactor de laboratorio

enchafetado equipado con un agitador mecánico bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se enfrió a -70°C y *n*-butil litio (2.5 N en hexanos, 1.152 l, 2.88 mol) se adicionó a tal velocidad para mantener la temperatura interno entre ca. -65 y -70°C . Una vez
5 la adición se completó, ciclopropanocarbaldehído (201.86 g, 2.88 mol) se adicionó a tal velocidad para mantener la temperatura interna entre ca. -50 y -70°C . Se permitió que la reacción se calentara a 0°C y se extinguió mediante adición en forma de gotas de agua (1.96 l) a tal velocidad que la temperatura interna fue
10 mantenida entre 0 y 5°C . El solvente orgánico se removió bajo presión reducida y la capa de agua restante y producto suspendido se transfirieron a un reactor de laboratorio enchafetado para ser usado directamente en el siguiente paso. Se removió una alícuota para análisis espectral de masa: ES MS m/z 247 ($M+H$).

15

Paso 6. (4-amio-3,5-dimetilfenil)(ciclopropil)metanol

Al material del previo paso (*N'*-{4-[cicloproil(hidroxi)metil]-2,6-dimetilfenil}-*N,N*-dimetilimidoformamida) se adicionó una suspensión de hidróxido de litio (305 g, 12.73 mol) en agua (1.96 l), seguido por
20 la adición de etanolamina (221.48 g, 3.63 mol). La mezcla se calentó a reflujo durante ca. 16 h. La reacción se destiló para remover 980 ml de líquido e isopropanol (1.47 l) se adicionó y la mezcla se regresó a reflujo durante ca. 5 h. Después de enfriar a RT, se adicionó acetato de etilo (2.5 l) y las capas se separaron.
25 Ambas capas fueron filtradas para remover sólidos y la capa acuosa

88

se extrajo nuevamente con acetato de etilo (2 x 1 l). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con agua (2 x 0.5 l), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a volumen de ca. 1.4 l. Los sólidos resultantes fueron recolectados mediante filtración y se lavaron con acetato de etilo y hexanos. Después de secar bajo presión reducida, 142.47 g del producto se obtuvieron como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d₆) δ ppm: 6.79 (s, 2H), 4.72 (d, J=4.1 Hz, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.72 (dd, J=7.2, 4.2 Hz, 1H), 2.06 (s, 6H), 0.91 (m, 1H), 0.12-0.48 (m, 4H).

10 Los licores madre produjeron unos 37.91 g adicionales de producto con propiedades espectrales idénticas. El rendimiento total fue 49% para dos pasos.

Paso 7. Hidrocloruro de [4-(ciclopropilmetil)-2,6-dimetilfenil]amina

15 A (4-amino-3,5-dimetilfenil)(ciclopropil)metanol (169.13 g, 0.884 mol) en diclorometano (1.68 l) enfriado a 15°C se adicionó trietilsilano (123.4 g, 1.06 mol), seguido por ácido trifluoroacético (83.7 g, 0.734 mol) a una velocidad para mantener la temperatura de reacción interna entre 15 y 16°C. La reacción se agitó durante 7 h y entonces el diclorometano fue destilado y se adicionó acetato de etilo (1.68 l). Esto fue destilado a un volumen de ca. 1.1 l y unos 280 ml adicionales de acetato de etilo se agregaron. Con agitación a 20°C, se adicionó HCl concentrado (73 ml) y la mezcla se agitó durante ca. 15 min. Los sólidos resultantes fueron recolectados mediante filtración y se lavaron con 1:1 acetato de etilo:hexanos

25

para dar 177.22 g del producto como un sólido color tostado (95%).
¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm: 9.3-9.91 (brs, 2H), 7.01 (s, 2H),
 2.41 (d, J=6.9 Hz, 2H), 2.34 (s, 6H); 0.92 (m, 1H), 0.47 (m, 2H), 0.15
 (m, 2H).

5

Paso 8. 5-(ciclopropilmetil)-2-isocianato-1,3-dimetilbenceno

A una solución de trifosgeno (81.3 g, 0.274 mol) en
 diclorometano (0.855 l) se adicionó una mezcla de hidrocloreuro de [4-
 (ciclopropilmetil)-2,6-dimetilfenil]amina (115 g, 0.543 mol) y DIEA
 10 (176.7 g, 1.37 mol) en diclorometano (0.3 l) manteniendo la
 temperatura menor que 25°C. La reacción se agitó ca. 16 h y
 heptano (1.0 l) se adicionó. La mezcla se lavó con agua (2 veces
 0.30 l). Las fases acuosas se extrajeron nuevamente con heptano (2
 veces 0.10 l) y los orgánicos combinados fueron secados sobre
 15 sulfato de magnesio. La concentración bajo presión reducida dio
 98.95 g del producto como un aceite (91% de rendimiento). ¹H NMR
 (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm: 6.92 (s, 2H), 2.41 (d, J=6.8 Hz, 2H), 2.30
 (s, 6H), 0.93 (m, 1H), 0.50 (m, 2H), 0.16 (M, 2H).

20 Paso 9. *N*-[(2-[[[4-(ciclopropilmetil)-2,6-
 dimetilfenil]amino]carbonil]amino]-4-[[2-
 (metiloxi)etil]oxi]fenil)carbonil]-*O*-(1,1-dimetiletil)-*L*-treoninato de
 metilo

N-[(2-amino-4-[[2-(metiloxi)etil]oxi]fenil)carbonil]-*O*-(1,1-
 25 dimetiletil)-*L*-treoninato de metilo (144 g, 0.377 mol) y 5-

(ciclopropilmetil)-2-isocianato-1,3-dimetilbenceno (98.9 g, 0.491 mol) se combinaron en piridina (1.0 l) y la mezcla se agitó a RT de ca. 16 h. El solvente se removió bajo presión reducida y el residuo se disolvió en metil t-butil éter (1 l). Esto se lavó con 0.1 N HCl (4 veces 0.5 l). El solvente se removió bajo presión reducida y el residuo fue sometido a cromatografía en gel de sílice (1.5 kg), levigando con acetato de etilo/hexano (gradiente), para dar 181 g del producto como una espuma. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm: 10.42 (brs, 1H), 8.70 (brs, 1H), 8.01 (brs, 1H), 7.97 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.66 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.92 (s, 2H), 6.57 (dd, J=8.8, 2.5 Hz, 1H), 4.45 (m, 1H), 4.16 (m, 1H), 4.05 (m, 2H), 3.64 (s, 3H); 3.62 (m, 2H), 3.27 (s, 3H), 2.39 (d, J=6.8 Hz, 2H), 2.11 (s, 6H), 1.14 (m, 3H), 1.09 (s, 9H); 0.92 (m, 1H), 0.43 (m, 2H), 0.15 (m, 2H).

15 Paso 10. *N*-[(2-[[[4-(ciclopropilmetil)-2,6-dimetilfenil]amino}carbonil)amino]-4-[[2-(metiloxi)etil]oxi}fenil)carbonil]-*O*-(1,1-dimetiletil)-*L*-treonina

A *N*-[(2-[[[4-(ciclopropilmetil)-2,6-dimetilfenil]amino}carbonil)amino]-4-[[2-(metiloxi)etil]oxi}fenil)carbonil]-*O*-(1,1-dimetiletil)-*L*-treoninato de metilo (179 g, 0.306 mmol) en THF (1 l) se adicionó monohidrato de hidróxido de litio (38.5 g, 0.92 mol) en agua (0.33 l) en forma de gotas sobre ca. 30 min. La mezcla se agitó a RT durante 2 días, y entonces se enfriaron en un baño de hielo y el pH se ajustó a ca. 1

25 mediante la adicionó de 6 N HCl. A esto se adicionó acetato de etilo

(1.5 l) y la mezcla se agitó a 10°C durante ca. 30 min. Las capas fueron separadas y la fase acuosa fue extraída con acetato de etilo (0.2 l). Los orgánicos combinados fueron secados sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar 180 g del producto, el cual contenía algún acetato de etilo y THF. Este material (se combinó con un lote de 9 g más pequeño) se cristalizó a partir de acetonitrilo (1.7 l) y agua (1.36 l) para dar, después de secar bajo presión reducida a 50°C, 125.5 g del producto fue un sólido blanco. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm: 12.78 (brs, 1H), 10.52 (brs, 1H), 8.68 (brs, 1H); 7.98 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.75 (brs, 1H), 7.63 (d, J=7.9 Hz, 1H), 6.90 (s, 2H), 6.58 (dd, J=(8.8, 2.4 Hz, 1H), 4.37 (m, 1H), 4.16 (m, 1H), 4.06 (m, 2H), 3.62 (m, 2H), 3.27 (s, 3H), 2.39 (d, J=6.8 Hz, 2H), 2.11 (s, 6H); 1.11 (m, 3H), 1.11 (s, 9H), 0.92 (m, 1H); 0.43 (m, 2H), 0.15 (m, 2H). Anal. Calculado para C₃₁H₄₃N₃O₇: C, 65.36; H, 7.61; N, 7.38. Encontrado: C, 65.59; H, 7.59; N, 7.41.

Ejemplo 3: Preparación de la sal de potasio del compuesto de Fórmula IA

N-[(2-[[[4-(ciclopropilmetil)-2,6-dimetilfenil]amino]carbonil]amino]-4-{[2-(metiloxi)etil]oxi}fenil)carbonil]-O-(1,1-dimetiletil)-L-treoninato de potasio

A *N*-[(2-[[[4-(ciclopropilmetil)-2,6-dimetilfenil]amino]carbonil]amino]-4-{[2-(metiloxi)etil]oxi}fenil)carbonil]-O-(1,1-dimetiletil)-L-treonina (1.0 g,

1.76 mmol) en acetonitrilo (100 ml) se adiciona t-butoxido de potasio (1.0 M en THF, 1.76 ml). La mezcla se agitó durante ca. 15 min y el solvente es removido bajo presión reducida para dar el producto.

5 Protocolos biológicos

La utilidad de los compuestos de Fórmula I, una sal, solvato o derivado fisiológicamente funcional de los mismos, en el tratamiento o prevención de enfermedades (tal como se describe en la presente) en animales, en particular mamíferos (por ejemplo, humanos) pueden demostrarse mediante la actividad en ensayos convencionales conocidos para alguien de habilidad ordinaria en la técnica relevante, incluyendo los ensayos in vitro e in vivo descritos más adelante.

La enzima glicógeno fosforilasa (GP) purificada, en donde la glicógeno fosforilasa está en el estado activado "a", referido como glicógeno fosforilasa de hígado humano a (HLGPa), puede obtenerse de acuerdo con los siguientes procedimientos.

Clonación y expresión apropiada de glicógeno fosforilasa de hígado humano:

cDNA de glicógeno fosforilasa de hígado humano fue amplificado mediante reacción de cadena de polimerasa (PCR) a partir de una genoteca de cDNA de hígado humano comercialmente disponible (BD Biosciences). El cDNA fue amplificado como 2 fragmentos de traslape usando los iniciadores 5'GGCGAAGCCCCTGACAGACCAGGAGAAG3' con

5'CGATGTCTGAGTGGATTTTAGCCACGCC3' y
 5'GGATATAGAAGAGTTAGAAGAAATTG3' con
 5'GGAAGCTTATCAATTTCCATTGACTTTGTTAGATTTCATTGG3'. Las
 condiciones de PCR fueron 94°C 1 min, 55°C 1 min, 72°C 2 min,
 5 durante 40 ciclos usando la enzima Pfu Turbo (Stratagene), 0.5%
 DMSO, 250 uM cada trifosfato de nucleótido y 0.4 uM cada iniciador
 más el amortiguador recomendado por el fabricante de polimerasa.
 Cada fragmento de PCR fue clonado molecularmente y la secuencia
 de DNA de cada inserción fue determinada. Los 2 fragmentos de
 10 DNA del cDNA de glicógeno fosforilasa fueron unidos entonces en un
 plásmido de expresión bacteriana, pTXK1007LTev (GlaxoSmithKline),
 creando un cDNA de longitud completa fusionado en el extremo 50 a
 los codones para metionina-glicina-alanina-histidina-histidina-
 histidina-histidina-histidina-histidina-glicina-glicina-glutamato-
 15 asparagina-leucina-tirosina-fenilalanina-glutamina-glicina-glicina-. El
 producto de proteína tendría una etiqueta de 6Xhistidina seguido por
 un sitio de corte de Tev proteasa. La secuencia de DNA de ambos
 filamentos del cDNA en pTXK1007L Tev fue determinada.

20 Purificación de glicógeno fosforilasa de hígado humano:

La pasta celular congelada (100 g) fue descongelada y
 suspendida en 1200 ml de 50 mM Tris, 100mM NaCl, 15 mM
 imidazol, pH 8.0. Las células fueron rotas suavemente con un
 Polytron (Brinkman, PT10-35) y pasaron dos veces a través de un
 25 homogeneizador AVP. Los lisados de células de E. coli fueron

clarificados a 27,500 x g durante 45 minutos y se filtraron a través de un filtro de 0.8 micra. La solución fue aplicada a una columna de 21ml Ni-NTA Superflow (Qiagen) (ID 26mm X H 4.0 cm) pre-equilibrada con 50 mM Tris, 100 mM NaCl y 15 mM imidazol, pH 8.0.

5 La columna fue lavada con amortiguador de equilibrio hasta que A280 regresó a la línea de base. Las proteínas débilmente unidas fueron levigadas a partir de la columna con 10 volúmenes de columna de lecho de 50mM imidazol en el mismo amortiguador. La glicógeno fosforilasa fue levigado con pasos de 100 mM y 250 mM

10 Imidazol. Ambas fracciones de 100 mM y 250 mM fueron depositadas y entonces se diluyeron 5 veces con amortiguador 50mM Tris, pH 8.0. Esta solución fue cargada en una columna de flujo rápido 21 ml de Q (Amersham Pharmacia Biotech AB, ID 2.6 cm x H 4.0 cm) pre-equilibrada con 50 mM Tris, pH 8.0. Se levigó glicógeno

15 fosforilasa con un gradiente continuo desde 0-30% de 1M NaCl en 50 mM Tris, pH 8.0 (amortiguador B). Las fracciones de glicógeno fosforilasa purificada entre 15% y 20% amortiguador B fueron depositados, divididos en alícuotas en tubos de microcentrífuga, y se almacenaron a -80°C. La fracción purificada formó una banda simple

20 de ~100kd en un gel de SDS-PAGE.

Activación de glicógeno fosforilasa de hígado humano:

La activación de glicógeno fosforilasa de hígado humano (es decir, la conversión de forma de HLGPb inactiva a la forma HLGPa

25 activada) se alcanzó al fosforilar HLGPb con fosforilasa cinasa

inmovilizada.

10 mg de cinasa fosforilasa (Sigma, P-2014) se disolvió en 2.5 ml de 100mM HEPES, 80mM CaCl₂ (pH 7.4) y se mezcló suavemente con 1 ml de perlas Affi-Gel (Active Ester Agarose, BioRad # 153-6099) equilibradas previamente en el mismo amortiguador. La mezcla se mecío 4 horas a 4°C. Las perlas se lavaron una vez con el mismo amortiguador y se bloquearon durante 1 hora a temperatura ambiente con una solución de 50 mM HEPES, 1 M metil éster de glicina, pH 8.0. Las perlas fueron lavadas entonces con 50 mM HEPES, 1 mM β-mercaptoetanol, pH 7.4 y se almacenaron a 4°C.

Glicógeno fosforilasa purificada congelada (HLGPb) se descongeló en a 4°C entonces se dializó durante la noche en 50 mM HEPES; 100 mM NaCl, pH 7.4. 15 mg del HLGPb dializado, 3 mM ATP y 5 mM MgCl₂ se incubó con 500 ul de las perlas de cinasa fosforilasa inmovilizada Affi-Gel preparadas equilibradas con 50 mM HEPES; 100 mM NaCl, pH 7.4. El grado de fosforilación se monitoreó al seguir el aumento en actividad a intervalos de 10 minutos usando el sistema de ensayo señalado más adelante. Brevemente, el ensayo contenía 0.1 uM glicógeno fosforilasa de hígado humano, 50 mM HEPES, 100 mM KCl, 2.5 mM EGTA, MgCl₂, 3.5 mM KH₂PO₄, 0.5 mM DTT; 0.4 mg/ml glicógeno, 7.5 mM glucosa, 0.50 mM dinucleótido de β-nicotinamida adenina (β-NAD), 3 U/ml fosfoglucomutasa, y 5 U/ml glucosa-6-fosfato deshidrogenasa. La actividad fue monitoreada al seguir la reducción de NAD⁺ a 340 nm. La reacción se detuvo mediante remoción de las perlas a partir de la

mezcla cuando ningún aumento en actividad fue observado 830-60 minutos). La fosforilación fue confirmada adicionalmente mediante análisis de la muestra mediante espectroscopía de masa. El sobrenadante conteniendo la muestra actividad fue dializada en 50 mM HEPES, 100 mM NaCl, pH 7.4 durante la noche. La muestra final se mezcló con un volumen igual de glicerol, dividida en alícuotas en tubos de microcentrífuga y se almacenó a -20°C.

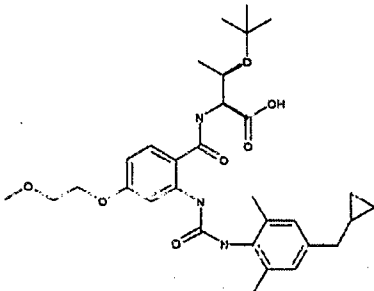
Ensayo de actividad enzimática de glicógeno fosforilasa de hígado humano a:

Un ensayo enzimático fue desarrollado para medir la respuesta de la forma activada de glicógeno fosforilasa (HLGPa) a compuestos de molécula pequeña (<1000 Da.). El ensayo fue configurado para monitorear la reacción glicogenolítica farmacológicamente relevante al coplar la producción de glucosa-1-fosfato a partir de glicógeno y fosfato inorgánico a fosfoglucomutasa, glucosa-6-fosfato deshidrogenada, NADH oxidada y peroxidada de rábano picante par producir el producto fluorescente resorufin. Las concentraciones de los componentes reactivos fueron como sigue: 15 nM glicógeno fosforilasa de hígado humana a, 1 mg/ml glicógeno, 5 mM K₂HPO₄, 40 U/ml fosfoglucomutasa (Sigma), 20 u/ml glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (Sigma), 200 nM NADH oxidasa de *Thermus thermophilus* (preparada como se describe en Park, H.J.; Kreutzer, R.; Reiser, C.O.A.; Sprinzl, M. Eur. J. Biochem. 1992, 205, 875-879), 2 U/ml de peroxidasa de rábano picante (Sigma), 3 uM FAD, 250 uM

NAD⁺, 50 uM rojo amplex, +/- 10 mM glucosa. El amortiguador de ensayo de base usado fue 50 mM HEPES, 100 mM NaCl, pH 7.6. Para ayudar en la identificación de inhibidores sensibles a glucosa de glicógeno fosforilasa, el ensayo fue realizado con y sin 10 mM glucosa. Con el fin de frotar el ensayo de componentes contaminantes que pueden contribuir a producción de resorufin específica no de HLGP_a, los reactivos fueron preparados como dos cocteles concentrados 2x. Una solución de perlas de agarosa recubiertas con catalasa fue preparada en el amortiguador de ensayo de base. El primer coctel (coctel #1) consistió de NADH oxidada de *Thermus thermophilus*, NAD⁺, glicógeno, fosfoglucomutasa, glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, K₂HPO₄, FAD y 50 U/ml perlas de agarosa recubiertas con catalizada +/- 10 mM glucosa. El rojo Amplex fue adicionado a esta solución después de incubación a 25°C durante 30 minutos y las perlas de agarosa recubiertas con catalasa fueron removidas mediante centrifugación y retención de sobrenadante. El segundo coctel (coctel #2) contenía glicógeno fosforilasa-a de hígado humano y peroxidasa de rábano picante +/- 10 mM glucosa. Los ensayos fueron realizados con preincubación de compuestos de compuestos de esta invención con coctel #2 durante 15 minutos, seguido mediante la adición de coctel #1 para iniciar la reacción. Los ensayos fueron realizados en placas de microtítulo de 96 (negras 1/2 volumen Costar #3694) o 384 cavidades (Greiner negras de volumen pequeño). El cambio en fluorescencia debido la formación de producto fue medida en un lector de placa de fluorescencia

(Molecular Devices SpectraMax M2) con excitación a 560 nm y emisión a 590 nm. La actividad de compuesto de ejemplo 1 es mostrada en la Tabla 1 a continuación.

5 **Tabla 1:** Actividad del ensayo enzimático de compuesto en glicógeno fosforilasa de hígado humano a

Ej #	Estructura	Nombre químico	ESM +m/z	IC50 (uM)
1		N-[(2-[[[4-(ciclopropilmetil)-2,6-dimetilfenil]amino} carbonil)amino]-4-{[2-(metiloxi)etil]*oxi}fenil) carbonil]-O-(1,1-dimetiletil)-L-treonina	570 (M+H)	0.004

Método de reto de glucagón in vivo:

Se recibieron ratas de CD macho canuladas de vena yugular (220-260 g) (Charles Rivers, Raleigh, NC) 1-2 día después de canulación, se alojaron de manera individual en cama Alpha-dri^{MR} (Shepherd Specialty Papers, INC., Kalamazoo, MI) con acceso libre a alimento (Lab Diet 5001, PMI Nutrition International, Brentwood, MO) y agua y se mantuvieron en un ciclo de luz/obscuridad de 12 h a 21°C y 50% de humedad relativa durante 3-4 días antes de los estudios de reto de glucagón. En el día del estudio, las ratas fueron

clasificadas por peso corporal en grupos de tratamiento (N=4-5) y se alojaron de manera individual en jaulas de caja de zapato con cama Alpha-dri limpia. Las líneas de cánula fueron abiertas por remoción de 0.2 ml de sangre y se descargaron con 0.2 ml de solución salina estéril. Después de una hora de climatización, las muestras de sangre fueron recolectadas para determinar glucosa basal y las ratas fueron dosificadas oralmente con vehículo (5% DMSO: 30% Solutol HS15: 20% PEG400: 45% 25 mM N-metilglucamina) o medicamento (5 ml/kg). Dos horas después de la dosificación de medicamento, una muestra de sangre de tiempo cero (0.4 ml) se recolectó para determinación de glucosa y las ratas fueron dosificadas a través de la vena yugular con Sandostatina, 0.5 mg/kg, (Novartis Pharmaceuticals Corp., East Hanover, NJ) y glucagón, 10 ug/kg (Bedford Laboratories, Bedford, OH). Las muestras de sangre fueron recolectadas después de 10 y 20 min para determinación de glucosa. La sangre entera fue colocada en un tubo de recolección de sangre Terumo Capiject (Terumo Medical Corp., Elkton, MD), se permitió que se asentara a temperatura ambiente durante 20-30 minutos y entonces se centrifugó (3,000 X G) para obtener suero. Los niveles de suero de glucosa fueron determinados usando un inmuno-analizador de química clínica Olympus AU640^{MR} (Olympus America Inc., Melville, NY). El % de reducción (% R) de AUC de vehículo glucosa se calculó para cada tratamiento de medicamento usando la fórmula $\% \text{ de reducción} = 100 + 1 - (\text{AUC medicamento} / \text{AUC vehículo})$, donde AUC se calculó a partir de valores de glucosa en

suero usando la ecuación

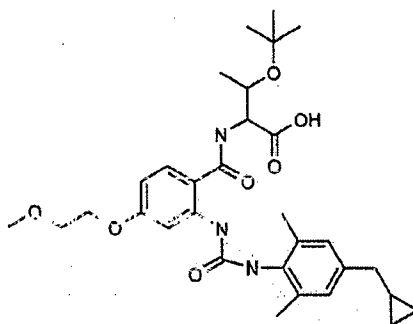
$AUC = (T0+T10)/2*10 + (T10+T20)/2*10 - (T0+20)$. La actividad de compuesto de ejemplo 1 es mostrada en la Tabla 2 a continuación.

5 **Tabla 2:** actividad del compuesto en el modelo de reto de glucagón in vivo

Dosis de N-[(2-[(4-(ciclopropilmetil)-2,6-dimetilfenil]amino)carbonil)amino]-4-[(2-(metiloxi)etil)oxi]fenil)carbonil]-O-(1,1-dimetiletíl)-L-treonina (compuesto de ejemplo 1) (mg/kg)	% R
0.1	4
0.5	36
2	48
5	76

REIVINDICACIONES

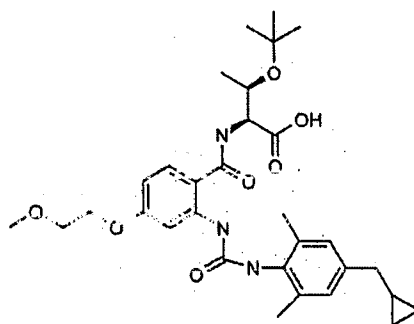
1. Un compuesto de Fórmula I



Fórmula I

sal, solvato o derivado funcional fisiológico del mismo.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde la estereoquímica es aquella mostrada en la Fórmula IA



Fórmula IA

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

4. Una composición farmacéutica comprendiendo un compuesto de la reivindicación 1 o 2, una sal, un solvato o derivado fisiológicamente funcional del mismo y uno o más excipientes.
5. La composición farmacéutica de la reivindicación 3 o 4 en la forma de una tableta o cápsula.
6. Un método de tratamiento que comprende administrar a un mamífero una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 1 o 2, una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o derivado fisiológicamente funcional del mismo, y al menos un excipiente, en donde dicho tratamiento es para una enfermedad o condición seleccionada del grupo que consiste de diabetes y condiciones asociadas con la diabetes.
7. El método de la reivindicación 6, en donde dichas condiciones asociadas con diabetes son seleccionadas del grupo que consiste de obesidad, síndrome X, resistencia a insulina, nefropatía diabética, neuropatía diabética, retinopatía diabética, hiperglicemia, hipercolesterolemia, hiperinsulinemia, hiperlipidemia, enfermedad cardiovascular, apoplejía, aterosclerosis, desórdenes de lipoproteína, hipertensión, isquemia de tejido, isquemia miocárdica y depresión.
8. El método de la reivindicación 6, en donde dicho tratamiento es

para la diabetes.

9. El método de la reivindicación 6, en donde dicho mamífero es un humano.

5

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

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

12. Un compuesto de la reivindicación 1 o 2, sal, solvato o
15 derivado fisiológicamente funcional del mismo para usarse en el tratamiento de una enfermedad o condición seleccionada del grupo que consiste de diabetes, obesidad, síndrome X, resistencia a insulina, nefropatía diabética, neuropatía diabética, retinopatía diabética, hiperglicemia, hipercolesterolemia, hiperinsulinemia,
20 hiperlipidemia, enfermedad cardiovascular, apoplejía, aterosclerosis, desórdenes de lipoproteína, hipertensión, isquemia de tejido, isquemia miocárdica y depresión.

13. El compuesto de la reivindicación 12 para usarse en el
25 tratamiento de la diabetes.

14. El compuesto de la reivindicación 12, en donde dicho mamífero es un humano.

15. Un proceso para preparar un compuesto de la reivindicación 1 o 2, sal, solvato o derivado fisiológicamente funcional del mismo que comprende los pasos de:

- a. Conversión de ácido 4-fluoro-2-nitrobenzoico a ácido 4-{{2-(metiloxi)etil}oxi}-2-nitrobenzoico;
- b. Conversión de ácido 4-{{2-(metiloxi)etil}oxi}-2-nitrobenzoico a O-(1,1-dimetiletil)-N-{{4-{{2-(metiloxi)etil}oxi}-2-nitrofenil}carbonil}-L-treoninato de metilo;
- c. Conversión de O-(1,1-dimetiletil)-N-{{4-{{2-(metiloxi)etil}oxi}-2-nitrofenil}carbonil}-L-treoninato de metilo a N-{{2-amino-4-{{2-(metiloxi)etil}oxi}fenil}carbonil}-O-(1,1-dimetiletil)-L-treoninato de metilo;
- d. Conversión de 4-bromo-2,6-dimetilanilina a N'-(4-bromo-2,6-dimetilfenil)-N,N-dimetilimidoformamida;
- e. Conversión de N'-(4-bromo-2,6-dimetilfenil)-N,N-dimetilimidoformamida a N'-{{4-{{ciclopropil(hidroxi)metil}-2,6-dimetilfenil}-N,N-dimetilimidoformamida};
- f. Conversión de N'-{{4-{{ciclopropil(hidroxi)metil}-2,6-dimetilfenil}-N,N-dimetilimidoformamida a (4-amino-3,5-dimetilfenil)(ciclopropil)metanol;
- g. Conversión de (4-amino-3,5-dimetilfenil)(ciclopropil)metanol a clorhidrato de [4-(ciclopropilmetil)-2,6-dimetilfenil]amina;

h. Conversión de clorhidrato de [4-(ciclopropilmetil)-2,6-dimetilfenil]amina a 5-(ciclopropilmetil)-2-isocianato-1,3-dimetilbenceno;

i. Conversión de *N*-{(2-amino-4-[[2-(metiloxi)etil]oxi]fenil)carbonil]-*O*-(1,1-dimetiletil)-*L*-treoninato de metilo y 5-(ciclopropilmetil)-2-isocianato-1,3-dimetilbenceno a *N*-{(2-[[[4-(ciclopropilmetil)-2,6-dimetilfenil]amino}carbonil]amino]-4-[[2-(metiloxi)etil]oxi]fenil)carbonil]-*O*-(1,1-dimetiletil)-*L*-treoninato de metilo; y

10 j. Conversión de *N*-{(2-[[[4-(ciclopropilmetil)-2,6-dimetilfenil]amino}carbonil]amino]-4-[[2-(metiloxi)etil]oxi]fenil)carbonil]-*O*-(1,1-dimetiletil)-*L*-treoninato de metilo a *N*-{(2-[[[4-(ciclopropilmetil)-2,6-dimetilfenil]amino}carbonil]amino]-4-[[2-(metiloxi)etil]oxi]fenil)carbonil]-*O*-(1,1-dimetiletil)-*L*-treonina.

LISTADO DE SECUENCIAS

5	<110> BANKER, Pierette BOROS, Eric Eugene DICKERSON, Scott Howard KALDOR, Istvan KOBLE, Cecelia S. MARTIN, Michael Tolar	
10	SPARKS, Steven Meagher THOMSON, Stephen Andrew	
15	<120> COMPUESTO INHIBIDOR DE GLICOGENO FOSFORILASA Y COMPOSICION FARMACEUTICA DEL MISMO	
	<130> PR62628WO	
20	<150> 60/975,862 <151> 2007-09-28	
	<160> 4	
25	<170> FastSEQ para Windows Versión 4.0	
	<210> 1 <211> 28 <212> DNA <213> Homo Sapien	
30	<400> 1 ggcgaagccc ctgacagacc aggagaag	28
35	<210> 2 <211> 28 <212> DNA <213> Homo Sapien	
40	<400> 2 cgatgtctga gtggatttta gccacgcc	28
45	<210> 3 <211> 26 <212> DNA <213> Homo Sapien	
50	<400> 3 ggatatagaa gagttagaag aaattg	26
	<210> 4 <211> 41	

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 a 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 donde la declaración bajo la Regla 4.17(iv) no es apropiada:

en relación con esta solicitud internacional No. PCT/US2008/077624

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

un traspaso de

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

Eric Eugene BOROS, c/o GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property Dept., Five Moore Drive, P.O. Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709, a SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION, One Franklin Plaza, Philadelphia, Pennsylvania 19101 fechado el 21 de Enero de 2009

Scott Howard DICHERSON c/o GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property Dept., Five Moore Drive, P.O. Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709 a SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION, One Franklin Plaza, Philadelphia, Pennsylvania 19101 fechado el 3 de Febrero de 2009

Istvan KALDOR c/o GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property Dept., Five Moore Drive, P.O. Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709 a SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION, One Franklin Plaza, Philadelphia, Pennsylvania 19101 fechado el 21 de F de 2009

Cecilia S. KOBLE, c/o GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property Dept., Five Moore Drive, P.O. Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709 a SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION, One Franklin Plaza, Philadelphia, Pennsylvania 19101 fechado el 19 de Enero de 2009

Michael Tolar MARTIN c/o GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property Dept., Five Moore Drive, P.O. 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, P.O. Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709 a SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION, One Franklin Plaza, Philadelphia, Pennsylvania 19101 fechado el 23 de Enero de 2009

Stephen Andrew THOMSON c/o GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property Dept., Five Moore Drive, P.O. Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709 a SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION, One Franklin Plaza, Philadelphia, Pennsylvania 19101 fechado el 26 de Enero de 2009

Traspaso registrado el 9 de Febrero de 2009 en Rcd/ Formulación 022226/0579.

☐ Esta declaración continúa en la página siguiente, "Continuación de la Casilla No. VIII(ii)".

Formato PCT/RO/101 (hoja de declaración(ii)) (Marzo de 2001; reimpresso enero de 2003) Ver Notas al formato de la solicitud

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(T) 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 51b/s.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate:

in relation to [this] international application No. PCT/US2008/077624

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

Erie Eugene BOROS, 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 21 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 3 February 2009

Istvan KALDOR 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 21 F 2009

Cecilia S. KOBLE 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 19 January 2009

Michael Tolar MARTIN 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

Assignment recorded on 9 February 2009 at Reel/Frame 022226/0579

☐ This declaration is continued on the following sheet, "Continuation of Box No. VIII(ii)".

Form PCT/RO/101 (declaration sheet (ii)) (March 2001; reprint January 2003)
request form

See Notes to the

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-036338- -00000-0000

Fecha: 2010-03-26 16:35:27 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
 Tra. 11 PATENTEIYII Lve. 378 FASENACIONALI
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 77



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

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