

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

ENTRADA EN FASE NACIONAL

21. EXPEDIENTE No.

07-29052

54 TITULO

INHIBIDORES Y METODO PARA GLUCOSIDOS DE C-ARILO SGLT2

51 CLASIFICACION INTERNACIONAL

A61K 31/70

71 SOLICITANTE

BRISTOL - MYERS SQUIBB COMPANY

DOMICILIO

PRINCETON, NEW JERSEY, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74 APODERADO

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

22 SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

FW 23 04 2004

Publicación

CS

AS: 103.410


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
 HED 07-0220052-00000-0000
 POC AN-43-23 103944 USR 2001 NÚCLEO-AJUNTES acción
 TAB. 11 PATENTE
 Ene 3/08 FASE NACIONAL
 Act 411 PRESENTACIÓN FOROE 108

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** BRISTOL - MYERS SQUIBB
COMPANY**Dirección** P O Box 4000, Route 206 and Province
Line Road, Princeton, NJ 08543-4000, Estados Unidos
de América**Nacionalidad o Domicilio** Estados Unidos**Lugar de Constitución** Estados Unidos**Teléfono****Fax****E-mail****IDENTIFICACION**

C.C



NIT



C.E



Otro



Cual

Número

3

REPRESENTANTE
O APODERADO**Nombre** JUAN PABLO CADENA SARMIENTO**Dirección:** Cra. 7 No 71-21, Torre B, Piso 4**Teléfono** 744-2200**Fax** 742-2200**E-mail****IDENTIFICACION**

C.C



NIT



C.E



Otro



Cual

Número 80 410.337 TP 57492

4

INVENTOR (ES)
(72)**Nombre** William Washburn, Wei Meng**Dirección** 120 Pleasant Valley Road, Titusville NJ 08560, US, 12 Navesink Drive, Pennington, NJ
08534, US, (Respectivamente)**Nacionalidad o Domicilio** Estados Unidos de América (Respectivamente)

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2005/034358**Fecha** 23-09-2005**Publicación Internacional No.** W/O 2006/034488 A3**Fecha** 30-03-20066 Título (54): INHIBIDORES Y METODO PARA GLUCÓSIDOS DE C-ARILO SGLT27 Clasificación Internacional (51) A61K 31/30

8 Prioridad

SI ☒NO ☐(33) País de
OrigenUS

(32) Fecha

23-09-2004

(31) Número de Solicitud

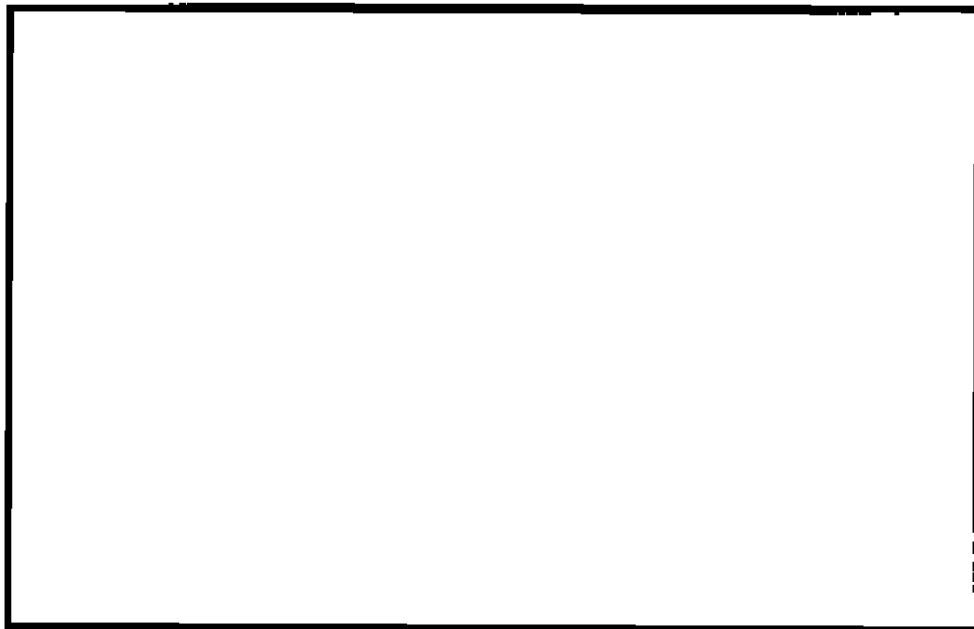
80/812.5899 Comprobante de pago No. 07 13.503Fecha 22-03-2007

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

2020-F08 (01-11-15)

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud 5482 000
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Poderes, si fuere el caso Fotocopia Autenticada
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante Declaración Publicada bajo la Regla PCT 4.17
- ☒ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA
- ☐ 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.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ 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, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- ☒ Otras: Extracto para Publicación y Tarjeta de Archivo Temático
Documentos PCT
Tarjeta de Propiedades

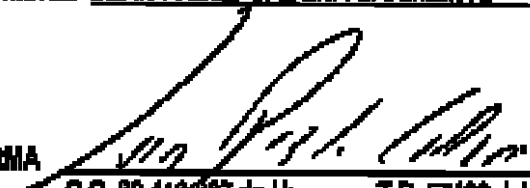
11 FIGURA CARACTERÍSTICA:



12 Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

FIRMA


C.C. 80.410.337 de Usaquén T.P. 57492 del C.S.J.

73

1 SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
 HAD 07-02505-2-00000-0000
 POC. 2014-05-25 10:00:04 LUG. 2014-05-25 10:00:04
 W3 11 MANTENIMIENTO
 CPE 316 FARMACIA NACIONAL
 2014-05-25 10:00:04 10:00:04

RECIBO OFICIAL DE CASH : 07 - 3 503
FECHA: FEBRERO 14 DE 2007

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº PAGOS	FECHA PAGO	Vr. PAGO
BRIGADE & CASTEL LTDA	COMISIÓN	BANCO POPULAR	350-00113-4	52025538	11/02/2007	17,370,000.00

CANT	RENTAJES	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	53005-01-01	SOLICITUDES	
		1	TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN
			TOTAL ,
		1	482,000.00
			482,000.00

RESPONSIBLE : _____

RECIBO DE CADA APLICADOR AL EXPEDIENTE N.º

Revisar folios 4, 5 y 6

- Torquetus

- Extracto

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



INTERNATIONAL BUREAU OF PATENT COOPERATION
358, RUE DE LA PATENTE, CHAMBELAIN, 55000 NANCY, FRANCE

(43) International Publication Date
30 March 2006 (30.03.2006)

PCT

(18) International Publication Number
WO 2006/034489 A3

(51) International Patent Classification
C07H 2304 (2006.01) 461K 3/78 (2006.01)
C07H 1504 (2006.01)

CO CR CU CZ DE DK DM EE EL ES ET EU FI
FR GB GR GU HA HU ID IL IN IS JP KB
KG KM KN KR KY LC LK LR LS LT LU LV LY
MA MD ME MG MK MN MW MX MY NZ OC
OM ON OS OT PA PE PF PG PH PI PL PT
PU PV PY QZ RE RG RH RI RJ RK RL RM
RO RU RW SA SB SC SD SE SF SG SH SI
SK SL SM SN SO ST SU SV SW SY SZ TD
TE TF TG TH TJ TK TL TM TN TO TP TR
TT TU TV TY TZ UA UB UC UD UE UG UH
UI UJ UK UL UM UN UO UP UQ UR US UY
UZ VA VB VC VD VE VF VG VH VI VJ VK
VL VM VN VO VP VQ VR VS VT VU VV VY
VZ WA WB WC WD WE WF WG WH WI WJ
WK WL WM WN WO WP WQ WR WS WT WY
WZ XX YY ZZ

(21) International Application Number
PCT/US2005/034350

(22) International Filing Date
23 September 2005 (23.09.2005)

(23) Filing Language English

(24) Publication Language English

(30) Priority Data
60512599 23 September 2004 (23.09.2004) US

(54) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available) AU, BR, CA, CN,
DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, GU, HA, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KB,
KG, KM, KN, KR, KY, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD,
ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NZ, OC, OM, ON, OS, OT, PA,
PE, PF, PG, PH, PI, PL, PT, PU, PV, PY, QZ, RE, RG, RH, RI, RJ,
RK, RL, RM, RO, RU, RW, SA, SB, SC, SD, SE, SF, SG, SH, SI, SK,
SL, SM, SN, SO, ST, SU, SV, SW, SY, SZ, TD, TE, TF, TG, TH, TJ,
TK, TL, TM, TN, TO, TP, TR, TT, TV, TY, TZ, UA, UB, UC, UD, UE,
UG, UH, UI, UJ, UK, UL, UM, UN, UO, UP, UQ, UR, US, UY, UZ, VA,
VB, VC, VD, VE, VF, VG, VH, VI, VJ, VK, VL, VM, VN, VO, VP, VQ,
VR, VS, VT, VU, VV, VY, VZ, WA, WB, WC, WD, WE, WF, WG, WH,
WI, WJ, WK, WL, WM, WN, WO, WP, WQ, WR, WS, WT, WY, WZ, XX,
YY, ZZ

(71) Applicant: Bristol-Myers Squibb Company (US), PO Box
4000 Route 206 and Princeton Road Princeton, NJ
08542-4000 (US)

Declarations under Rule 4.17
— as to applicant's entitlement to apply for and be granted a
patent (Rule 4.17(a))
— as to the applicant's entitlement to claim the priority of the
earlier application (Rule 4.17(c))

(72) Inventors, and
(73) Inventors/Applicants (for all cases) WASHINE, C.,
WILLIAM (US/US); 120 Pleasant Valley Road, Titusville,
NJ 08560 (US); MITCHELL, Wm (CA/US); 12 Navasink
Drive, Farmington NJ 08534 (US)

Publication
— with international search report
— before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments

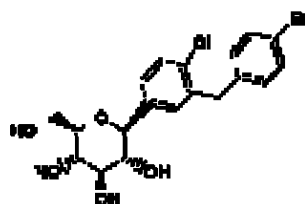
(74) Agents: PROQUEST, Jonathan, D, et al Bristol Myers
Squibb Company PO Box 4000 Princeton, NJ 08542
4000 (US)

(94) Date of publication of the international search report
6 July 2006

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): AB, AC, AI, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette

(54) TITLE: CRYSTALLINE SOLID DISPERSIONS AND METHOD FOR THEIR PRODUCTION



(1)

(57) Abstract: A compound of the formula (I) is provided for treating diabetes and related diseases comprising the
above compound alone or in combination with another therapeutic agent.

WO 2006/034489 A3

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

**(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau**



FROM THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA, BERKELEY

(43) International Publication Date
30 March 2006 (30.03 2006)

RCT

(19) International Publication Number
WO 2006/034489 A2

(51) International Patent Classification: Not classified

AL, AM, AN, AO, AP, AR, AS, AT, AU, AV, AW, AX, AY, AZ
BA, BB, BC, BD, BE, BF, BG, BH, BI, BJ, BK, BL, BM, BN, BO, BP, BQ, BR, BS, BT, BU, BV, BW, BX, BY, BZ, CA, CB, CC, CD, CE, CF, CG, CH, CI, CJ, CK, CL, CM, CN, CO, CP, CQ, CR, CS, CT, CU, CV, CW, CX, CY, CZ, DA, DB, DC, DD, DE, DF, DG, DH, DI, DJ, DK, DL, DM, DN, DO, DP, DQ, DR, DS, DT, DU, DV, DW, DX, DY, DZ, EA, EB, EC, ED, EE, EF, EG, EH, EI, EJ, EK, EL, EM, EN, EO, EP, EQ, ER, ES, ET, EU, EV, EW, EX, EY, EZ, FA, FB, FC, FD, FE, FF, FG, FH, FI, FJ, FK, FL, FM, FN, FO, FP, FQ, FR, FS, FT, FU, FV, FW, FX, FY, FZ, GA, GB, GC, GD, GE, GF, GG, GH, GI, GJ, GK, GL, GM, GN, GO, GP, GQ, GR, GS, GT, GU, GV, GW, GX, GY, GZ, HA, HB, HC, HD, HE, HF, HG, HH, HI, HJ, HK, HL, HM, HN, HO, HP, HQ, HR, HS, HT, HU, HV, HW, HX, HY, HZ, IA, IB, IC, ID, IE, IF, IG, IH, II, IJ, IK, IL, IM, IN, IO, IP, IQ, IR, IS, IT, IU, IV, IW, IX, IY, IZ, JA, JB, JC, JD, JE, JF, JG, JH, JI, JJ, JK, JL, JM, JN, JO, JP, JQ, JR, JS, JT, JU, JV, JW, JX, JY, JZ, KA, KB, KC, KD, KE, KF, KG, KH, KI, KJ, KK, KL, KM, KN, KO, KP, KQ, KR, KS, KT, KU, KV, KW, KX, KY, KZ, LA, LB, LC, LD, LE, LF, LG, LH, LI, LJ, LK, LL, LM, LN, LO, LP, LQ, LR, LS, LT, LU, LV, LW, LX, LY, LZ, MA, MB, MC, MD, ME, MF, MG, MH, MI, MJ, MK, ML, MM, MN, MO, MP, MQ, MR, MS, MT, MU, MV, MW, MX, MY, MZ, NA, NB, NC, ND, NE, NF, NG, NH, NI, NJ, NK, NL, NM, NN, NO, NP, NQ, NR, NS, NT, NU, NV, NW, NX, NY, NZ, OA, OB, OC, OD, OE, OF, OG, OH, OI, OJ, OK, OL, OM, ON, OO, OP, OQ, OR, OS, OT, OU, OV, OW, OX, OY, OZ, PA, PB, PC, PD, PE, PF, PG, PH, PI, PJ, PK, PL, PM, PN, PO, PP, PQ, PR, PS, PT, PU, PV, PW, PX, PY, PZ, QA, QB, QC, QD, QE, QF, QG, QH, QI, QJ, QK, QL, QM, QN, QO, QP, QQ, QR, QS, QT, QU, QV, QW, QX, QY, QZ, RA, RB, RC, RD, RE, RF, RG, RH, RI, RJ, RK, RL, RM, RN, RO, RP, RQ, RR, RS, RT, RU, RV, RW, RX, RY, RZ, SA, SB, SC, SD, SE, SF, SG, SH, SI, SJ, SK, SL, SM, SN, SO, SP, SQ, SR, SS, ST, SU, SV, SW, SX, SY, SZ, TA, TB, TC, TD, TE, TF, TG, TH, TI, TJ, TK, TL, TM, TN, TO, TP, TQ, TR, TS, TT, TU, TV, TW, TX, TY, TZ, UA, UB, UC, UD, UE, UF, UG, UH, UI, UJ, UK, UL, UM, UN, UO, UP, UQ, UR, US, UT, UU, UV, UW, UX, UY, UZ, VA, VB, VC, VD, VE, VF, VG, VH, VI, VJ, VK, VL, VM, VN, VO, VP, VQ, VR, VS, VT, VU, VV, VW, VX, VY, VZ, WA, WB, WC, WD, WE, WF, WG, WH, WI, WJ, WK, WL, WM, WN, WO, WP, WQ, WR, WS, WT, WU, WV, WW, WX, WY, WZ, XA, XB, XC, XD, XE, XF, XG, XH, XI, XJ, XK, XL, XM, XN, XO, XP, XQ, XR, XS, XT, XU, XV, XW, XX, XY, XZ, YA, YB, YC, YD, YE, YF, YG, YH, YI, YJ, YK, YL, YM, YN, YO, YP, YQ, YR, YS, YT, YU, YV, YW, YX, YY, YZ, ZA, ZB, ZC, ZD, ZE, ZF, ZG, ZH, ZI, ZJ, ZK, ZL, ZM, ZN, ZO, ZP, ZQ, ZR, ZS, ZT, ZU, ZV, ZW, ZX, ZY, ZZ

(23) International Application Number PCT/1 520503-0390

(B4) Designated Status further otherwise indicated for every kind of material possession available: ANPN (PW, OH, CH, HK, 14 MW, MF, SA, 9D, SI, 9Z, T2, 1G, ZM, ZW); Emotions (Add AZ BY EG KZ, HD, HU, U, TM); Campaign (AT, BP, DG, CH, CY, CF, DT, DK, EP, FS, FT, FR, GH, GR, HU, IL, IL, LI, LU, LY, MC, MI, PL, PI, RQ, ST, SI, SK, TR); OAM (BP, BJ, CF, CG, CL, CM, GA, (C), GQ, GW, MI, VO, NR, SN, TD, TG)

(22) International Filing Date
13 September 2005 (13.09.2005)

1256 Young Language **Pirella**

124 | Publikation | Ausgabe | Licht

Priority Date 23 September 2004 (23 09 2004) US

Instructions under Rule 4.17

— 10 to 100 Decals & combinations to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(u)) for the following designations: AT AG AJ AM AT AU AZ BA BB BG BR BW BY BZ CA CH CI CJ CK CL CM CN CO CP CR CS CT CU CV CW CX CY CZ DA DB DC DD DE DF DG DH DI DJ DK DL DM DN DO DP DQ DR DS DT DU DV DW DX DY DZ EA EB EC ED EE EF EG EH EI EJ EK EL EM EN EO EP EQ ER ES ET EU EV EW EX EY EZ FA FB FC FD FE FF FG FH FI FJ FK FL FM FN FO FP FQ FR FS FT FU FV FW FX FY FZ GA GB GC GD GE GF GH GI GJ GK GL GM GN GO GP GR GS GT GU GV GW GX GY GZ HA HB HC HD HE HF HG HH HI HJ HK HL HM HN HO HP HQ HR HS HT HU HV HW HX HY HZ IA IB IC ID IE IF IG IH II IJ IK IL IM IN IO IP IQ IR IS IT IU IV IW IX IY IZ JA JB JC JD JE JF JG JH JI JJ JK JL JM JN JO JP JQ JR JS JT JU JV JW JX JY JZ KA KB KC KD KE KF KG KH KI KJ KL KM KN KO KP KQ KR KS KT KU KV KW KX KY KZ LA LB LC LD LE LF LG LH LI LJ LK LM LN LO LP LQ LR LS LT LU LV LW LX LY LZ MA MB MC MD ME MF MG MH MI MJ MK ML MN MO MP MQ MR MS MT MU MV MW MX MY MZ NA NB NC ND NE NF NG NH NI NJ NK NL NO NP NQ NR NS NT NU NV NW NX NY NZ OA OB OC OD OE OF OG OH OI OJ OK OL OM ON OO OP OQ OR OS OT OU OV OW OX OY OZ PA PB PC PD PE PF PG PH PI PJ PK PL PM PN PO PP PQ PR PS PT PU PV PW PX PY PZ QA QB QC QD QE QF QG QH QI QJ QK QL QM QN QO QQ QR QS QT QU QV QW QX QY QZ RA RB RC RD RE RF RG RH RI RJ RK RL RM RN RO RP RQ RS RT RU RV RW RX RY RZ SA SB SC SD SE SF SG SH SI SJ SK SL SM SN SO SP SQ SR SS ST SU SV SW SX SY SZ TA TB TC TD TE TF TG TH TI TJ TK TL TM TN TO TP TQ TR TS TT TU TV TW TX TY TZ UA UB UC UD UE UF UG UH UI UJ UK UL UM UN UO UP UQ UR US UT UV UW UX UY UZ VA VB VC VD VE VF VG VH VI VJ VK VL VM VN VO VP VQ VR VS VT VU VW VX VY VZ WA WB WC WD WE WF WG WH WI WJ WK WL WM WN WO WP WQ WR WS WT WU WV WW WX WY WZ XA XB XC XD XE XF XG XH XI XJ XK XL XM XN XO XP XQ XR XS XT XU XV XW XX XY XZ YA YB YC YD YE YF YG YH YI YJ YK YL YM YN YO YP YQ YR YS YT YU YV YW YX YY YZ ZA ZB ZC ZD ZE ZF ZG ZH ZI ZJ ZK ZL ZM ZN ZO ZP ZQ ZR ZS ZT ZU ZV ZW ZX ZY ZZ

— as to the applicant's submission to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17) left for all determination

Pulse-induced

- without international search report and to be republished upon receipt of that report

For two letter codes and other abbreviations, refer to the "Continuum Index on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

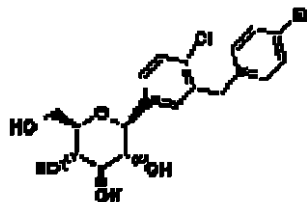
(71) Applicant for all designated Series except (3) BRILLIOL MYLER EQUINE COMPANY (HSUS); PO Box 400, Rome 204 and Potomac Lane Road, Potomac 21
(B-543-4806 (US))

(73) ~~Overseas and~~
(73) ~~Overseas/Applicants for US only: WASHINGTON,~~
~~William (US/US) 120 Pleasant Valley Road, THORNTON~~
~~NY 08460 (74) MENG Wai (CN/US) 13 Navesink~~
~~Drive, Farmington NJ 08514 (75)~~

(174) Agents PROVOST, Jonathan, V. and Brand Myers
Squire Company P.O. Box 4000, Princeton, NJ 08543
4000 (115)

(#1) Designated Station (unless otherwise indicated for every kind of reasonable protection available). AE AG AL AM AT A1 AZ BA, BH BU BL, BW BY BZ, CA CH CN, CX, CR CU, C/ DP DK, DM DZ, EC EE EK EZ FE GE, HD, HE GH, HM HR HU ID, IS, TS, TJ, KP, KG KM KP KR, KZ, LC, LX, IR, LS, LI, LU LY MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NL, NO, NY, OM, OI, OL, PL, PI, RO, RL, SC, SD, SP, SG, SK,

(8-4) Title: C-ARYL GLUCOSIDE SOLUBLE INHIBITORS AND METHOD



Q

(57) **Abstract.** A component of the formula I A method is also provided for treating diabetes and related diseases employing the above compounds alone or in combination with another therapeutic agent.

WO 2006/034499 A2

9 6

C-ARYL GLUCOSIDE SGLT2 INHIBITORS AND METHOD**CROSS-REFERENCE TO RELATED APPLICATIONS**

- [0001] This application claims the priority benefit of U.S. Provisional Application
5 No. 60/612,599, filed September 23, 2004, the disclosure of which is incorporated
herein by reference in its entirety.

FIELD OF THE INVENTION

- [0002] The present invention relates to C-aryl glucosides which are selective
10 inhibitors of sodium dependent glucose transporters found in the kidney and to a
method for treating diabetes or disorders by employing such C-aryl glucosides alone
or in combination with one or more other type of therapeutic agent.

BACKGROUND OF THE INVENTION

- 15 [0003] Approximately 100 million people worldwide suffer from type II diabetes
(NIDDM), which is characterized by hypoglycemia due to excessive hepatic glucose
production and peripheral insulin resistance, the root causes for which are as yet
unknown. Consistent control of plasma glucose levels in diabetes patients may offset
the development of diabetic complications and beta cell failure seen in advanced
20 disease.

- [0004] Plasma glucose is normally filtered in the kidney in the glomerulus and
actively reabsorbed in the proximal tubule. Ninety percent of glucose reuptake in the
kidney occurs in the epithelial cells of the early S1 segment of the renal cortical
proximal tubule. SGLT2, a 672 amino acid protein containing 14 membrane-
25 spanning segments that is predominantly expressed in the early S1 segment of the
renal proximal tubules, is likely to be the major transporter responsible for this
reuptake. The substrate specificity, sodium dependence, and localization of SGLT2
are consistent with the properties of the high capacity, low affinity, sodium-dependent
glucose transporter previously characterized in human cortical kidney proximal
30 tubules. In addition, hybrid depletion studies implicate SGLT2 as the predominant
Na⁺/glucose cotransporter in the S1 segment of the proximal tubule, since virtually all
Na-dependent glucose transport activity encoded in mRNA from rat kidney cortex is

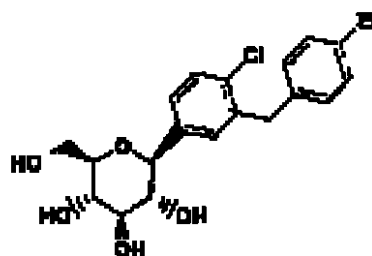
- inhibited by an antisense oligonucleotide specific to rat SGLT2. In humans, mutations in SGLT2 have been associated with familial forms of renal glucosuria, providing further evidence of the primary role of SGLT2 in renal glucose reabsorption. In such patients, renal morphology and renal function is otherwise normal. Inhibition of SGLT2 would be predicted to reduce plasma glucose levels via enhanced glucose excretion in diabetic patients.
- [0005] SGLT1, another Na-dependent glucose cotransporter that is 60% identical to SGLT2 at the amino acid level, is expressed in the small intestine and in the more distal S3 segment of the renal proximal tubule. Despite their sequence similarities, human SGLT1 and SGLT2 are biochemically distinguishable.
- [0006] Administration of phlorizin, a specific inhibitor of SGLT1 activity, provided proof of concept *in vivo* by promoting glucose excretion, lowering fasting and fed plasma glucose, and promoting glucose utilization without hypoglycemic side effects in several diabetic rodent models and in one canine diabetes model. No adverse effects on plasma ion balance, renal function or renal morphology have been observed as a consequence of phlorizin treatment for as long as two weeks. In addition, no hypoglycemic or other adverse effects have been observed when phlorizin is administered to normal animals, despite the presence of glycosuria. Administration of an inhibitor of renal SGLTs for a 6-month period (Tsunabe-Senryaku) was reported to improve fasting and fed plasma glucose, improve insulin secretion and utilization in obese NIDDM rat models, and offset the development of nephropathy and neuropathy in the absence of hypoglycemic or renal side effects.
- [0007] General inhibitors of SGLT1 & 2 activity are unattractive therapeutically because inhibition of SGLT1 could also have serious adverse consequences as is illustrated by the hereditary syndrome glucose/galactose malabsorption (GGM), in which mutations in the SGLT1 cotransporter result in impaired glucose uptake in the intestine, and life-threatening diarrhea and dehydration. Selective inhibition of SGLT2 in diabetic patients would be expected to normalize plasma glucose by enhancing the excretion of glucose in the urine, thereby improving insulin sensitivity, and delaying the development of diabetic complications, in the absence of significant gastrointestinal side effects.

[0008] Accordingly, the discovery of compounds that are selective to the SGLT2 transporter may demonstrate a utility for the treatment or prevention of diseases or disorders associated with control of plasma glucose levels, such as diabetes.

5

SUMMARY OF THE INVENTION

[0009] In accordance with the present invention, a C-aryl glucoside compound is provided having the structure



I

10

[0010] The compound of formula I includes pharmaceutically acceptable salts, complexes, stereoisomers, and prodrug esters thereof.

[0011] The compound of formula I possesses activity as a selective inhibitor of SGLT2 and therefore may provide utility for the prevention or treatment of diseases or disorders associated with the control of plasma glucose levels. Examples of such diseases or disorders include diabetes and the micro- and macrovascular complications of diabetes.

15

[0012] The present invention provides for a compound of formula I, pharmaceutical compositions employing such a compound and for methods of using such a compound. In particular, the present invention provides a pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a compound of formula I, alone or in combination with a pharmaceutically acceptable carrier.

20

[0013] In addition, in accordance with the present invention, a method is provided for treating or delaying the progression or onset of the diseases or disorders described herein wherein a therapeutically effective amount of a compound of formula I is administered to a human patient in need of treatment.

25

[0014] The compounds of the invention can be used alone, or in combination with one or more other agent(s) active in the therapeutic areas described herein.

12
9

[0015] Further, a method is provided for treating the diseases as defined above and hereinafter, wherein a therapeutically effective amount of a compound of formula 1 and another type of antidiabetic agent and/or another type of therapeutic agent, such as a hypolipidemic agent, is administered to a human patient in need of treatment.

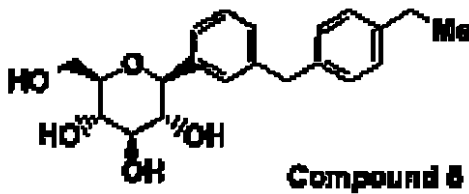
5

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

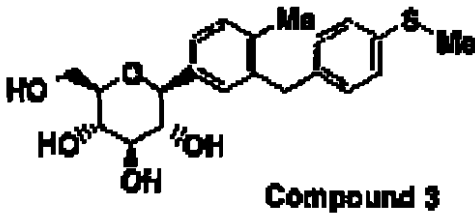
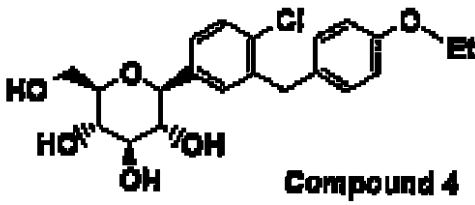
[0016] The following chart contains a matrix comparison of the compound of the invention (compound 1, column 4) to compounds of similar structure taking into consideration several characteristics relating to compound utility and commercial viability. The structures of compounds 1 (the compound of the invention) and 3-5, are illustrated below.

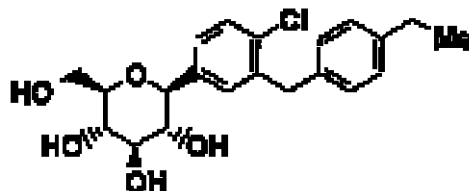
10

Protocol	Property	Compound Number			
		3	4	5	1 (1)
A	% Decrease of plasma glucose in STZ diabetic rats at 5 hr after an oral dose of 0.1 mg/kg vs vehicle treated controls	34%	60%	59%	62%
B	Stability in a proprietary formulation	Yes	Yes	No	Yes
C	In vitro antiprotease activity	Yes	Yes	-	No



15





Compound 1 (a compound of formula I)

[0017] As illustrated in the chart above, only compound of formula I demonstrate favorable characteristics in all of the categories tested. Only compound of formula I demonstrate a favorable reduction of plasma glucose in diabetic rats (potency), stability in prototype formulation (shelf-life indication) and negative results in vitro clastogenic activity studies (reduced oncogenic potential).

INDIVIDUAL PROTOCOL FOR COMPARISON STUDIES

I. Protocol for Study A: Determination of Blood Glucose Effect in Streptozotocin-Treated Diabetic Rats

[0018] The following analysis was utilized to reasonably predict the impact on plasma glucose for the compounds analyzed in the matrix above.

[0019] Male Sprague Dawley rats (Charles River) weighing 250-275 g were made diabetic by a single intraperitoneal injection of streptozotocin (Sigma) at 65 mg/kg, prepared in fresh cold (4°C) 0.01 M citrate buffer. Four days later, animals were bled in the fed state. Whole blood was collected via the tail tip and analyzed for glucose by the glucose oxidation method with a Glucosepater Elite (Bayer). Mean blood glucose levels ranged from 450-550 mg/dL.

[0020] On the day of the experiment, the compound was dissolved in the vehicle comprised of 5% m-Pyrol, 20 % PEG 400 and 20 mM Sodium Diphosphate. Rats were weighed, randomized into 4 groups with 6 rats in each group, and dosed orally with the vehicle or 0.1 mg/kg of the compound. The total volume for oral gavage was 1 ml/kg body weight. After dosing, the food was removed from the cages and the rats had access to water ad lib during the experiment. Blood samples were obtained from the tail tip at 0, 30, 60, 120, 180, 240 and 300 minutes following drug administration.

H/ 11

Blood glucose was analyzed by the glucose oxidation method with a Glucometer Elite (Bayer).

A. Statistical Data Analysis

- 5 [0021] The calculation of mean blood glucose values and percent changes vs vehicle at each time point were performed using Microsoft Excel. Statistical analyses (T tests, or ANOVA followed by Fisher's test) comparing drug-treated groups vs vehicle controls) were performed using Microsoft Excel or the statistical program StatView. A p value of less than 0.05 was considered to be statistically significant.

10

II. Protocol for Study B: Stability Determination of Oxidatively Labile Therapeutic Agent in Presence of Commonly Used Solid Excipients, under Accelerated Aging Conditions

- [0022] The following procedure was utilized to assess the chemical stability of the compound 3 in the presence of commonly used excipients and typical antioxidants.

- [0023] The drug substance was triturated in a mortar pestle with the respective antioxidant, and then mixed in the dry state with other excipients listed in the following table. Sodium metabisulfite and butylated hydroxytoluene (BHT) were used as antioxidants in this study. BHT was used at two levels, 0.01% w/w and 0.5% w/w, and sodium metabisulfite was used at 0.01% w/w. For samples stored at 40°C/75% RH and HRT dev, oxygen gas was purged into the vials and they were tightly capped. The drug-excipient blends (A - D) were placed under the different accelerated aging conditions listed within the second table for 1 and 3 weeks prior to HPLC analysis. Compounds that did not have any apparent oxidative instability issues (compounds 1, 4 and 5) were found to be chemically stable in the presence of excipients that are commonly used in solid dosage forms.
- 15
20
25

TABLE 1

Common Excipients in the Presence and Absence of Antioxidants Employed during Stability Evaluations of Prototype Drug-Excipient Blends

Ingredient	Drug Excipient Blend (% w/w)			
	A	B	C	D
Compound 3	12.9	12.9	12.9	12.9
Lactose hydrous	59.6	21.4	59.6	21.4
Microcrystalline cellulose	20.0	42.7	20.0	42.7
PVP	5.0	-	5.0	-
Pregelatinized starch	-	20.0	-	20.0
Croscopollose XL-10	2.0	-	2.0	-
Sodium starch glycolate	-	2.0	-	2.0
Magnesium stearate	0.5	-	0.5	-
Silicon dioxide	-	0.5	-	0.5
Sodium stearoyl fumarate	-	0.5	-	0.5
Antioxidant	0.01	0.01	-	-

TABLE 2

Conditions for Stability Studies of Drug Excipient Blends under Accelerated Aging Conditions

Condition	Time weeks
	0
5°C (closed)	1
	3
25°C/60%RH (closed)	1
	3
40°C/75%RH-O ₂ (closed)	1
	3
25°C-O ₂ -HIL/wt (closed)	1
-	3

117 Protocol for Study C: Cytogenetics Study in Chinese Hamster Ovary Cells

10

[0024] Early identification of potential therapeutic agents that could be oncogenic in man is highly desirable. In vitro clastogenicity studies provide one early indication of the potential carcinogenicity of a compound¹. The following protocol was utilized to predict the in vitro clastogenicity activity of compounds of therapeutic interest.

16
13

[0025] Clastogenicity was predicted by determining the potential of compounds of interest to induce structural chromosome damage in Chinese hamster ovary (CHO) cells. If the chromosome damage is significantly elevated beyond the background level, this is evidence that compound has clastogenic potential. The detection of a significantly elevated level of chromosome damage in this assay is considered an indicator of genetic damage.

A. Test Article Carrier and Control Articles

[0026] The vehicle control is dimethyl sulfoxide (DMSO). The positive controls were Mitomycin C for the 3-hr and 20-hr exposure without S9 activation and cyclophosphamide for the 3-hr exposure with S9 rat-liver enzymes. Both Mitomycin C and cyclophosphamide were diluted with sterile water.

B. Administration of the compound of interest

15 Concentration Selection

[0027] Two stock solutions in DMSO of the compound of interest were prepared – one being a high concentration, the other low. Aliquots of the vehicle control, low and high dosing solutions were collected following treatment of the CHO cells and subsequently analyzed to determine the concentration of the compound of interest. The concentrations selected were based on the results of a non-GLP solubility/miscibility/range-finding cytotoxicity (ATP) assay with the compound of interest. Once the upper limit of solubility of the compound of interest was determined in DMSO, that DMSO solution is added to culture medium to determine effects on pH or osmolality. Eleven concentrations of the compound of interest were tested in the range-finding cytotoxicity assay both in the presence (3 hr) and absence (20 hr) of rat-liver (S9) enzymes. The highest concentration tested was 10 mM, 5000 µg/ml, or the limits of solubility. Based on the solubility/miscibility/range-finding cytotoxicity (ATP) assay results, six concentrations were selected for testing in the full cytogenetics study.

30

12
14

Test Article Concentrations

[0028] The DMSO stock solution of the compound of interest was 100X concentration of the highest test article concentration to be used in the full assay. Six concentrations are tested. The cytotoxicity dose response observed in the range finding study determined the serial dilution factor for the five lower doses. A total dosing volume of 50 µl (stock solution plus DMSO) is added to 5 ml of culture medium for all treatment groups.

Experimental Design

10 [0029] Duplicate cultures will be used for each treatment group. The experimental design was as follows:

Treatment Group	Flask ID			Dosing Solution Concentration (µg/ml)	Final Nominal Concentration (µg/ml)
	1 hr with 59	3 hr without 59	20 hr without 59		
DMSO	1-2	17-18	33-34	—	—
Conc. A of Compd. of interest	3-4	19-20	35-36	—	—
Conc. B of Compd. of interest	5-6	21-22	37-38	—	—
Conc. C of Compd. of interest	7-8	23-24	39-40	—	—
Conc. D of Compd. of interest	9-10	25-26	41-42	—	—
Conc. E of Compd. of interest	11-12	27-28	43-44	—	—
Conc. F of Compd. of interest	13-14	29-30	45-46	—	—
Mitomycin C	-	31-32	-	0.01	0.1
Mitomycin C	-	-	47-48	0.005	0.05
Cyclophosphamide	15-16	-	-	1	10

D Test System

[0030] The CHO cell line was derived from an ovarian biopsy of a female Chinese hamster. Cells used in this assay (CHO-WBL) were originally obtained from the laboratory of Dr. S. Wolff, University of California, San Francisco. The cells have since been subcloned to maintain karyotypic stability. This cell line has an average cycle time of 12 to 14 hours with a modal chromosome number of 21. The cells are routinely monitored for karyotype stability and potential mycoplasma contamination.

20 continuation

E. Identification

[0031] All culture flasks and/or tubes used in the study were labeled numerically. Centrifuge tubes for cell harvest, hypotonic treatment, and fixation were labeled with the identical number as the corresponding flask. Additionally, microscope slides prepared from the fixed cells bore the same number as the centrifuge tube. Microscope slides were coded by an independent observer for an unbiased cytogenetic analysis for chromosome aberrations. Permanent labels were affixed to the coded slides.

F. Experimental methodology

[0032] The chromosome aberration assay was conducted using standard procedures^{2, 6} by exposing cultures of CHO cells to a minimum of four concentrations of the test article as well as to the positive and vehicle controls. In the non-activated test system, treatment was for approximately 3 hr and for 20 hr and in the S9 activated test system, exposure was for 3 hr.^{7, 8}

S9 Metabolic Activation

[0033] The exogenous metabolic-activation (S9) system consisted of an Aroclor 1254-induced rat-liver S9 (post-mitochondrial) fraction, as well as salts and cofactors. The final concentration of S9, salts, and cofactors in exogenous metabolic-activation (S9) system was 10 μ l/ml (1 % v/v) Aroclor 1254-induced rat-liver S9 (post-mitochondrial) fraction, 2.5 mM $MgCl_2 \cdot 6H_2O$, 1.25 mM glucose-6-phosphate, 10.3 mM KCl, 1 mM NADP, and 12.8 mM Na_2HPO_4 .

Preparation of Target Cells

[0034] Exponentially growing CHO-WBL cells were seeded in McCoy's 5A medium supplemented with 10% fetal-bovine serum, L-glutamine (2 mM), penicillin G (100 units/ml), and streptomycin (100 μ g/ml) at approximately 0.5×10^5 cells/25 cm^2 flask. The flasks were incubated at approximately 37°C in a humidified atmosphere of approximately 5% CO_2 in air for 16-24 hr.

10/16

Treatment of Target Cells

[0035] On the day after culture initiation, the culture medium was replaced with fresh medium. For the 3- and 20-hr exposures without metabolic activation, the dosing is done in the complete medium described above. For the 3-hr exposures in the presence of S9 metabolic activation, the medium is identical to that as described above, except that it lacks the fetal-bovine serum and contains the S9, salts and cofactors. After the 3-hr treatment with and without metabolic activation medium was aspirated, the cells rinsed with phosphate buffer saline, refed with complete medium and returned to the incubator.

Collection of Metaphase Cells

[0036] A single harvest time of approximately 20 hr from the initial treatment was used. This harvest time corresponds to approximately 1.5 times a cell cycle of approximately 13 hr⁻¹. Colcemid[®] will be added to the cultures at a final concentration of 0.1 µg/ml, 2-3 hr prior to cell harvest.

[0037] Cells were harvested by trypsinization, collected by centrifugation and an aliquot was removed to determine the cell counts and percent viable cells. The cell count and percent viability was used to determine cell growth inhibition relative to the vehicle control (cytotoxicity). The remainder of the cells were swollen with 0.075 M KCl, washed with three consecutive changes of fixative (methanol/glacial acetic acid, 3:1 v/v), capped and stored overnight or longer at approximately 2-8°C. To prepare slides, the cells were collected by centrifugation and resuspended in fresh fixative. The suspension of fixed cells were applied to glass microscope slides and air-dried. The slides were stained with Giemsa and permanently mounted.

G Chromosome Aberration Analysis

[0038] Based on the observed cytotoxicity, a minimum of three concentrations was selected for chromosome aberration analysis. Generally, concentrations that reduce the cell count or mitotic index by >50% were not evaluated for chromosome aberrations, since there is evidence that excessive cytotoxicity can induce chromosome aberrations that are unrelated to a direct clastogenic effect of the test.

17

article^{8, 20} A minimum of 500 cells from each slide and two slides per flask was evaluated for the frequency of cells in mitosis (mitotic index) and a minimum of 100 mitotic cells were evaluated for the frequency of numerical aberrations (polyploidy and endoreduplication). From each duplicate flask, 50 metaphases from separate
5 slides were scored for structural chromosome aberrations by two independent evaluations. Only metaphases containing 21 ± 2 chromosomes were evaluated. The two independent evaluations were combined to yield 100 metaphases per flask and 200 metaphases per concentration for structural chromosome aberrations. Applicants noted if these numbers were not attainable due to cytotoxicity or $\geq 50\%$ aberrant
10 metaphases observed in the first 25 metaphases/slide.

H Statistical Data Analysis

[0039] The number and types of aberrations found, the percentage of structurally damaged cells (percent aberrant cells) in the total population of cells examined, and
15 the mean aberrations per cell were calculated and reported for each treatment group. Chromatid and Isochromatid gaps were presented in the data but are not included in the total percentage of cells with one or more aberrations or in the frequency of structural aberrations per cell. Statistical analysis of the frequency of aberrant cells (structural or numerical) was performed using the Fisher's exact test. The Fisher's test
20 was used to compare pairwise the frequency of aberrant cells of each treatment group with that of the solvent control. In the event of a positive Fisher's exact test at any test article dose level, the Cochran-Armitage test was used to measure dose-responsiveness. As a guide to interpretation of the data, the test article was considered to induce a positive response when the percentage of cells with aberrations
25 was increased in a dose-responsive manner with one or more concentrations being statistically significant ($p \leq 0.05$). However, values that were statistically significant but do not exceed the range of historic negative or vehicle controls may be judged as not biologically significant. Test articles not demonstrating a statistically significant increase in aberrations were concluded to be negative.

30

L Criteria for an Acceptable Assay

[0040] The full chromosome aberration assay was deemed acceptable if the following criteria were met:

- 1) The positive-control cultures must exhibit an increase in chromosome-aberration frequency that is statistically significant at the 5% level
- 2) The percentage of damaged metaphases in the vehicle-control cultures must not exceed 6% (as an average).
- 3) The test article, at least at the highest dose, should exhibit some cytotoxicity (i.e., reduced in cell count or mitotic index). If no cytotoxicity was observed at the highest concentration, but the test article is either at the limit of solubility, or its dosing concentration limit (i.e., 10 mM or 5000 µg/ml), or its limit of volume (20%), the assay was considered acceptable.

J Criteria for a Positive Response

[0041] The response to the test article was deemed positive if the following criteria are met:

- 1) Statistically significant ($p < 5\%$) increase in the percentage of aberrant cells was demonstrated using the Fisher's exact test
- 2) A statistically significant ($p < 5\%$) increase in the chromosome aberration frequency was demonstrated in the Cochran-Armitage test used to measure dose-responsiveness.
- 3) The mean percent of damaged metaphases exceeded the upper limit of historical negative control levels (i.e., mean + 2 standard deviations of the vehicle-control group)

REFERENCES FOR THE CYTOGENETIC SECTION

- 1 Snyder RD, and Green JW. A review of the genotoxicity of marketed pharmaceuticals, *Mutation Research*. 2001; 488: 151-169
- 2 Evans HJ. Cytological methods for detecting chemical mutagens. In A. Hollaender editor. *Chemical mutagens, principles and methods for their detection*. New York and London, Plenum Press. 1976; vol. 4: 1-29

- 3 Preston RJ, Au W, Bender MA, Brewen JG, Carrano AV, Heddle JA,
McPhee AP, Wolff S and Wasson JS. Mammalian *in-vivo* and *in-vitro* cytogenetic
assays: a report of the U.S. EPA's Gene-Tox Program. *Mutation Res.* 1981, 87: 143-
188.
- 5 4 Galloway SM, Bloom AL, Resnick M, Margolin BH, Nakamura F,
Archer P, and Zeiger E. Development of a standard protocol for *in vitro* cytogenetic
testing in Chinese hamster ovary cells. Comparison of 22 compounds in two
laboratories. *Environ Mutagen* 1985, 7: 1-51.
- 10 5 Scott, D., Danford, N., Dean, B., Kirkland, D., and Richardson, C. *In-*
vitro chromosome aberration assays. In B.J. Dean (ed.), Report of the UKEMS Sub-
committee on Guidelines for Mutagenicity Testing, The United Kingdom
Environmental Mutagen Society. 1983, 41-64.
- 15 6. OECD. Guidelines for testing chemicals. No. 473. *In vitro*
mammalian chromosome aberration test. Organization for Economic Cooperation
and Development. Paris, Adopted 21st July 1997.
- 20 7 Swenberg SM, Heddle JA, Sigal EA, Gilman JW, Brillhager RL,
Douglas GR and Neumann ER. Recommended protocols based on a survey of current
practice in genotoxicity testing laboratories, IV. Chromosome aberration and sister-
chromatid exchange in Chinese hamster ovary, V79 Chinese lung and human
lymphocyte cultures. *Mutation Research*. 1991, 246: 301-322.
- 25 8 Galloway SM, Aardema MJ, Ishidate Jr M, Ivett JL, Kirkland DJ,
Monta T, Mosesso P, and Sofuni I. Report from working group on *in vitro* test for
chromosome aberrations. *Mutation Research*, 1994, 312: 241-261.
- 30 9 Hillard CA, Armstrong MJ, Bradt CI, Hill RB, Greenwood SK, and
Galloway SM. Chromosome aberrations *in vitro* related to cytotoxicity of
nonmutagenic chemicals and metabolic poisons. *Environ Mol Mutagen* 1998, 31:
316-326.
- 30 10 Galloway SM. Cytotoxicity and chromosome aberrations *in vitro*.
Experience in industry and the case for an upper limit on toxicity in the aberration
assay. *Environ Mol Mutagen* 2000, 35: 191-201.

23 20

[0042] The following abbreviations are employed herein.

Me = methyl

Et = ethyl

TBS = tert-butyldimethylsilyl

5 THF = tetrahydrofuran

Et₂O = diethyl ether

EtOAc = ethyl acetate

DMF = dimethyl formamide

MeOH = methanol

10 EtOH = ethanol

DMAP = 4-dimethylaminopyridine

n-BuLi = n-butyllithium

min = minute(s)

h or hr = hour(s)

15 L = liter

mL = milliliter

g = gram(s)

mg = milligram(s)

mol = moles

20 mmol = millimole(s)

meq = milliequivalent

sat or sat'd = saturated

aq = aqueous

TLC = thin layer chromatography

25 NMR = nuclear magnetic resonance

HPLC = high performance liquid chromatography

LC/MS = high performance liquid chromatographymass spectrometry

MS or Mass Spec = mass spectrometry

30 [0043] Listed below are definitions of various terms used in the description of the instant invention. These definitions apply to the terms as they are used throughout the

21

specification (unless they are otherwise limited in specific instances) either individually or as part of a larger group

[0044] Any compound that can be converted *in vivo* to provide the bioactive agent (i.e., the compound of formula I) is a prodrug within the scope and spirit of the invention

[0045] Various forms of prodrugs are well known in the art. A comprehensive description of prodrugs and prodrug derivatives are described in

a) *The Practice of Medicinal Chemistry*, Camille G. Wermuth et al., Ch 31, (Academic Press, 1996);

b) *Design of Prodrugs*, edited by IL Bundgaard, (Elsevier, 1985), and

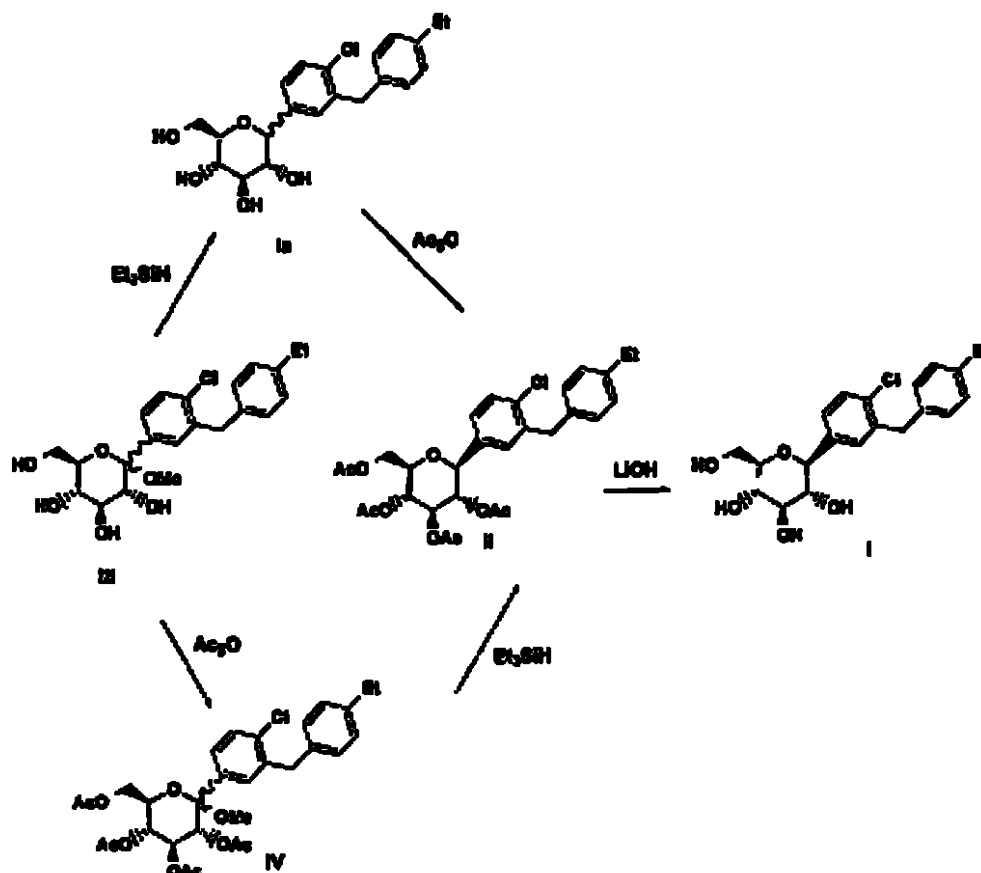
c) *A Textbook of Drug Design and Development*, P. Kringsgaard-Larsen and H. Bundgaard, eds. Ch 5, pgs 111 - 191 (Harwood Academic Publishers, 1991)

Said references are incorporated herein by reference.

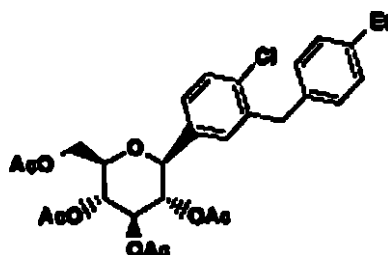
[0046] An administration of a therapeutic agent of the invention includes administration of a therapeutically effective amount of the agent of the invention. The term "therapeutically effective amount" as used herein refers to an amount of a therapeutic agent to treat or prevent a condition treatable by administration of a composition of the invention. That amount is the amount sufficient to exhibit a detectable therapeutic or preventative or ameliorative effect. The effect may include, for example, treatment or prevention of the conditions listed herein. The precise effective amount for a subject will depend upon the subject's size and health, the nature and extent of the condition being treated, recommendations of the treating physician, and the therapeutics or combination of therapeutics selected for administration. Thus, it is not useful to specify an exact effective amount in advance.

[0047] The compound of formula I of the invention can be prepared as shown in the following reaction Scheme 1 and description thereof, as well as relevant published literature procedures that may readily be used by one skilled in the art, without undue experimentation, to prepare the compounds described and claimed herein. Exemplary reagents and procedures for these reactions appear hereinafter in the working Example.

Scheme 1



[0048] Compound of formula I can be prepared as shown in Scheme 1 by treatment of compound of formula II

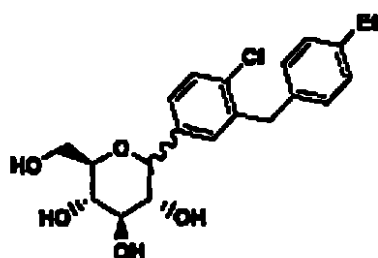


II

with a base such as LiOH or NaOH in a solvent such as a 1:2:3 mixture of $\text{H}_2\text{O}/\text{THF}/\text{MeOH}$ or aq MeOH or aq EtOH .

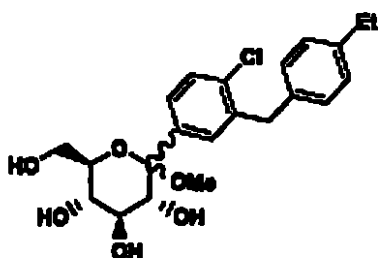
[0049] Compound of formula II provides a convenient means to purify crude compound of formula Ia which was obtained as a mixture of alpha and beta anomers. Compound of formula II can be prepared by treatment of compound of formula Ia

with Ac_2O in a solvent such as CH_2Cl_2 containing pyridine and a catalyst such as dimethylaminopyridine (DMAP)



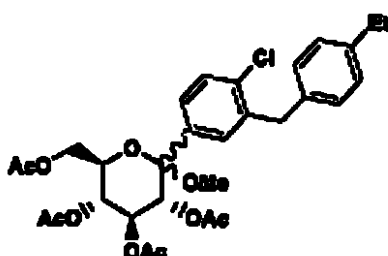
Ia

- 5 [0050] Compound of formula Ia can be prepared by reduction of a compound of formula III with a reducing agent such as Et_3SiH in a solvent such as 1:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeCN}$ at -10° in the presence of a Lewis acid catalyst such as $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$



III

- 10 [0051] Compound of formula II can alternatively be prepared from compound of formula III by first acetylating compound of formula III with Ac_2O in a solvent such as toluene or CH_2Cl_2 containing a base such as Hunig's base or Et_3N and a catalyst such as DMAP to generate compound of formula IV

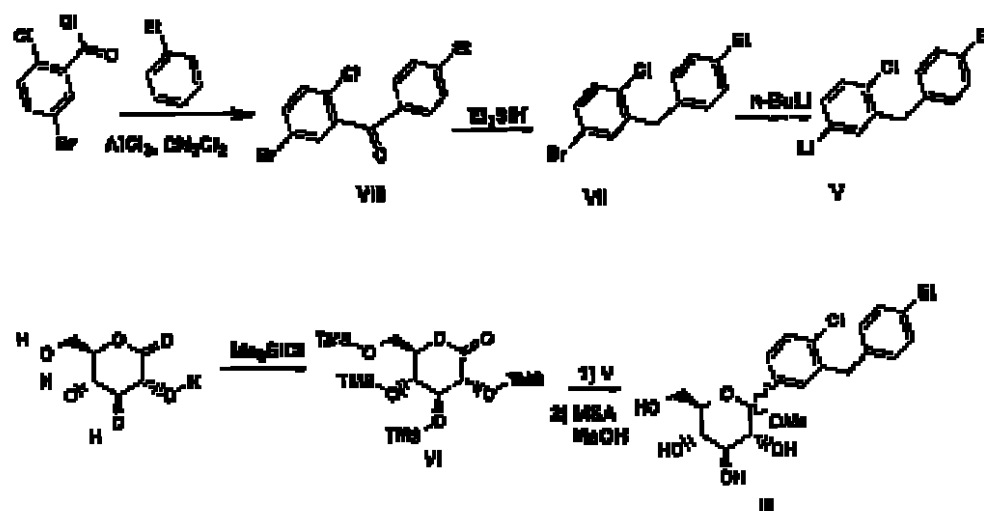


IV

- 15 [0052] Subsequent conversion of compound of formula IV to compound of formula II can be achieved by treatment at 20° treatment with a reducing agent such as

Et₃SiH in a solvent such as MeCN containing 1 equiv of H₂O and a Lewis acid catalyst such as BF₃·Et₂O

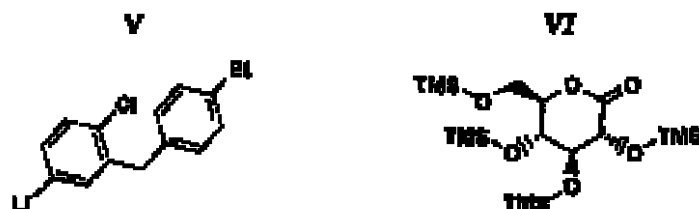
Scheme 2



5

[0053] Compound of formula III can be prepared, as outlined in Scheme 2 above, by addition of a cold THF solution of an aryl lithium of formula V to a perilylated glucanone of formula VI in a solvent such as toluene at -75°. Subsequently, a methanol solution of a protic acid such methanesulfonic acid (MSA) was added after 30 min and the solution stirred at 20°. Final transformation of the intermediary lactol to III was complete.

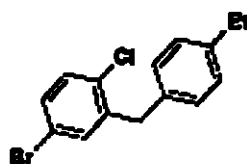
10



[0054] Compound of formula VI can be prepared by treatment of commercially available D-glucanone with a silylating agent such as trimethylsilyl chloride in a solvent, such as THF, containing a base such as N-methylmorpholine

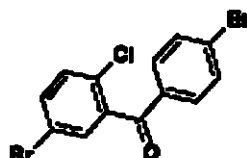
15

[0055] Compound of formula V can be prepared by treatment of compound of formula VII with an alkyl lithium, such as n-BuLi or t-BuLi, in a solvent such as THF at -75°



VII

- [0056] Compound of formula VII can be readily prepared by treatment of compound of formula VIII with a reducing agent such as Et_3SiH in a solvent such as TFA at 60° in the presence of a Lewis acid catalyst such as BF_3 , Et_2O or $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$.



VIII

- [0057] Compound of formula VIII can be prepared by Friedel-Craft acylation of commercially available ethylbenzene with 2-chloro-5-bromobenzoyl chloride in a solvent, such as ethylbenzene, containing an equivalent of a Lewis Acid, such as AlCl_3 or AlBr_3 . 2-Chloro-5-bromobenzoyl chloride was readily prepared from commercially available 2-chloro-5-bromobenzoic acid by treatment with oxalyl chloride in a solvent, such as CH_2Cl_2 , containing a catalytic amount of DMF.

15

UTILITIES AND COMBINATIONS

A. Utilities

- [0058] The compound of the present invention possesses activity as an inhibitor of the sodium dependent glucose transporters found in the intestine and kidney of mammals. Preferably, the compound of the invention is a selective inhibitor of renal SGLT2 activity, and therefore may be used in the treatment of diseases or disorders associated with SGLT2 activity.
- [0059] Accordingly, the compound of the present invention can be administered to mammals, preferably humans, for the treatment of a variety of conditions and disorders, including, but not limited to, treating or delaying the progression or onset of diabetes (including Type I and Type II, impaired glucose tolerance, insulin resistance, and diabetic complications, such as nephropathy, retinopathy, neuropathy and cataracts), hyperglycemia, hyperinsulinemia, hypercholesterolemia, elevated blood

levels of free fatty acids or glycerol, hyperlipidemia, hypertriglyceridemia, obesity, wound healing, tissue ischemia, atherosclerosis and hypertension. The compound of the present invention may also be utilized to increase the blood levels of high density lipoprotein (HDL)

- 5 [0060] In addition, the conditions, diseases, and maladies collectively referenced to as "Syndrome X" or Metabolic Syndrome as detailed in Johansson *J Clin Endocrinol Metab*, 82, 727-34 (1997), may be treated employing the compound of the present invention

10 **B Combinations**

[0061] The present invention includes within its scope pharmaceutical compositions comprising, as an active ingredient, a therapeutically effective amount of a compound of formula I, alone or in combination with a pharmaceutical carrier or diluent. Optionally, the compound of the present invention can be utilized as an individual treatment, or utilized in combination with one or more other therapeutic agent(s).

- 15 [0062] Other "therapeutic agent(s)" suitable for combination with the compound of the present invention include, but are not limited to, known therapeutic agents useful in the treatment of the aforementioned disorders including: anti-diabetic agents, anti-hyperglycemic agents, hypolipidemic/lipid lowering agents, anti-obesity agents, anti-hypertensive agents and appetite suppressants.

- 20 [0063] Examples of suitable anti-diabetic agents for use in combination with the compound of the present invention include biguanides (e.g., metformin or phenformin), glucosidase inhibitors (e.g., acarbose or miglitol), insulins (including insulin secretagogues or insulin sensitizers), meglitinides (e.g., repaglinide), sulfonylureas (e.g., glimepiride, glyburide, glipizide, chlorpropamide and glipizide), biguanide/glyburide combinations (e.g., Glucovance®), thiazolidinediones (e.g., troglitazone, rosiglitazone and pioglitazone), PPAR-alpha agonists, PPAR-gamma agonists, PPAR alpha/gamma dual agonists, glycogen phosphorylase inhibitors, 25 inhibitors of fatty acid binding protein (aP2), glucagon-like peptide-1 (GLP-1) or 30 other agonists of the GLP-1 receptor, and dipeptidyl peptidase IV (DPP4) inhibitors.

29
27

[0064] It is believed that the use of the compound of formula 1 in combination with at least one or more other antidiabetic agent(s) provides antihyperglycemic results greater than that possible from each of these medicaments alone and greater than the combined additive anti-hyperglycemic effects produced by these medicaments.

[0065] Other suitable thiazolidinediones include Mitsubishi's MCC-555 (disclosed in U.S. Patent No. 5,394,016), Glaxo Wellcome's GL-262570, englitazone (CP 68722, Pfizer) or darglitazone (CP-86325, Pfizer), isaglitazone (MIT/J&J), JTT-501 (JPNT/P&U), L-891645 (Merck), R-119702 (Sankyo/WL), VN-2344 (Dr. Reddy/NN), or YM-440 (Yamanouchi).

[0066] Examples of PPAR-alpha agonists, PPAR-gamma agonists and PPAR alpha/gamma dual agonists include moroglitazar, pelarglitazar, AR-HO39242 (AstraZeneca), GW-409544 (Glaxo-Wellcome), GW-501516 (Glaxo-Wellcome), KRP297 (Kyorin Merck) as well as those disclosed by Murakami et al., "A Novel Insulin Sensitizer Acts As a Cofactor for Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Alpha (PPAR alpha) and PPAR gamma Effect on PPAR alpha Activation on Abnormal Lipid Metabolism in Liver of Zucker Fatty Rats", Diabetes 47, 1841-1847 (1998), WO 01/21602 and in U.S. patent 6,653,314 the disclosure of which is incorporated herein by reference, employing dosages as set out therein, which compounds designated as preferred are preferred for use herein.

[0067] Suitable alpha2 inhibitors include those disclosed in U.S. application Serial No. 09/391,053 filed September 7, 1999, and in U.S. application Serial No. 09/519,079, filed March 6, 2000, employing dosages as set out herein.

[0068] Suitable DPP4 inhibitors include those disclosed in WO99/38501, WO99/46272, WO99/67279 (PROBIODRUG), WO99/67278 (PROBIODRUG), WO99/61431 (PROBIODRUG), NVP-DPP728A (1-[[[2-[(5-cyanopyridin-2-yl)amino]ethyl]amino]acetyl]-2-cyano-(S)-pyrrolidine] (Novartis) as disclosed by Hughes et al., Biochemistry, 38(36), 11397-11603, 1999, TSL-225 (tryptophyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylic acid (disclosed by Yamada et al., Bioorg. & Med Chem. Lett. 8 (1998) 1537-1540), 2-cyanopyrrolidides and 4-cyanopyrrolidides, as disclosed by Ashworth et al., Bioorg. & Med Chem. Lett. Vol. 6, No. 22, pp 1163-1166 and 2745-2748 (1996), the compounds disclosed in U.S. application Serial No.

A 28

10/899641, WO 01/868603 and U.S. patent 6,395,767, employing dosages as set out in the above references.

[0069] Other suitable meglitinides include nateglinide (Novartis) or KAD1229 (TF/Kissel)

- 5 [0070] Examples of suitable anti-hyperglycemic agents for use in combination with the compound of the present invention include glucagon-like peptide-1 (GLP-1) such as GLP-1(1-36) amide, GLP-1(7-36) amide, GLP-1(7-37) (as disclosed in U.S. Patent No. 5,614,492), as well as exenatide (Amylin/Lilly), LY-315902 (Lilly), MK-0431 (Merck), liraglutide (NovoNordisk), ZP-10 (Zealand Pharmaceuticals A/S),
10 CJC-1131 (Conjugchem Inc), and the compounds disclosed in WO 03/033671

- [0071] Examples of suitable hypolipidemic/lipid lowering agents for use in combination with the compound of the present invention include one or more MTP inhibitors, HMG CoA reductase inhibitors, squalene synthetase inhibitors, fibric acid derivatives, ACAT inhibitors, lipoxigenase inhibitors, cholesterol absorption
15 inhibitors, ileal Na⁺/bile acid co-transporter inhibitors, up-regulators of LDL receptor activity, bile acid sequestrants, cholesterol ester transfer protein (e.g., CETP inhibitors, such as CP-529414 (Pfizer) and JTT-705 (Akros Pharma)), PPAR agonists (as described above) and/or nicotinic acid and derivatives thereof.

- [0072] MTP inhibitors which may be employed as described above include those
20 disclosed in U.S. Patent No. 5,595,872, U.S. Patent No. 5,739,135, U.S. Patent No. 5,712,279, U.S. Patent No. 5,760,246, U.S. Patent No. 5,827,875, U.S. Patent No. 5,885,983 and U.S. Patent No. 5,962,440

- [0073] The HMG CoA reductase inhibitors which may be employed in combination with one or more compound of formula I include mevastatin and related
25 compounds, as disclosed in U.S. Patent No. 3,983,140, lovastatin (mevinolin) and related compounds, as disclosed in U.S. Patent No. 4,231,938, pravastatin and related compounds, such as disclosed in U.S. Patent No. 4,346,227, simvastatin and related compounds, as disclosed in U.S. Patent Nos. 4,448,784 and 4,450,171. Other HMG CoA reductase inhibitors which may be employed herein include, but are not limited
30 to, fluvastatin, disclosed in U.S. Patent No. 5,354,772, cerivastatin, as disclosed in U.S. Patent Nos. 5,006,530 and 5,177,080, atorvastatin, as disclosed in U.S. Patent Nos. 4,681,893, 5,273,995, 5,385,929 and 5,686,104, atavastatin (Nissan/Sankyo's

29

nisvastatin (NK-104)), as disclosed in U S Patent No 5,011,930, vuvastatin
(Shionogi-Astra/Zeneca (ZD-4522)), as disclosed in U S Patent No 5,260,440, and
related statin compounds disclosed in U S Patent No 5,753,675, pyrazole analogs of
mevalonolactone derivatives, as disclosed in U S Patent No. 4,613,610, indane
5 analogs of mevalonolactone derivatives, as disclosed in PCT application WO
86/03488, 6-[2-(substituted-pyrrol-1-yl)-alkyl]pyran-2-ones and derivatives thereof, as
disclosed in U.S. Patent No 4,647,576, Searle's SC-45355 (a 3-substituted
pentanedioic acid derivative) dichloroacetate, imidazole analogs of mevalonolactone,
as disclosed in PCT application WO 86/07054, 3-carboxy-2-hydroxy-propionic-
10 phosphonic acid derivatives, as disclosed in French Patent No 2,596,393, 2,3-
disubstituted pyrrole, furan and thiophene derivatives, as disclosed in European Patent
Application No 0221025, naphthyl analogs of mevalonolactone, as disclosed in U S
Patent No. 4,686,237, orthohydroxybiphenyls, such as disclosed in U.S. Patent No
4,499,289, keto analogs of mevinolin (lovastatin) as disclosed in European Patent
15 Application No.0142146 A2, and quinoline and pyridine derivatives, as disclosed in
U S Patent No 5,506,219 and 5,691,322

[0074] Preferred hypolipidemic agents are pravastatin, lovastatin, simvastatin,
atorvastatin, fluvastatin, cerivastatin, mevastatin and ZD-4522

[0075] In addition, phosphonic acid compounds useful in inhibiting HMG CoA
20 reductase, such as those disclosed in GB 2205837, are suitable for use in combination
with the compound of the present invention

[0076] The squalene synthetase inhibitors suitable for use herein include, but are
not limited to, α -phosphono-sulfonates disclosed in U S Patent No. 5,712,396 those
disclosed by Hiller et al, J Med. Chem., 1988, Vol. 31, No. 10, pp 1869-1871,
25 including isoprenoid (phosphoryl-methyl)phosphonates, as well as other known
squalene synthetase inhibitors, for example, as disclosed in U S Patent No. 4,871,721
and 4,924,024 and in Hiller, S.A., Neuenchwander, K., Pompipom, M.M., and
Poulter, C.D., Current Pharmaceutical Design, 2, 1-40 (1996)

[0077] In addition, other squalene synthetase inhibitors suitable for use herein
30 include the terpenoid pyrophosphates disclosed by P Ortiz de Montellano et al J
Med Chem., 1977, 20, 243-249, the farnesyl diphosphate analog A and presqualene
pyrophosphate (PSQ-PP) analogs as disclosed by Corey and Volante, J Am Chem

Sec., 1976, 98, 1291-1293, phosphonylphosphonates reported by McClard, R W et al, J A.C.S., 1987, 109, 3344 and cyclopropanes reported by Capson, T L, PhD dissertation, June, 1987, Dept. Med. Chem. U of Utah, Abstracts, Table of Contents pp 16, 17, 40-43, 48-51, Summary

- 5 [0078] The fibric acid derivatives which may be employed in combination the compound of formula I include fenofibrate, gemfibrozil, clofibrate, bezafibrate, ciprofibrate, cinnofibrate and the like, probucol and related compounds, as disclosed in U.S. Patent No. 3,674,836, probucol and gemfibrozil being preferred, bile acid sequestrants, such as cholestyramine, colestipol and D,L-As-Sephadex (Secholex®),
10 Policosanol®, as well as ipostatil (Rhône-Poulenc), Eliel B-5050 (an N-substituted ethanolamine derivative), Imetaxil (HOE-402), tetrahydrocypstatin (TIL), isogmastanylphe-phenylcholine (SFC, Roche), aminocyclooxatin (Tanabe Selyoku), Ajinomoto AJ-814 (azulene derivative), meclizamide (Sumitomo), Sandoz SB-035, American Cyanamid CL-277,082 and CL-283,546 (disubstituted urea derivatives),
15 nicotinic acid, acipimox, acifran, neocynin, p-aminosalicylic acid, aspirin, poly(diallyldimethylammonium) derivatives, such as disclosed in U.S. Patent No. 4,759,923, quaternary amine poly(diallyldimethylammonium chloride) and ionenes, such as disclosed in U.S. Patent No. 4,027,009, and other known serum cholesterol lowering agents
- 20 [0079] The ACAT inhibitor which may be employed in combination the compound of formula I include those disclosed in Drugs of the Future 24, 9-15 (1999), (Aventis®); "The ACAT inhibitor, CI-1011 is effective in the prevention and regression of aortic fatty streak area in hamsters", Nicolosi et al, Atherosclerosis (Shannon, Ire) (1998), 137(1), 77-83, "The pharmacological profile of FCE 27677, a
25 novel ACAT inhibitor with potent hypolipidemic activity mediated by selective suppression of the hepatic secretion of ApoB100-containing lipoprotein", Giacelli, Guarnario, Cardiovasc. Drug Rev. (1998), 16(1), 16-30, "EP 73163, a bioavailable alkylsulfonyl-diphenylimidazole ACAT inhibitor", Smith, C. et al, Bioorg. Med. Chem. Lett. (1996), 6(1), 47-50, "ACAT inhibitors: physiological mechanisms for
30 hypolipidemic and anti-atherosclerotic activities in experimental animals", Krausz et al, Editor(s) Rothblat, Robert E., Jr., Rothblat, Manfred A., Inflammation Mediators Pathways (1995), 173-98, Publisher CRC, Boca Raton, Fla., "ACAT

31

inhibitors potential anti-atherosclerotic agents, Shskovic et al, *Curr Med Chem* (1994), 1(3), 204-25, "Inhibition of acyl-CoA:cholesterol O-acyl transferase (ACAT) as hypocholesterolemic agents 6. The first water-soluble ACAT inhibitor with lipid-regulating activity inhibitors of acyl-CoA:cholesterol acyltransferase (ACAT). 7

- 5 Development of a series of substituted N-phenyl-N'-[(1-phenylethylpentyl)methyl]ureas with enhanced hypocholesterolemic activity", Stout et al, *Chem Pharm Org Chem* (1995), 8(6), 359-62, or 76-962 (Taisho Pharmaceutical Co. Ltd)

- [0080] The hypolipidemic agent may be an up-regulator of LDL receptor activity, such as MD-700 (Taisho Pharmaceutical Co. Ltd) and LY293427 (Eli Lilly)

- [0081] Examples of suitable cholesterol absorption inhibitor for use in combination with the compound of the invention include SCH48461 (Schering-Plough), as well as those disclosed in *Atherosclerosis* 115 45-63 (1995) and *J Med Chem* 41 973 (1998)

- 15 [0082] Examples of suitable $\text{Na}^+/\text{bile acid}$ co-transporter inhibitors for use in combination with the compound of the invention include compounds as disclosed in *Drugs of the Future*, 24, 425-430 (1999)

- [0083] The lipoxigenase inhibitors which may be employed in combination the compound of formula I include 15-lipoxygenase (15-LO) inhibitors, such as benzimidazole derivatives, as disclosed in WO 97/12615, 15-LO inhibitors, as disclosed in WO 97/12613 isochromanones, as disclosed in WO 96/38144, and 15-LO inhibitors, as disclosed by Sendohry et al "Attenuation of diet-induced atherosclerosis in rabbits with a highly selective 15-lipoxygenase inhibitor lacking significant antioxidant properties", *Brit. J Pharmacology* (1997) 120, 1199-1206, and Cornicelli et al, "15-Lipoxygenase and its Inhibition: A Novel Therapeutic Target for Vascular Disease", *Current Pharmaceutical Design*, 1999, 5, 11-20

- [0084] Examples of suitable anti-hypertensive agents for use in combination with the compound of the present invention include beta adrenergic blockers, calcium channel blockers (L-type and T-type, e.g. diltiazem, verapamil, nifedipine, amlodipine and flunarizine), diuretics (e.g., chlorothiazide, hydrochlorothiazide, furosemide, hydroflumethiazide, bendroflumethiazide, methylchlorothiazide, trichloromethiazide, polythiazide, benzthiazide, ethacrynic acid trierythrate, chlorthalidone, furosemide,

musolipins, bumetanide, framtrenens, amiloride, spironolactone), resin inhibitors, ACE inhibitors (e.g., enalapril, zofenopril, lisinopril, enalapril, cecanopril, cilazapril, delapril, pentopril, quinopril, ramipril, lisinopril), AT-1 receptor antagonists (e.g., losartan, irbesartan, valsartan), ET receptor antagonists (e.g., sitaxsentan, atrasentan and compounds disclosed in U.S. Patent Nos. 5,612,339 and 6,043,265), Dual ET/II antagonists (e.g., compounds disclosed in WO 00/01389), neutral endopeptidase (NEP) inhibitors, vasopeptidase inhibitors (dual NEP-ACE inhibitors) (e.g., omapatrilat and gemopatrilat), and nitrates

[0085] Examples of suitable anti-obesity agents for use in combination with the compound of the present invention include a beta 3 adrenergic agonist, a lipase inhibitor, a serotonin (and dopamine) reuptake inhibitor, a thyroid receptor beta drug, 5HT2C agonists (such as Arena APD-356) MCHR1 antagonists such as Synaptic SNAP-7941 and Takeda T-226926, melanocortin receptor (MCR) agonists, melanin-concentrating hormone receptor (MCHR) antagonists (such as Synaptic SNAP-7941 and Takeda T-226926), galanin receptor modulators, orexin antagonists, CLK agonists, NPY1 or NPY5 antagonist, NPY2 and NPY4 modulators, corticotropin releasing factor agonists, histamine receptor-3 (H3) modulators, 11-beta-HSD-1 inhibitors, adipose tissue receptor modulators, monoamine reuptake inhibitors or releasing agents, a ciliary neurotrophic factor (CNTF), such as AXOKINE® by Regeneron), BDNF (brain-derived neurotrophic factor), leptin and leptin receptor modulators, cannabinoid-1 receptor antagonists (such as SR-141716 (Sanofi) or SLV-319 (Schay)), and/or an anorectic agent.

[0086] The beta 3 adrenergic agonists which may be optionally employed in combination with compound of the present invention include A19677 (Takeda/Dainippon), L790355 (Merck), or CP331648 (Pfizer,) or other known beta 3 agonists, as disclosed in U.S. Patent Nos. 5,541,204, 5,770,615, 5,491,134, 5,776,983 and 5,488,064

[0087] Examples of lipase inhibitors which may be optionally employed in combination with compound of the present invention include orlistat or ATJ-962 (Alizyme)

[0088] The serotonin (and dopamine) reuptake inhibitor (or serotonin receptor agonists) which may be optionally employed in combination with a compound of the

36 33

present invention may be DVT-933 (Eli Lilly), sibutramine, topiramate (Johnson & Johnson) or orlistat (Roche).

[0089] Examples of thyroid receptor beta compounds which may be optionally employed in combination with the compound of the present invention include thyroid receptor ligands, such as those disclosed in WO97/21993 (U. Cal SF), WO99/00753 (KaroBio) and GB98/284425 (KaroBio).

[0090] The monoamine reuptake inhibitors which may be optionally employed in combination with compound of the present invention include terifluramine, dexfenfluramine, fluvoxamine, fluoxetine, paroxetine, sertraline, chlorphentermine, olanzapine, clonidine, pirlone, sibutramine, dexamphetamine, phentermine, phenylpropanolamine or mazindol.

[0091] The anorectic agent which may be optionally employed in combination with the compound of the present invention include topiramate (Johnson & Johnson), dexamphetamine, phentermine, phenylpropanolamine or mazindol.

[0092] The aforementioned patents and patent applications are incorporated herein by reference.

[0093] The above other therapeutic agents, when employed in combination with the compound of the present invention may be used, for example, in those amounts indicated in the Physicians' Desk Reference, as in the patents set out above or as otherwise determined by one of ordinary skill in the art.

[0094] Where the compound of the invention are utilized in combination with one or more other therapeutic agent(s), either concurrently or sequentially, the following combination ratios and dosage ranges are preferred.

[0095] Where the other antidiabetic agent is a biguanide, the compound of formula I will be employed in a weight ratio to biguanide within the range from about 0.01:1 to about 100:1, preferably from about 0.1:1 to about 5:1.

[0096] The compound of formula I will be employed in a weight ratio to the glucosidase inhibitor within the range from about 0.01:1 to about 100:1, preferably from about 0.5:1 to about 50:1.

[0097] The compound of formula I will be employed in a weight ratio to the sulfonyl urea in the range from about 0.01:1 to about 100:1, preferably from about 0.2:1 to about 10:1.

34 34

[0098] The compound of formula 1 will be employed in a weight ratio to the thiazolidinedione in an amount within the range from about 0.01:1 to about 100:1, preferably from about 0.2:1 to about 10:1.

5 [0099] Where present, the thiazolidinedione anti-diabetic agent may be employed in amounts within the range from about 0.01 to about 2000 mg/day which may be administered in single or divided doses one to four times per day.

[00100] Optionally, the sulfonyl urea and thiazolidinedione may be incorporated in a single tablet with the compound of formula 1 in amounts of less than about 150 mg.

10 [00101] Where present, metformin or salt thereof may be employed in amounts within the range from about 500 to about 2000 mg per day which may be administered in single or divided doses one to four times daily.

[00102] Where present GLP-1 peptides may be administered in oral buccal formulations, by nasal administration or parenterally as described in U.S. Patent Nos. 5,346,701 (TheraTech), 5,614,492 and 5,631,224 which are incorporated herein by reference.

15 [00103] The SGLT2 inhibitor of formula 1 will be employed in a weight ratio to the meglitinide, PPAR- γ agonist, PPAR- α/γ dual agonist, α 2 inhibitor or DPP4 inhibitor within the range from about 0.01:1 to about 100:1, preferably from about 0.2:1 to about 10:1.

20 [00104] The compound of formula 1 of the invention will be generally be employed in a weight ratio to the hypolipidemic agent (where present), within the range from about 500:1 to about 1:500, preferably from about 100:1 to about 1:100.

[00105] For oral administration, a satisfactory result may be obtained employing the MTP inhibitor in an amount within the range of from about 0.01 mg/kg to about 500 mg and preferably from about 0.1 mg to about 100 mg, one to four times daily.

25 [00106] A preferred oral dosage form, such as tablets or capsules, will contain the MTP inhibitor in an amount of from about 1 to about 500 mg, preferably from about 2 to about 400 mg, and more preferably from about 5 to about 250 mg, one to four times daily.

30 [00107] For oral administration, a satisfactory result may be obtained employing an HMG CoA reductase inhibitor in an amount within the range of from about 1 to 2000 mg, and preferably from about 4 to about 200 mg.

26 35

[00108] A preferred oral dosage form, such as tablets or capsules, will contain the IEMG CoA reductase inhibitor in an amount from about 0.1 to about 100 mg, preferably from about 5 to about 80 mg, and more preferably from about 10 to about 40 mg.

- 5 [00109] The squalene synthetase inhibitor may be employed in dosages in an amount within the range of from about 10 mg to about 2000 mg and preferably from about 25 mg to about 200 mg.

- [00110] A preferred oral dosage form, such as tablets or capsules will contain the squalene synthetase inhibitor in an amount of from about 10 to about 500 mg, preferably from about 25 to about 200 mg.

- [00111] The compound of the formula I can be administered for any of the uses described herein by any suitable means, for example, orally, such as in the form of tablets, capsules, granules or powders, sublingually, buccally; parenterally, such as by subcutaneous, intravenous, intramuscular, or intracorneal injection or infusion techniques (e.g., as sterile injectable aqueous or non-aqueous solutions or suspensions); nasally, including administration to the nasal membranes, such as by inhalation spray, topically, such as in the form of a cream or ointment, or rectally such as in the form of suppositories, in dosage unit formulations containing non-toxic, pharmaceutically acceptable vehicles or diluents.

- 20 [00112] In carrying out a preferred method of the invention for treating any of the diseases disclosed herein, such as diabetes and related diseases, a pharmaceutical composition will be employed containing one or more of the compound of formula I, with or without other antidiabetic agent(s) and/or antihyperlipidemic agent(s) and/or other type therapeutic agents in association with a pharmaceutical vehicle or diluent.
- 25 The pharmaceutical composition can be formulated employing conventional solid or liquid vehicles or diluents and pharmaceutical additives of a type appropriate to the mode of desired administration, such as pharmaceutically acceptable carriers, excipients, binders and the like. The compound can be administered to mammalian species including humans, monkeys, dogs, etc. by an oral route, for example, in the form of tablets, capsules, beads, granules or powders, or they can be administered by a parenteral route in the form of injectable preparations, or they can be administered intranasally, or as transdermal patches. Typical solid formulations will contain from

34
36

about 10 to about 500 mg of a compound of formula I. The dose for adults is preferably between 10 and 2,000 mg per day, which can be administered in a single dose or in the form of individual doses from 1-4 times per day.

[00113] A typical injectable preparation may be produced by aseptically placing 5 250 mg of compound of formula I into a vial, aseptically freeze-drying and sealing. For use, the contents of the vial are mixed with 2 mL of physiological saline, to produce an injectable preparation.

[00114] It will be understood that the specific dose level and frequency of dosage for any particular subject can be varied and will depend upon a variety of factors 10 including the activity of the specific compound employed, the metabolic stability and length of action of that compound, the species, age, body weight, general health, sex and diet of the subject, the mode and time of administration, rate of excretion, drug combination, and severity of the particular condition.

[00115] SGLT2 inhibitor activity of the compound of the invention may be 15 determined by use of an assay system as set out below.

Assay for SGLT2 Activity

[00116] The mRNA sequence for human SGLT2 (GenBank #M95549) was cloned by reverse-transcription and amplification from human kidney mRNA, using standard 20 molecular biology techniques. The cDNA sequence was stably transfected into CHO cells, and clones were assayed for SGLT2 activity essentially as described in Ryan et al (1994). Evaluation of inhibition of SGLT2 activity in a clonally selected cell line was performed essentially as described in Ryan et al, with the following modifications. Cells were plated at 10,000 or 20,000 cells per well and were cultured 25 in Ham's T-12 medium containing 10% fetal bovine serum and 500 µg/ml gentamicin. Cells at approximately 90% confluence were assayed 2 or 3 days after plating. Cells were washed once with buffer lacking sodium, which contained 10 mM HEPES/Tris, 137 mM N-methyl-D-glucamine, 5.4 mM KCl, 2.8 mM CaCl₂, and 1.2 mM MgSO₄, pH 7.4. Inhibitors were assayed in the presence of 10 µM [¹⁴C] AMG (α-methyl-D-glucopyranoside) at 8 concentrations over a 120-minute incubation in protein-free 30 buffer containing 10 mM HEPES/Tris, 137 mM NaCl, 5.4 mM KCl, 2.8 mM CaCl₂, and 1.2 mM MgSO₄, pH 7.4. The response curve was fitted to an empirical four-

40 37

WD 2004-034489

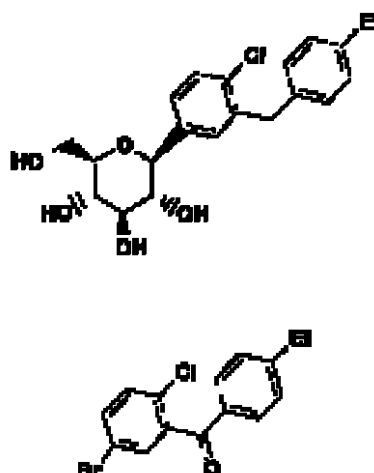
PCT/1 92004-034349

parameter model to determine the inhibitor concentration at half-maximal response,
reported as the IC₅₀. Three replicates were performed per determination. Assays were
quenched by washing 3 times in ice cold 1X phosphate buffered saline (PBS)
containing 0.5 mM phlorizin, and cells were then lysed in 50 µl 0.1M NaOH. After
5 addition of 200 µl MicroScint-40 scintillation fluid, the cells were allowed to shake
for 1 hour, and then [¹⁴C]AMG was quantified on a TopCount scintillation counter.
Control assays in the absence of inhibitor were performed with and without NaCl and
a dose response curve for phlorizin was generated in every assay as a positive control.
[00117] Ryan MJ, Johnson C, Kirk J, Faerstenberg SM, Zager RA and Torok-
10 Storb E. 1994. HK-2: an immortalized proximal tubule epithelial cell line from
normal adult human kidney. Kidney International 45: 48-57.

[00118] The following working Example serves to better illustrate, but not limit,
embodiments of the present invention.

15

EXAMPLE 1



20

A. 5-Bromo-2-chloro-4'-ethy]benzophenone

[00119] To a 2l round bottom flask containing a magnetic stirred suspension of
commercial 5-bromo-2-chlorophenol (410g, 1.74 mol) in 700 mL of CH₂Cl₂
was added oxalyl chloride (235g, 1.85 mol) followed by 1.5 mL of DMF. To trap the
25 resultant HCl, the flask was fitted with tubing so that the gas was discharged above

41 38

the surface of a stirred aq KOH solution. When the vigorous evolution of gas ceased after two hours, the homogeneous reaction was stirred overnight prior to removal of the volatiles under vacuum using a rotary evaporator. The resultant oil solidified during subsequent evacuation.

- 5 [00120] After dissolving the crude 5-bromo-2-chlorobenzoyl chloride in 530 ml of ethylbenzene, the yellow solution was cooled to -3°C prior to adding AlCl_3 (257g, 1.93 mol) in $\sim 30\text{g}$ portions over 60 min to insure that the temperature did not exceed 10°C . The copious amounts of HCl gas which began to evolve after 60% of the AlCl_3 had been added were trapped by passing the gas over a stirred conc. NaOH solution.
- 10 If the reaction were more concentrated, a magnetic stirrer could not have maintained stirring upon completion of the addition of AlCl_3 . After stirring for 1 hr as the bath warmed to -15°C , the bath was removed. After 4 hr at 20°C , the thick syrup was poured over ice (1.5 kg). Subsequently, once the stirred suspension had cooled, H_2O (1L) was added prior to being extracted 4x with EtOAc. The combined organic
- 15 extracts were washed 2x with 1N HCl, 3x with 1M KOH, and 2x with brine prior to drying over Na_2SO_4 . The volatiles were removed using first a rotary evaporator and then by heating at $\sim 60^{\circ}\text{C}$ at 1 Torr. ^1H NMR analysis of the resultant dark oil revealed the residue to be a 1:1.4 mixture of ortho:para isomers. Dissolution in hexane and followed by filtration through a silica gel pad removed most of the color.
- 20 Concentration of the eluent yielded 560g (99%) of a 1:1 mixture of 5-bromo-2-chloro-4'-ethylbenzophenone / 5-bromo-2-chloro-2'-ethylbenzophenone.
- [00121] HPLC retention time: 4.7 min, YMC SS C-18 4.6x50mm column, 2.5 mL/min, detection at 220nm, 4 min gradient 0-100% B hold 2 min at 100% B. Solvent A: 10% MeOH/ H_2O + 0.2% H_3PO_4 . Solvent B: 90% MeOH/ H_2O + 0.2% H_3PO_4 .
- 25 H_3PO_4 .

5-Bromo-2-chloro-4'-ethylbenzophenone

- [00122] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.73 (d, 2H, $J_{AB} = 8.2\text{ Hz}$), 7.54 (dd, 1H, $J = 2.2\text{ Hz}$, $J = 8.8\text{ Hz}$), 7.32 (d, 1H, $J = 8.8\text{ Hz}$), 7.293 (d, 2H, $J_{AB} = 8.2\text{ Hz}$), 2.72 (q, 2H, $J = 7.7\text{ Hz}$), 1.27 (t, 3H, $J = 7.7\text{ Hz}$).
- 30

[00123] ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 193.13, 151.33, 140.49, 133.8, 133.52, 131.6, 131.44, 130.34, 130.16, 128.28, 120.44, 29.04, 15.02.

5-Bromo-2-chloro-2'-ethyldiphenylmethane (distinctive signals)

[00124] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.64 (q, 2H, $J=7.7$ Hz), 1.23 (t, 3H, $J=7.7$ Hz).

5 [00125] ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 28.9, 15.5



B 5-Bromo-2-chloro-4'-ethyldiphenylmethane

- 10 [00126] To a stirred solution of Li_2SiH_6 (400 g, 3.45 mol) and 5-bromo-2-chloro-4'-ethyldiphenylmethane (534g, 1.65 mol) containing ~7% of the isomeric ketone in 300 mL of TFA at 30°C was added $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ (1.5 g, 0.01 mol). Within minutes the temperature increased causing the solution to reflux violently. Caution this moderate exotherm requires cooling with an external ice bath. After 1 hr, HPLC revealed the
- 15 reaction to be 90% complete. After addition of an additional Et_3SiH (20g) and heating overnight at 70°C , the reaction was > 95% complete by HPLC analysis. Upon cooling, the volatiles were removed by bath to bulb distillation at reduced pressure. The resultant ~ 1 l of light gray oil was poured into 1L of H_2O . The mixture was extracted 3x with hexane; the combined organic layers were washed 3x with H_2O , 2x
- 20 with aq. Na_2CO_3 and 2x with brine before drying over Na_2SO_4 . After concentration using a rotary evaporator, ~ 1 l of clear light amber oil remained. This material was further concentrated, the $(\text{Et}_3\text{Si})_2\text{O}$ (450 mL) was removed by distillation at 0.6 Torr. Once the temperature at the distillation head reached 75°C , the pot was allowed to cool. ^1H NMR analysis of the pot revealed it to contain an ~ 8:1 mixture of
- 25 diarylmethane to $(\text{Et}_3\text{Si})_2\text{O}$. Crystallization of this mixture was achieved by pouring the product into vigorously stirred 10°C 85% $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$ (1.2L). After stirring for several hours, the crystals were collected by filtration, washed with cold 1:1 $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$ and dried under vacuum. The 5-bromo-2-chloro-4'-ethyldiphenyl-

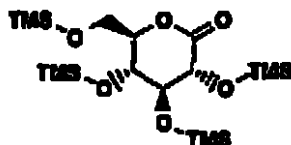
methane (500 g), obtained as a low melting solid containing ~1% $(\text{Et}_3\text{Si})_2\text{O}$ was used without further purification

[00127] HPLC retention time: 5.3 min, YMC SS C 18 4 6x50mm column, 2.5 mL/min, detection at 220nm, 4 min gradient 0-100% B hold 2 min at 100% B

5 Solvent A: 10% MeOH/H₂O + 0.2 % H₃PO₄ Solvent B: 90% MeOH/H₂O + 0.2 % H₃PO₄.

[00128] ¹H NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 7.27-7.23 (m, 3H), 7.14 (d, 2H, J_{AB} = 7.7 Hz), 7.09 (d, 2H, J_{AB} = 7.7 Hz), 2.63 (q, 2H, J = 7.7 Hz), 1.23 (t, 3H, J = 7.7 Hz).

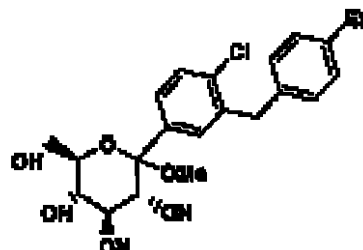
[00129] ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 142.46, 141.08, 135.68, 133.64, 133.13,
10 130.85, 130.55, 128.83, 128.1, 120.0, 38.62, 28.43, 15.51



C. 2,3,4,6-tetra-O-Trimethylsilyl-D-glucolactone

15 [00130] To a stirred -5°C solution of glucinolactone (239g, 1.34 mol) and N-methylmorpholine (1180 mL, 10.73 mol) in 2.4L of THF under Ar was added trimethylsilyl chloride (1022 mL, 8.05 mol) via dropping funnel at a rate such that the temperature did not exceed 5°C. After 1 hr the stirred reaction was heated to 35°C for 5 hr whereupon it was allowed to cool to 20°C as the reaction stirred overnight. After
20 dilution with 3.6L of toluene, the mixture was cooled to 0-5°C prior to cautiously adding 7L of H₂O at a rate such that the temperature did not exceed 10°C. Note a severe exotherm results upon addition of the first portion of H₂O. After mixing, the phases were allowed to separate and then split. The organic phase was washed with aq. NaH₂PO₄ (2L), H₂O (1L), and brine (1L). The organic layer was then
25 concentrated under vacuum using a rotary evaporator; the resultant light yellow oil was twice taken up 250 mL of toluene and reconcentrated to yield 616g.

D.



- [00131] To a stirred -78° solution of Part B 5-bromo-2-chloro-4'-ethyldiphenylmethane (88g, 0.28 mol) in 450 mL of 1:2 dry THF/toluene under Ar was slowly added 2.5 M *n*-BuLi (136 mL, 0.34 mol) in hexane at a rate that maintained the temperature below -55° . After stirring for 10 minutes following the addition, this solution was transferred by cannula to a stirred -78° solution of Part C, 2,3,4,6-tetra-O-trimethylsilyl-D-glucosamine (153g, 0.33 mol) in toluene (350 mL) at a rate that maintained the reaction below -55° . The solution was stirred for 30 min at -78° prior to quenching by addition of 400 mL of MeOH containing methanesulfonic acid (28 mL, 0.45 mol). The reaction was stirred overnight for 18 hr at 20°C . The reaction was stirred overnight for 18 hr at 20°C . HPLC analysis revealed a new peak which by LC/MS correspond to the mass of the expected O-methylglucoside. The reaction, once complete, was quenched by the addition of NaHCO_3 (42 g, 0.5 mol) in 200 mL of H_2O . If the pH was not weakly basic, more NaHCO_3 was added prior to dilution 2 fold with H_2O and 3 extractions with EtOAc. The combined EtOAc fractions were washed with brine and dried over Na_2SO_4 . After concentration using a rotary evaporator, the oil (140 g, 90% pure by HPLC analysis) was not further purified but instead was carried forward as an impure diastereomeric mixture.

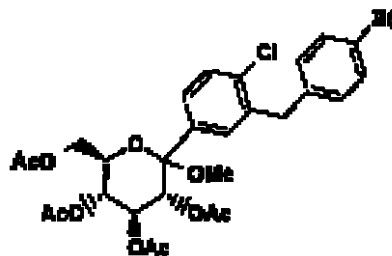
[00132] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.37 (m, 1H), 7.23 (m, 2H), 7.02 (m, 4H), 5.11 (m, 1H), 5.06 (m, 1H), 4.97 (m, 1H), 4.03 (d, 1H, $J_{AB} = 15.4$ Hz), 3.97 (d, 1H, $J_{AB} = 15.4$ Hz), 3.80–3.70 (m, 4H), 3.60 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.31 (m, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.33 (q, 2H, $J = 7.5$ Hz), 1.14 (t, 3H, $J = 7.5$ Hz).

[00133] ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 144.4, 140.7, 138.94, 136.9, 132.51, 131.6, 130.96, 130.6, 130.2, 129.16, 103.36, 77.0, 74.86, 72.48, 64.27, 51.51, 41.13, 30.75, 17.9.

[00134] HPLC retention time: 4.28 min, 90% pure, YMC SS C-18 4 6x50mm column, 2.5 mL/min, detection at 220nm, 4 min gradient 0-100% B hold 2 min at 100% B Solvent A: 10% MeOH/H₂O + 0.2 % H₃PO₄ Solvent B: 90% MeOH/H₂O + 0.2 % H₃PO₄

5 [00135] LC/MS [M-OMe]⁺ 391, 393, [M+Na]⁺ 445, 447

12



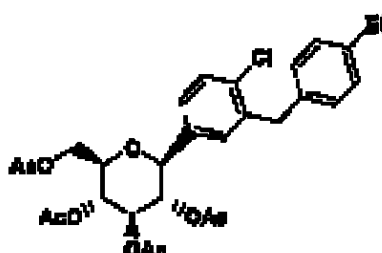
10 [00136] A solution of Part D O-methylglucoside (206g, 0.49 mol) in THF (1 L) containing diisopropylethylamine (465 g, 3.6 mol) and DMAP (0.5g, 4.1 mmol) was cooled to 0°C. Acetic anhydride (326g, 3.19 mol) was slowly added at such a rate that the temperature did not exceed 5°C. After the solution gradually warmed to 20°C, it was stirred for 10 hours whereupon the analysis revealed complete conversion to the
15 tetraacetate. The reaction was quenched by addition of EtOAc (1.5 L) and 10% aq H₃PO₄ (1.5 L). After separation of the layers, the aq. phase was extracted 2x with EtOAc. The combined organic phases were washed 1x with brine prior to drying over Na₂SO₄ and concentration under vacuum. The resultant oil was dissolved twice in 300 mL of toluene and reprecipitated to yield a thick oil (300g, 95% HPLC purity) that was used without further purification of the resulting ~~ampho~~ diastereomeric
20 mixture.

[00137] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.738 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 7.28 (dd, 1H, J = 8.3 Hz, J = 2.2 Hz), 7.24 (d, 1H, J = 2.2 Hz), 7.11 (d, 2H, J_{AB} = 8.3 Hz), 7.04 (d, 2H, J_{AB} = 8.3 Hz), 5.56 (t, 1H, J = 9.7 Hz), 5.21 (t, 1H, J = 10.1 Hz), 4.93 (t, 1H, J = 10.1 Hz), 4.20 (dd, 1H, J = 12 Hz, J = 2 Hz), 4.12 (d, 1H, J_{AB} = 15.4 Hz), 4.02 (m, 1H), 4.018 (d, 1H, J_{AB} = 15.4 Hz), 3.10 (s, 3H), 2.606 (q, 2H, J = 7.7 Hz), 2.097 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.94 (s, 3H), 1.72nd (s, 3H), 1.21 (t, 3H, J = 7.7 Hz)

[00138] ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 170.7, 170.0^a, 169.47, 168.9, 142.2, 138.74, 136.4, 135.1, 134.7, 129.8, 129.4, 128.6, 128.0, 126.0, 100.02, 73.83, 71.33, 68.87, 68.77, 62.11, 49.43, 38.73, 28.4, 22.64, 20.68, 20.58, 20.16, 15.5

[00139] HPLC retention time: 4.81 min, 90% pure, YMC SS C-18 4 for 90mm
5 column, 2.5 mL/min, detection at 220nm, 4 min gradient 0-100% B hold 2 min at
100% B. Solvent A: 10% MeOH/H₂O + 0.2% H₃PO₄. Solvent B: 90% MeOH/H₂O
+ 0.2% H₃PO₄.

h



10

[01140] A stirred solution of the above crude oil (301g, 0.51 mol) in CH_2Cl_2 (500 mL) containing one equivalent of H_2O (9g, 0.5 mol) and Et_3SiH (188g, 1.62 mol) was cooled to -20°C prior to addition of $\text{BH}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (145g, 1.02 mol). During the addition, the temperature was maintained $< 0^\circ\text{C}$. The reaction was subsequently stirred 2hr at 10°C and 18 hr at $15 - 20^\circ\text{C}$ before being quenched by addition of CH_2Cl_2 (100 mL) and H_2O (500 mL). After separation of the layers, the aq phase was extracted once with CH_2Cl_2 . The combined organic layers were washed 1x with aq NaHCO_3 and brine prior to drying over Na_2SO_4 . After removal of the Na_2SO_4 by filtration, Ac_2O (5.4g, 65 mmol), diisopropylethylamine (U.S.g, 74 mmol) and DMAP (100mg, 0.8 mmol) were added. The solution was stirred at 20°C for 18 hr to ensure that any glucoside hydroxyls that hydrolyzed during the reduction and work-up were reacylated. The oil, obtained after concentration under vacuum, crystallized upon addition of EtOH. After filtration the purity of this material by HPLC was 96%, recrystallization from EtOH yielded the tetraacetylated beta-D-glucoside as a white solid (180g, 99.5% purity. The overall conversion for procedures D - F was 61%.

44

W0 2006/0134489

PC1/US2006/0134489

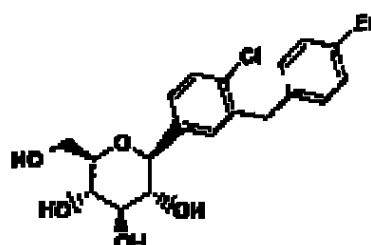
[00141] HPLC retention time 4.74 min, 100% pure, YMC SS C-18 4.6x50mm column, 2.5 mL/min, detection at 220nm, 4 min gradient 0-100% B hold 2 min at 100% B. Solvent A: 10% MeOH/H₂O + 0.2% H₃PO₄. Solvent B: 90% MeOH/H₂O + 0.2% H₃PO₄.

5 [00142] ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.35 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 7.19 (dd, 1H, J = 8.2 Hz, J = 2.2 Hz), 7.11 (d, 2H, J_{AB} = 8.5 Hz), 7.086 (d, 1H, J = 2.2 Hz), 7.06 (d, 2H, J_{AB} = 8.5 Hz), 5.28 (t, 1H, J = 2.7 Hz), 5.20 (t, 1H, J = 9.7 Hz), 5.04 (t, 1H, J = 9.7 Hz), 4.31 (d, 1H, J = 9.9 Hz), 4.26 (dd, 1H, J = 12 Hz, J = 5 Hz), 4.13 (dd, 1H, J = 12 Hz, J = 5 Hz), 4.095 (d, 1H, J_{AB} = 7.7 Hz), 3.995 (d, 1H, J_{AB} = 7.7 Hz), 3.79 (m, 1H), 2.605 (q, 2H, J = 7.7 Hz), 2.069 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.67 (s, 3H), 1.21 (t, 3H, J = 7.7 Hz).

[00143] ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 170.64, 170.3, 169.4, 168.7, 142.2, 138.78, 136.4, 135.1, 134.6, 129.9, 129.8, 128.7, 128.0, 125.9, 79.45, 76.1, 74.1, 72.5, 68.45, 62.2, 38.6, 28.4, 20.7, 20.6, 20.59, 20.2, 15.55.

10 [00144] LC-MS [M+NH₄⁺] m/z 578.3

G



20 [00145] To the white suspension formed by stirring the tetraacetylated beta-D-glucoside of Part F (25 g, 44.6 mmol) for 5 min in 2:1 HF/MeOH (350 mL) under N₂ at 20°C was added LiOH·H₂O (20 g, 50 mmol) in H₂O (70 mL). After 15 min, the reaction was an opaque solution, after 2.5 hr, by HPLC analysis the reaction was 98% complete. The conversion increased to 99% after stirring overnight whereupon the

25 volatiles were removed using a rotary evaporator such that the volume was reduced to 150 mL. The residue, after addition of 10% aq KHSO₄ (100 mL) was further diluted with 100 mL of H₂O prior to being extracted 3x with EtOAc. After drying over

45

Na_2SO_4 , the volatiles were removed using a rotary evaporator and the resultant oil in the minimum amount of EtOAc formed under vacuum. The amount of EtOAc trapped in this material can be reduced by drying under vacuum. This glassy off white solid was scraped out and further dried at 0.15 Torr at 25°C for 24 hr to yield 17.3 g of desired C-arylglucoside containing 6.7 mol% of EtOAc.

[00146] HPLC retention time: 4.21 min, 98.8% pure, YMC SS C-18 4.6x50mm column, 2.5 mL/min, detection at 220nm, 4 min gradient 0-100% B hold 2 min at 100% B. Solvent A: 10% MeOH/H₂O + 0.2 % H₃PO₄. Solvent B: 90% MeOH/H₂O + 0.2 % H₃PO₄.

10 [00147] ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 7.34 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 7.33 (d, 1H, J = 1.7 Hz), 7.27 (dd, 1H, J = 8.2 Hz, J = 1.7 Hz), 7.08 (partially superimposed AB quartet, 4H), 4.1-4.0 (m, 3H), 3.86 (d, 1H, J = 11.6 Hz), 3.68 (dd, 1H, J = 5.3, 10.6 Hz), 3.46-3.26 (m, 4H) Hz, 2.57 (q, 2H, J = 7 Hz), 1.19 (t, 3H, J = 7 Hz).

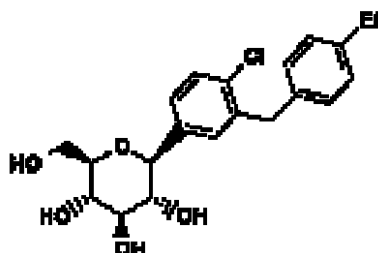
[00148] ¹³C NMR (125 MHz, CD₃OD) δ 143.2, 140.0, 139.7, 138.1, 134.5, 131.98, 130.1, 129.8, 128.8, 128.2, 82.8, 82.14, 79.7, 76.4, 71.9, 63.1, 59.7, 29.4, 16.25.

15 [00149] MS [M+Na⁺] at m/z Theoretical 415.1288, Observed 415.1293

[00150] Anal. for C₂₁H₂₅ClO₅ 0.07 EtOAc 0.19 H₂O Calcd C 63.51, H 6.50, Cl 8.80, Found C 63.63, H 6.63, Cl 8.82

WHAT IS CLAIMED:

1. A compound of formula I



I

or a pharmaceutically acceptable salt, complex, stereoisomer, or prodrug ester thereof

2. A pharmaceutical composition comprising a compound of formula I
and a pharmaceutically acceptable carrier therefore.

3. A pharmaceutical combination comprising a compound of formula I
and at least one therapeutic agent selected from the group consisting of an antidiabetic
agent, an anti-obesity agent, a anti-hypertensive agent, an anti-atherosclerotic agent
and a lipid-lowering agent

4. The pharmaceutical combination as defined in Claim 3 comprising the
compound of formula I and at least one antidiabetic agent

5. The combination as defined in Claim 4 wherein the antidiabetic agent
is at least one agent selected from the group consisting of a biguanide, a sulfonyl urea,
a glucosidase inhibitor, a PPAR gamma agonist, a PPAR alpha/gamma dual agonist,
an mP2 inhibitor, a DPP4 inhibitor, an insulin sensitizer, a glucagon-like peptide-1
(GLP-1), a PTP1B inhibitor, a glycogen phosphorylase inhibitor, a glucos-6-
phosphatase inhibitor, insulin and a meglitinide

6. The combination as defined in Claim 4 wherein the antidiabetic agent
is at least one agent selected from the group consisting of metformin, glyburide,

PCT/US2005/034349

glimepiride, glipyrilide, glipizide, chlorpropamide, gliclazide, acarbose, miglitol, proglitazone, troglitazone, rosiglitazone, insulin, isaglitazone, repaglinide, nateglinone, nurelglitazone and pelgilitazone

5 7 The combination as defined in Claim 4 wherein the compound of formula I is present in a weight ratio to the antidiabetic agent within the range from about 0.01 to about 300:1

8 8 The combination as defined in Claim 3 wherein the anti-obesity agent
10 is at least one agent selected from the group consisting of a beta 3 adrenergic agonist, a lipase inhibitor, a serotonin reuptake inhibitor, a thyroid receptor beta drug, a 5HT_{2C} agonist, an MC₄HR₁ antagonist, a melanocortin receptor agonist, a melanin-concentrating hormone receptor antagonist, a galanin receptor modulator, an orexin antagonist, a CCK agonists, an NPY1 or NPY5 antagonist, an NPY2 or NPY4
15 modulator, a corticotropin releasing factor agonist, a histamine receptor-3 (H3) modulator, a 11-beta-HSD-1 inhibitor, a adrenergic receptor modulator, a monoamine reuptake inhibitor, a ciliary neurotrophic factor, a brain-derived neurotrophic factor, leptin or leptin receptor modulators, a cannabinoid-1 receptor antagonist and an anorectic agent

20

9 9 The combination as defined in Claim 8 wherein the anti-obesity agent is at least one agent selected from the group consisting of rimonabant, orlistat, sibutramine, topiramate, dexamphetamine, phentermine, phenylpropionamine and mazindol

25

10 10 The combination as defined in Claim 3 wherein the lipid lowering agent is at least one agent selected from the group consisting of an MTP inhibitor, a CETP inhibitor, an HMG CoA reductase inhibitor, a squalene synthetase inhibitor, a folic acid derivative, an upregulator of LDL receptor activity, a lipoxigenase
30 inhibitor and an ACAT inhibitor

11 The combination as defined in Claim 10 wherein the **fold lowering**

3

12. The combination as defined in Claim 10 wherein the compound of

10

13 A method for treating or delaying the progression or onset of diphtheria.

diabetic retinopathy, diabetic neuropathy, diabetic nephropathy, delayed wound healing, insulin resistance, hyperglycemia, hyperinsulinemia, elevated blood levels of fatty acids or glycerol, hyperlipidemia, obesity, hypertriglyceridemia, Syndrome X, diabetic complications, atherosclerosis or hypertension, or for increasing high density lipoprotein levels, comprising administering a therapeutically effective amount of a compound of formula I.

14 The method of Claim 13 further comprising administering

concurrently or sequentially, a therapeutically effective amount of at least one

additional therapeutic agent selected from the group consisting of an antidiabetic agent, an anti-obesity agent, a anti-hypertensive agent, an anti-atherosclerotic agent, and a lipid-lowering agent

15 A method for treating type II diabetes comprising administering a

therapeutically effective amount of a compound of formula I, alone or in combination with at least one other therapeutic agent selected from the group consisting of antidiabetic agent, an agent for treating the complications of diabetes, an anti-obesity agent, an antihypertensive agent, an antiplatelet agent, an anti-atherosclerotic agent and a hypolipidemic agent.

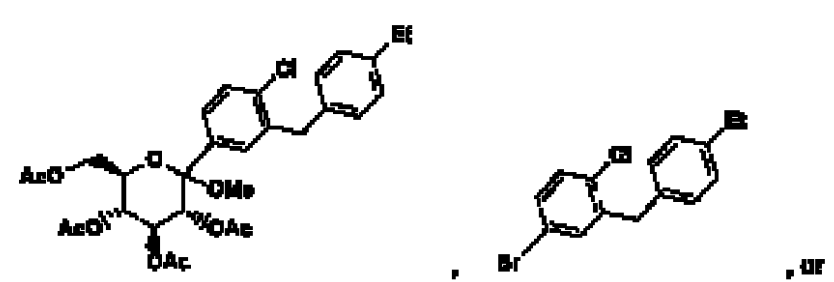
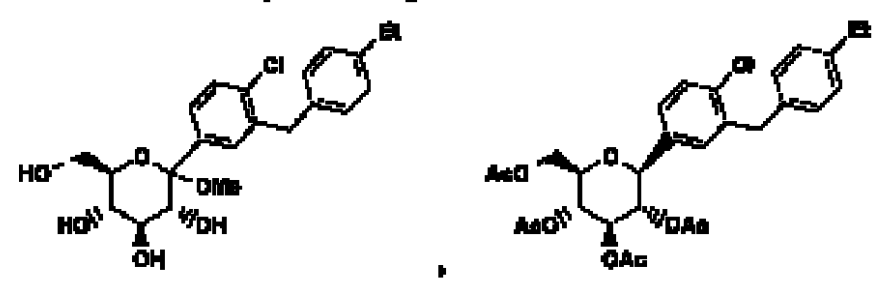
2 49

WO 2006/034489 T

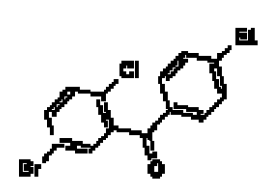
PCT/US2005/034359

11/27 / 11/5/05 / 2/4/05

16 A compound having the structure



5



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

/US2005/034359

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INT C07H7/04 C07H15/04 A61K31/70		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELD SEARCHED Minkina classification searched (class) nation system followed by classification symbols C07H A61K		
Documentation searched other than "anatomical" in the aspect that such documents are included in the fields searched		
Sections data base consulted during the international search name of data base and word processed search terms used EPO-internal, WPI Data, CHEM ABS Data, BIOSIS		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Character of document with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2004/063209 A (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, DESHPANDE, PRASHANT, P., ELLSWORTH, BRUCE) 29 July 2004 (2004-07-29) abstract page 19, line 19 - page 20, line 8	1-16
A	WO 03/099836 A (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, ELLSWORTH, BRUCE, WASHBURN, WILLIAM, M.) 4 December 2003 (2003-12-04) abstract	1-16
☐ Further documents are cited in the description of the invention of the present family member		
Special categories of cited documents		
*A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance P earlier document has publication or other the International filing date L document which may show doubt as priority date(s) or which is cited in order to show the publication date of another document or more specific reasons (as specified) C document relating 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 P only date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention X document of particular relevance the claimed invention would be considered novel or cannot be considered to anticipate an invention step when the document is taken alone Y document of particular relevance the claimed invention would 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 E document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
28 April 2005		08/05/2005
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office P.O. Box 1001 Paris 15 Tel. +33(0)1 47 37 37 37 Fax. +33(0)1 47 37 37 37		Authorized officer Gohlke, P

Handwritten mark resembling a stylized 'A' or 'H'.

51

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Y/US2005/034359

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 2004063209	A	29-07-2004	AU	2003299966 A1	10-08-2004
			BR	PI0317929 A	11-04-2006
			CA	2512389 A1	29-07-2004
			EP	1601543 A2	06-10-2005
			MX	PA05007052 A	18-08-2005
WO 03099836	A	04-12-2003	AU	2003237886 A1	12-12-2003
			BR	0311323 A	15-03-2006
			CA	2486539 A1	04-12-2003
			CN	1653076 A	10-08-2005
			EP	1506211 A1	16-02-2005
			HR	20041084 A2	30-06-2005
			JP	2005531588 T	20-10-2006
			MX	PA04011371 A	14-02-2005

JP 53

INHIBIDORES Y METOD PARA GLUCOSIDOS DE C-ARILLO SGLT2

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invencion se relaciona a glucósidos de C-
5 arilo los cuales son inhibidores selectivos de
transportadoras de glucosa dependientes de sodio encontrados
en el riñón, y a un método para tratamiento de diabetes o
trastornos, por empleo de tales glucósidos de C-arilo solos o
en combinación con uno o más de otro tipo de agente
10 terapéutico

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Aproximadamente 100 millones de personas alrededor del
mundo sufren de diabetes tipo II (NIDDM), la cual se
caracteriza por hiperglicemia debida a producción de glucosa
15 hepática excesiva y resistencia de insulina periférica, las
causas de raíz de lo cual todavía son desconocidas El
control constante de los niveles de glucosa en plasma en
pacientes de diabetes puede compensar el desarrollo de
complicaciones diabéticas y falla de células beta vista en
20 enfermedad avanzada

La glucosa en plasma normalmente se filtra en el riñón
en el glomérulo y se reabsorbe activamente en el túbulo
proximal El noventa por ciento de la glucosa reabsorbida en
el riñón ocurre en las células epiteliales del segmento S1
25 temprano del túbulo proximal cortical renal La SGLT2, una

proteína de 672 aminoácidos que contiene 14 segmentos de cobertura de membrana que predominantemente se expresa en el segmento S1 temprano de los túbulos proximales renales, probablemente es el transportador principal responsable para esta reabsorción. La especificidad del sustrato, dependencia de sodio, y localización de SGLT2 son consistentes con las propiedades del transportador de glucosa dependiente de sodio de baja afinidad, alta capacidad caracterizado previamente en túbulos proximales de riñón cortical humano. Además, estudios de supresión de híbridos implican SGLT2 como el cotransportador de Na⁺/glucosa predominante en el segmento S1 del túbulo proximal, puesto que virtualmente toda actividad de transporte de glucosa dependiente de Na codificada en ARNm de corteza de riñón de rata se inhibe por un oligonucleótido antisentido específico para SGLT2 de rata. En humanos, las mutaciones en SGLT2 se han asociado con formas familiares de glucosuria renal, que provee más evidencia del papel primario del SGLT2 en reabsorción de glucosa renal. En tales pacientes, la morfología renal y la función renal de otra manera son normales. La inhibición del SGLT2 se podría predecir para reducir niveles de glucosa en plasma vía excreción de glucosa mejorada en pacientes diabéticos.

El SGLT1, otro cotransportador de glucosa dependiente de Na que es 60% idéntico a SGLT2 en el nivel de aminoácido, se expresa en el intestino delgado y en el segmento S3 más

70 55

distante del túbulo proximal renal A pesar de sus similitudes de secuencia, el SGLT1 y el SGLT2 humanos son distinguibles bioquímicamente

La administración de florizina, un inhibidor específico de actividad de SGLT, proporcionó una prueba de concepto in vivo por promoción de excreción de glucosa, disminución de glucosa en plasma en ayunas y con alimento, y promoción de utilización de glucosa sin efectos colaterales hipoglicémicos en varios modelos de roedores diabéticos y en un modelo de diabetes canino No se observaron efectos adversos en balance de ión de plasma, función renal o morfología renal como una consecuencia del tratamiento de florizina a lo largo de dos semanas Además, no se observaron efectos hipoglicémicos u otros efectos adversos cuando se administró florizina a animales normales, a pesar de la presencia de glicosuria Se reportó la administración de un inhibidor de los SGLT renales por un período de 6 meses (Tanabe Seiyaku) para mejorar la glucosa en plasma en ayunas y con alimentación, mejorar la secreción de insulina y la utilización en modelos de rata NIDDM obesa, y compensar el desarrollo de nefropatía y neuropatía en la ausencia de efectos hipoglicémicos y colaterales renales

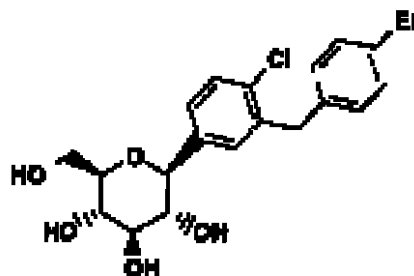
Los inhibidores generales de la actividad de SGLT 1 y 2 no son atractivos terapéuticamente debido a que la inhibición de SGLT1 también puede tener serias consecuencias adversas

como se ilustra por el síndrome hereditario de mal absorción de glucosa/galactosa (GGM), en la cual las mutaciones en el cotransportador SGLT1 resultan en absorción de glucosa dañada en el intestino, y diarrea y deshidratación amenazadores de la vida. La inhibición selectiva de SGLT2 en pacientes diabéticos se podría esperar para normalizar la glucosa en plasma por mejoramiento de la excreción de glucosa en la orina, mejorando de esa manera la sensibilidad de insulina, y retardando el desarrollo de complicaciones diabéticas, en la ausencia de efectos colaterales gastrointestinales significantes.

En consecuencia, el descubrimiento de compuestos que son selectivos para el transportador SGLT2 puede demostrar una utilidad para el tratamiento o prevención de enfermedades o trastornos asociados con control de niveles de glucosa en plasma tales como diabetes.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

De acuerdo con la presente invención, un compuesto de glucosido de C-arilo se provee teniendo la estructura



I

57

El compuesto de la fórmula I incluye sales, complejos, estereoisómeros, y ésteres de profármaco farmacéuticamente aceptables de estos

El compuesto de fórmula I posee actividad como un
5 inhibidor selectivo de SGLT2 y por lo tanto puede proveer utilidad para la prevención o tratamiento de enfermedades o trastornos asociados con el control de niveles de glucosa en plasma Ejemplos de tales enfermedades o trastornos incluyen diabetes y las complicaciones micro- y macrovasculares de
10 diabetes

La presente invención provee un compuesto de la fórmula I, composiciones farmacéuticas que emplean tal compuesto y métodos de uso de tal compuesto En particular, la presente invención provee una composición farmacéutica que comprende
15 una cantidad efectiva terapéuticamente de un compuesto de fórmula I, solo o en combinación con un portador farmacéuticamente aceptable

Además, de acuerdo con la presente invención, se provee un método para tratamiento o retardo del progreso o inicio de
20 las enfermedades o trastornos descritos aquí, en donde una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I se administra a un paciente humano en necesidad del tratamiento

El compuesto de la invención se puede usar solo, o en
25 combinación con uno o más de otros agente(s) activos en las

58

áreas terapéuticas descritas aquí

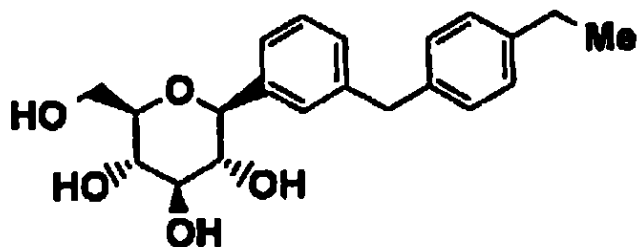
Además, se provee un método para tratamiento de las enfermedades como se definió anteriormente y de aquí en adelante, en donde una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I y otro tipo de agente antidiabético y/u otro tipo de agente terapéutico, tal como un agente hipolipidémico, se administra a un paciente humano en necesidad de tratamiento

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La siguiente tabla contiene una matriz de comparación del compuesto de la invención (compuesto 1, columna 4) con compuestos de estructura similar tomando en consideración varias características relacionadas con la utilidad del compuesto y disponibilidad comercial. Las estructuras de los compuestos 1 (el compuesto de la invención) y 3-5, se ilustran a continuación

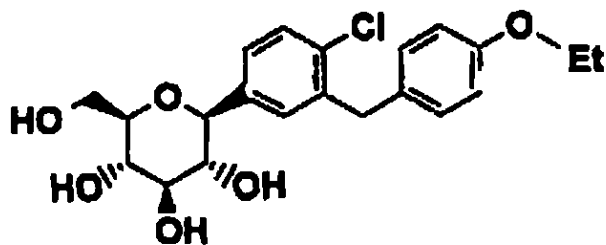
Protocolo	Propiedad	Número de Compuesto			
		5	4	3	1 (I)
A	t de decrecimiento de glucosa en plasma en ratas diabéticas 372 5 hr después de una dosis oral de 0.1 mg/kg contra controles tratados con vehículo	34%	60%	59%	62%
B	Estabilidad en una formulación prototípica	SI	SI	No	SI
C	Actividad clastogénica in vitro	SI	SI	-	No

62
59



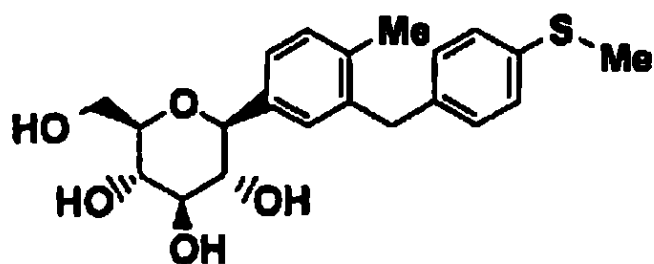
5

Compuesto 5



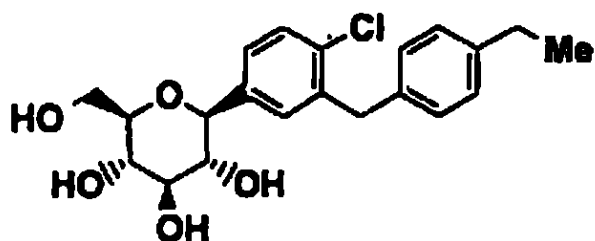
10

Compuesto 4



15

Compuesto 3



20

25

Compuesto 1 (un compuesto de fórmula 1)

57 60

Como se ilustra en la tabla anterior, solamente el compuesto de la fórmula I demuestra características favorables en todas las pruebas de categorías. Esto es, solamente el compuesto de fórmula I demuestra una reducción favorable de glucosa en plasma en ratas diabéticas (potencia), estabilidad en formulación prototípica (indicación de vida de anaquel) y resultados negativos en estudios de actividad clastogénica in vitro (potencial oncogénico reducido).

PROTOCOLO INDIVIDUAL PARA ESTUDIOS DE COMPARACIÓN

I Protocolo para Estudio A: Determinación de Efecto de Glucosa en Sangre en Ratas Diabéticas Tratadas con Streptozotocin

El siguiente análisis se utilizó para predecir razonablemente el impacto en glucosa en plasma para los compuestos analizados en la matriz anterior.

La ratas macho Sprague Dawley (Charles River) que pesan 250-275 g se hicieron diabéticas por una inyección intraperitoneal única de streptozotocin (Sigma) a 65 mg/kg, preparada en solución amortiguadora de citrato 0.01M fresca fría (4°C). Cuatro días después, los animales se sangraron en estado alimentado. La sangre completa se recolectó mediante la punta de la cola y se analizó para glucosa por el método de oxidación de glucosa con un Glucómetro Elite (Bayer). Los niveles de glucosa de la sangre promedio estuvieron en el

61

intervalo desde 450-550 mg/dl

En el día del experimento, el compuesto se disolvió en el vehículo comprendido de 515 m-Pyrol, 20%, PEG 400 y 20 mM de Difosfato de Sodio. Las ratas se pesaron, agrupándose aleatoriamente en 4 grupos con 6 ratas en cada grupo, y se dosificaron oralmente con el vehículo o 0.1 mg/kg del compuesto. El volumen total para cebadura oral fue 1 ml/kg de peso corporal. Después de la dosificación, el alimento se retiró de las jaulas y las ratas tuvieron acceso a agua ad lib durante el experimento. Las muestras de sangre se obtuvieron de la punta de la cola a 0, 30, 60, 120, 180, 240 y 300 minutos después de la administración del fármaco. La glucosa de sangre se analizó por el método de oxidación de glucosa con un Glucómetro Elite (Bayer).

A Análisis de datos estadísticos

El cálculo de valores de glucosa en sangre promedio y cambios de porcentaje contra vehículo en cada momento de tiempo se realizaron usando Microsoft Excel. Los análisis estadísticos (pruebas T, o ANOVA seguidos por pruebas de Fisher) que comparan grupos tratados con fármaco contra controles de vehículo) se realizaron usando Microsoft Excel o el programa estadístico StatView. Un valor p de menos que 0.05 se consideró para ser estadísticamente importante.

II Protocolo para estudio B: Determinación de Estabilidad de Agente Terapéutico Lábil Oxidativamente en Presencia de Excipientes Sólidos Usados Comúnmente bajo Condiciones de Envejecimiento Acelerado

5 El siguiente procedimiento se utilizó para acceder a la estabilidad química del compuesto 3 en la presencia de excipientes usados comúnmente y antioxidantes comunes

La sustancia de fármaco se trituró en un mortero con mano con el antioxidante respectivo, y luego se mezclaron en el estado seco con otros excipientes enlistados en la siguiente tabla. Se usaron el metabisulfito de sodio y el anisol de hidroxilo butilado (BHA) como antioxidantes en este estudio. EL BHA se usó en dos niveles, 0.01% peso/peso y 0.05% peso/peso, y el metabisulfito de sodio se usó en 0.01% peso/peso. Para muestras almacenadas a 40°C/73% RH y HIL/UV, se purgó el gas de oxígeno en los frascos y se taparon herméticamente. Las mezclas de excipiente con fármaco (A-D) se colocaron bajo las diferentes condiciones de envejecimiento acelerado enlistadas dentro de la segunda tabla por 1 y 3 semanas antes de análisis de CLAF. Los compuestos que no tuvieron ningún punto de inestabilidad oxidativa aparente (compuestos 1, 4 y 5) se encontraron que son químicamente estables en la presencia de excipientes que se usan comúnmente en formas de dosificación sólidas.

63

Tabla 1:

Excipientes Comunes en la Presencia y Ausencia de
Antioxidantes Empleados durante Evaluaciones de Estabilidad
de Mezclas de Excipiente de Fármaco de Prototipo.

Ingrediente	Mezcla de Excipiente con Fármaco (g p/g)			
	A	B	C	D
Compuesto 3	12.9	12.9	12.9	12.9
Hidro Lactosa	53.6	21.4	53.6	21.4
Celulosa Microcristalina	20.0	42.7	20.0	42.7
PVP	5.0	-	5.0	-
Almidón Pregelatinizado	-	20.0	-	20.0
Croscopolidon XL- 10	2.0	-	2.0	-
Glicolato de almidón de sodio	-	2.0	-	2.0
Estearato de Magnesio	0.5	-	0.5	-
Dióxido de silicio	-	0.5	-	0.5
Fumarato de estearilo de sodio	-	0.5	-	0.5
Antioxidante	0.01	0.01	-	-

Tabla 2
Condiciones para Estudios de Estabilidad de Mezclas de
Excipiente de Fármaco bajo Condiciones de Envejecimiento
Aceleradas

5

Condición	Tiempo en Semanas
	0
5°C (cerrado)	1
	3
25°C/60%RH (cerrado)	1
	3
40°C/75%RH-O ₂ - (cerrado)	1
	3
25°C-O ₂ -HIL/uv (cerrado)	1
	3

10

15 **III Protocolo para Estudio C: Estudio de citogenética en**
Células de Ovario de Hámster Chino

La identificación temprana de agentes terapéuticos
potenciales que pueden ser oncogénicos en el hombre es
altamente deseable. Los estudios de clastogenicidad in vitro
20 proveen una indicación temprana de la capacidad cancerígena
potencial de un compuesto'. Se utilizó el siguiente protocolo
para predecir la actividad de clastogenicidad in vitro de
compuestos de interés terapéutico

La clastogenicidad se predijo por determinación del
25 potencial de compuestos de interés para inducir daño de

cromosoma estructural en células de ovario de hámster Chino (CHO) Si el daño de cromosoma se eleva significativamente más allá del nivel de respaldo, esto es evidencia de que el compuesto tiene potencial clastogénico La detección de un
5 nivel elevado significativamente de daño de cromosoma en este arreglo se considera un indicador de daño genético

a Portador de artículo de prueba y artículos de control

El control de vehículo es sulfóxido de dimetilo (DMSO)

10 Los controles positivos fueron Mitomicina C para la exposición de 3 hr y 20 hr sin activación de S9 y ciclofosfamida para la exposición de 3 hr con enzimas de hígado de rata S9 Ambos la Mitomicina C y la ciclofosfamida se diluyeron con agua estéril

15 B Administración del compuesto de interés

Selección de Concentración

20 Dos soluciones de reserva en DMSO del compuesto de interés se prepararon -siendo una de concentración alta, la otra de baja Las alícuotas del control de vehículo, soluciones de dosificación baja y alta se recolectaron después del tratamiento de las células CHO y subsiguientemente se analizaron para determinar la concentración del compuesto de interés Las concentraciones seleccionadas estuvieron basadas en los resultados de un
25 ensayo de citotoxicidad (ATP) que encontró un intervalo de

69 66

solubilidad/miscibilidad sin GLP con el compuesto de interés
Una vez que el límite superior de solubilidad del compuest
de interés se determinó en DMSO, esa solución DMSO se agregó
al medio de cultivo para determinar efectos en pH u
5 osmolaridad Se evaluaron once concentraciones del compuesto
de interés en el ensayo de citotoxicidad que encuentra
intervalo ambos en la presencia (3 hr) y ausencia (20 hr) de
enzimas de hígado de rata (S9) La concentración más alta
evaluada fue 10 mM, 5000 pg/ml, o los límites de solubilidad
10 Con base en los resultados del ensayo de citotoxicidad que
encuentra intervalo de solubilidad/miscibilidad (ATP), se
seleccionaron seis concentraciones para evaluar en el estudio
citogenético completo

Concentraciones de artículo de prueba

15 La solución de reserva DMSO del compuesto de interés fue
concentración 100X de la concentración del artículo de prueba
más alta para ser usada en el ensayo completo Se evalúan las
seis concentraciones La respuesta de dosis de citotoxicidad
observada en el estudio que encuentra intervalo determinó el
20 factor de dilución serial para las cinco dosis menores Se
agregó un volumen de dosificación total de 50 µl (más
solución de reserva DMSO) a 5 ml de medio de cultivo para
todos los grupos de tratamiento

Diseño experimental

25 Se usarán cultivos duplicados para cada grupo de

[Handwritten signature]

67

tratamiento El diseño experimental fue como sigue:

Grupo Tratamiento	I D de frasco			Concentración en solución de dosis (ug/ml)	Concentración final (ug/ml)
	3 hr con SS	3 hr sin SS	20 hr s.d SS		
DMSO	1-2	17-18	33-34	-	-
Conc A de Loma De interés	3-4	19-20	35-36	-	-
Conc B de Comp De interés	5-6	21-22	37-38	-	-
Conc C de Comp Le interés	7-8	23-24	39-40	-	-
Conc D de Comp Pe interés	9-10	25-26	41-42	-	-
Conc E de Comp De interés	11-12	27-28	43-44	-	-
Conc F de Comp De interés	13-14	29-30	45-46	-	-
Mitomicina C	-	31-32	-	0.01	0.1
Mitomicina C	-	-	47-48	0.005	0.05
Cisplatin	15-16	-	-	3	10

D Sistema de prueba

La línea de célula CHO se derivó de una biopsia de ovario de un hámster chino femenino. Las células usadas en este ensayo (CHO-WBL) originalmente se obtuvieron del

7/ 68

laboratorio del Dr S Wolf, Universidad de California, San Francisco Las células han sido subclonadas para mantener estabilidad cariotípica Esta línea de célula tiene un tiempo de ciclo promedio de 12 a 14 horas con un número de cromosoma modal de 21 Las células se monitorean rutinariamente para estabilidad de cariotipo y contaminación de micoplasma potencial

E. Identificación

Todos los matrices y/o tubos de cultivo usados en el estudio se etiquetaron numéricamente Los tubos de centrifugación para cosechar células, tratamiento hipotónico, y estabilización se etiquetaron con el número idéntico conforme al matraz que correspondía Adicionalmente, las placas de microscopio preparadas de las células estabilizadas expusieron el mismo número como el tubo de centrifuga Las placas de microscopio se codificaron por un observador independiente para un análisis citogenético imparcial para aberraciones de cromosoma Las etiquetas permanentes fueron pegadas a las placas codificadas

F. Metodología experimental

El ensayo de aberración de cromosoma se condujo usando procedimientos⁴⁻⁶ estándar por cultivos de exposición de célula CHO a un mínimo de cuatro concentraciones del artículo de prueba además de los controles positivo y de vehículo En el sistema de prueba no activado, el tratamiento fue por

[Handwritten signature]

69

aproximadamente 3 hr y por 20 hr y en el sistema de prueba activado de S9, la exposición fue por 3 hr ⁷

Activación Metabólica S9

El sistema de activación metabólico exógeno (S9) consistió de una fracción (post-mitocondrial) S9 de hígado de rata inducida con Aroclor 1254, además de sales y cofactores. La concentración final de S9, sales y cofactores en sistema (S9) de activación metabólica exógena fue 10 µl/ml (1 v/v) de fracción (post-mitocondrial) S9 de hígado de rata inducida con Aroclor 1254, 2.5 mM $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, 1.25 mM de glucosa-6-fosfato, 10.3 mM de KCl, 1 mM de NADP, y 12.8 mM de Na_2HPO_4 .

Preparación de células de direccionamiento

Las células CHO-WBL de crecimiento exponencial se sembraron en medio de McCoy 5A alimentado con 10 de suero de bovino fetal, L-glutamina (2 mM), penicilina G (100 unidades/ml), y estreptomycin (100 µg/ml) en aproximadamente 0.5×10^6 células/25 cm² frasco. Los frascos se incubaron aproximadamente a 37°C en una atmósfera humedecida de aproximadamente 5% CO_2 en aire por 16-24 hr.

Tratamiento de células de direccionamiento

En el día después de iniciación del cultivo, el medio de cultivo se reemplazó con medio fresco. Para las exposiciones de 3 y 20 hr sin activación metabólica, la dosificación se hizo en el medio completo descrito anteriormente. Para las exposiciones de 3 hr, en la presencia de activación

77 70

metabólica S9, el medio es idéntico a aquel como se describió
anteriormente, excepto que este carece del suero de bovino
fetal y contiene el S9, sales y cofactores. Después del
tratamiento de 3 hr con y sin activación metabólica, el medio
5 se aspiró, las células se enjuagaron con solución
amortiguadora salina de fosfato, se volvió a alimentar con
medio completo y regresó al incubador.

Recolección de células de metafase

Se usó un tiempo de cosecha único de aproximadamente 20
10 hr a partir del tratamiento inicial. Este tiempo de cosecha
corresponde a aproximadamente 1.5 veces un ciclo de célula de
aproximadamente 13 hr. Se agregará Colcemid® a los cultivos
en una concentración final de 0.1 µg/ml, 2-3 hr antes de
cosechar la célula.

15 Las células se cosecharon por tripsinización, se
recolectaron por centrifugación y se removió una alícuota
para determinar el conteo de células y el porcentaje de
células viables. El conteo de célula y el porcentaje de
viabilidad se usaron para determinar la inhibición de
20 crecimiento de célula relativo al control de vehículo
(citotoxicidad). El remanente de las células se crecieron con
0.075 M de KCl, se lavaron con tres cambios consecutivos de
fijador (metanol ácido acético glacial, 3:1 v/v), se taparon
y almacenaron durante la noche o más a aproximadamente 2-8°C.
25 Para preparar las placas, las células se recolectaron por

7/71

centrifugación y se volvieron a suspender en fijador fresco. La suspensión de células fijadas se aplicó a las placas de microscopio de cristal y se secaron con aire. Las placas se tiñeron con Giemsa y se montaron permanentemente.

5 6 Análisis de aberración de cromosomas

Con base en la citotoxicidad observada, se seleccionaron un mínimo de tres concentraciones para análisis de aberración de cromosomas. Generalmente, las concentraciones que reducen el conteo de células o el índice mitótico a $>$ de 50% no se
10 evaluar para aberraciones de cromosomas, puesto que hay evidencia de que la citotoxicidad excesiva puede inducir aberraciones de cromosoma que no están relacionadas con un efecto clastogénico directo del artículo de prueba.^{9,10} Se evaluaron un mínimo de 500 células para cada placa y dos
15 placas por matraz para la frecuencia de células en mitosis (índice mitótico) y se evaluaron un mínimo de 100 células mitóticas para la frecuencia de aberraciones numéricas (poliploidía y endoreduplicación). De cada matraz duplicado se registraron 50 metafases de placas separadas para
20 aberraciones de cromosoma estructural por dos evaluaciones independientes. Solamente las metafases que contienen 21 ± 2 cromosomas se evaluaron. Las dos evaluaciones independientes se combinaron para producir 100 metafases por matraz y 200 metafases por concentración para aberraciones de cromosoma
25 estructural. Los solicitantes notaron que si estos números no

72

eran alcanzables debido a la citotoxicidad o >50% de metafases aberrantes observadas en las primeras 25 metafases/placa

H Análisis de datos estadísticos

El número y tipos de aberraciones encontradas, el porcentaje de células dañadas estructuralmente (por ciento de células aberrantes), en la población total de células examinadas, y las aberraciones promedio por célula se calcularon y reportaron para cada grupo de tratamiento. Los espacios de cromátido e isocromátido estuvieron presentes en los datos pero no se incluyeron en el porcentaje total de células con una o más aberraciones o en la frecuencia de aberraciones estructurales por célula. El análisis estadístico de la frecuencia de células aberrantes (estructural o numérica) se realizó usando la prueba exacta de Fischer. La prueba de Fisher se usó para comparar en forma de par la frecuencia de células aberrantes de cada grupo de tratamiento con aquella del control de solvente. En el caso de una prueba exacta de Fisher positiva en cualquier nivel de dosis de artículo de prueba, se usó la prueba Cochran-Armitage para medir la sensibilidad de la dosis. Como una guía para interpretación de los datos, el artículo de prueba se consideró para inducir una respuesta positiva cuando el porcentaje de células con aberraciones se incrementó en una manera sensible de dosis con una o más concentraciones que

73

son significantes estadísticamente ($p \leq 0.05$). Sin embargo, los valores que fueron significantes estadísticamente pero no exceden el intervalo de negativo histórico o controles de vehículo se puede juzgar como no significante biológicamente.

5 Los artículos de prueba que no demuestran un aumento estadísticamente importante en aberraciones se concluyó que eran negativos.

I Criterio para un ensayo aceptable

10 El ensayo de aberración de cromosoma completo se consideró aceptable si se cubre el siguiente criterio:

1) Los cultivos de control positivo deben exhibir un aumento en la frecuencia de aberración de cromosoma que es estadísticamente importante en el nivel de 5%.

15 2) El porcentaje de metafases dañadas en los cultivos de control de vehículo no debe exceder de 6% (como un promedio).

20 3) El artículo de prueba, por lo menos en la dosis más alta, debe exhibir alguna citotoxicidad (esto es, reducida en el conteo de célula o índice mitótico). Si no se observó la citotoxicidad en la concentración más alta, pero el artículo de prueba está ya sea en el límite de solubilidad, o su límite de concentración de dosificación (esto es, 10 mM o 5000 $\mu\text{g/ml}$), o su límite de volumen (20%), el ensayo se consideró aceptable.

~~74~~ 74

J. Criterio para una respuesta positiva

La respuesta al artículo de prueba se consideró positiva si se encontraba el siguiente criterio

1 Un incremento estadísticamente importante ($p < 5\%$) en
5 el porcentaje de células aberrantes se demostró usando la prueba exacta de Fisher

2 Un incremento estadísticamente importante ($p < 5\%$) en
la frecuencia de aberración del cromosoma se demostró en la
prueba Cochran-Armitage usada para medir la sensibilidad de
10 la dosis

3 El por ciento promedio de metafases dañadas excedió
el límite superior de los niveles de control negativo
histórico (esto es, promedio + 2 desviaciones estándar de los
grupos de control de vehículo)

15 REFERENCIAS PARA LA SECCIÓN CITOGÉNICA

1 Snyder RD, and Green JW A review of the
genotoxicity of marketed pharmaceuticals, Mutation Research
2001, 488 151 - 169

2 Evans HJ Cytological methods for detecting
20 chemical mutagens In: A Hollaender editor Chemical
mutagens, principals and methods for their detection New
York and London, Plenum Press 1976 vol 4 1-29

3 Preston RJ, Au W, Bender MA, Brewen JG, Carrano AV,
Heddie JA, McPee AP, Wolff S and Wasson JS Mammalian in-vivo
25 and in-vitro cytogenetic assays a report of the U S EPA's

Gene-Tox Program Mutation Res 1981, 6/ 143-148

4 Galloway SM, Bloom AD, Resnick M, Margolin BH,
Nakanura F, Archer P, and Zeiger E Development of a standard
protocol for in vitro cytogenetic testing in Chinese hamster
5 ovary cells Comparison of 22 compounds in two laboratories
Environ Mutagen 1985, 7 1-51

5 Scott, D , Danford, N , Dean, B , Kirkland, D , and
Richardson, C In-vitro chromosome aberration assays In B J
Dean (ed), Report of the UKEMS Sub-committee on Guidelines
10 for Mutagenicity Testing, The United Kingdom Environmental
Mutagen Society 1983, 41-64

6 OECD Guidelines for testing chemicals No 473, In
vitro mammalian chromosome aberration test

7 Organization for Economic Cooperation and
15 Development, Paris, Adopted 21 st July, 1997

8 Swierenga SHH, Heddle JA, Sigal EA, Gilman JPW,
Brillinger RL, Douglas GR and Westmann ER Recommended
protocols based on a survey of current practice in
genotoxicity testing laboratories, IV Chromosome aberration
20 and sister-chromatid exchange in Chinese hamster ovary, V79
Chinese lung and human lymphocyte cultures Mutation
Research 1991, 246 301-322

9 Galloway SM, Aardema MJ, Ishidate Jr M, Ivett JL,
Kirkland DJ, Morita T, Moresco F, and Sofuni T Report from
25 working group on in vitro test for chromosome aberrations

[Handwritten signature] 76

Mutation Research 1994, 312 241-261

10 Hillard CA, Armstrong MJ, Bradt CI, Hill RB,
reenwood SK, and Galloway SM Chromosome aberrations in
vitro related to cytotoxicity of nonmutagenic chemicals and
5 metabolic poisons Environ Mol Mutagen 1998, 31 315-326

11 Galloway SM Cytotoxicity and chromosome
aberrations in vitro Experience in industry and the case for
an upper limit on toxicity in the aberration assay Environ
Mol Mutagen 2000, 35 191-201

10 Las siguientes abreviaturas se emplearon en la presente

Me = metilo

mL = mililitro

Et = etilo

35 g = gramo(s)

15 TBS = tert-butildimetilsililo

mg = miligramo(s)

THF = tetrahidrofurano

mol = moles

Et₂O = dietil éter

20 mmol = milimole(s)

EtOAc = acetato de etilo

meq = miliequivalente

DMF = dimetil formamida

40 sat o sat'd = saturado

25 MeOH = metanol

77

aq = acuoso

EtOH = etanol

CCD = cromatografía de capa delgada

DMAF = 4-dimetilaminopiridina

5 RMN = resonancia magnética nuclear

n-BuLi = n-butililitio

min = minuto(s)

CLAR = cromatografía líquida de alta resolución

h o hr = hora(s)

10 l = litro

CL/EM = cromatografía líquida de alta
resolución/espectrometría de masa

EM o Mass Spec = espectrometría de masa

Los listados a continuación son definiciones de diversos
15 términos usados en la descripción de la presente invención.
Estas definiciones aplican a los términos que se usan a
través de la especificación (a menos de que se limite de otra
manera en la presente especificación) ya sea individualmente
o como parte de un grupo grande.

20 Cualquier compuesto que puede convertirse in vivo para
proporcionar el agente bioactivo (esto es, el compuesto de la
fórmula I) es un profármaco dentro del alcance y espíritu de
la invención.

Diversas formas de profármaco son también conocidas en
25 el arte. Una descripción comprensiva de los profármacos y

4/78

profármacos derivados se describen en:

The Practice of Medicinal Chemistry, Camille G Wernuth
et al , Ch 31, (Academic Press, 1996),

Design of Prodrugs, editado por H Bundgaard, (Elsevier,
5 1985), y

A Textbook of Drug Design and Development, P
Krosgaard-Larson and H Bundgaard, eds Ch 5, pgs 113-191
(Harwood Academic Publishers, 1991)

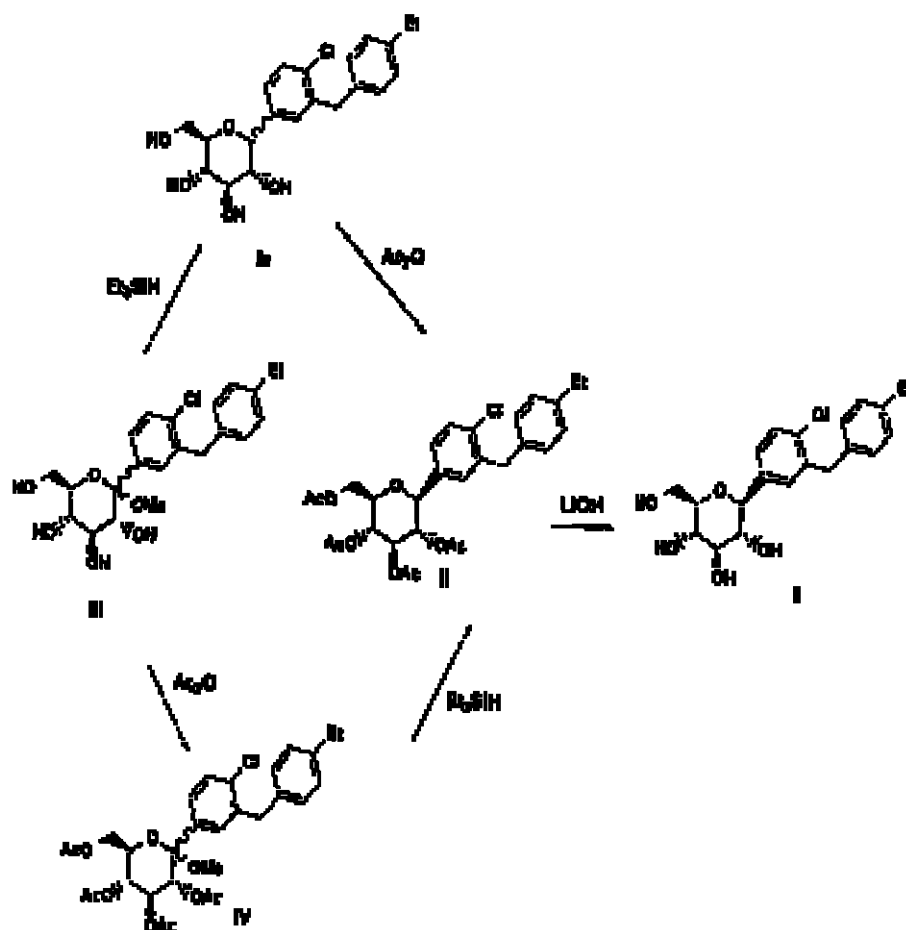
Las referencias se incorporan en la presente como
10 referencia

Una administración de un agente terapéutico de la
invención incluye administración de una cantidad
terapéuticamente efectiva del agente de la invención. El
término "cantidad terapéuticamente efectiva" como se usa aquí
15 se refiere a una cantidad de un agente terapéutico para
tratar o prevenir una condición tratable por administración
de una composición de la invención. Esa cantidad es la
cantidad suficiente para exhibir un efecto terapéutico o
preventivo o de alivio detectable.

20 El efecto pueda incluir, por ejemplo, tratamiento o
prevención de las condiciones enlistadas aquí. La cantidad
efectiva precisa para un sujeto dependerá de la talla y salud
del sujeto, la naturaleza y extensión de la condición que se
trata, recomendaciones del médico que trata, y los
25 terapéuticos o combinación de terapéuticos seleccionados para

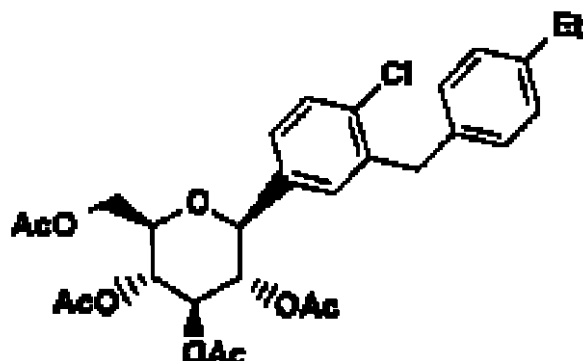
la administración Así pues, no es útil especificar una cantidad efectiva exacta por adelantado

El compuesto de la fórmula I de la invención se puede preparar como se muestra en el siguiente Esquema de reacción 1 y la descripción de este, además de los procedimientos de la literatura publicados relevantes que se pueden usar fácilmente por un experto en la técnica, sin experimentación indebida, para preparar los compuestos descritos y reivindicados aquí Los reactivos y procedimientos ejemplares para estas reacciones aparecen de aquí en adelante en el Ejemplo de trabajo



El compuesto de fórmula I puede prepararse como se
mostró en el esquema de reacción 1 por tratamiento del
compue:

5

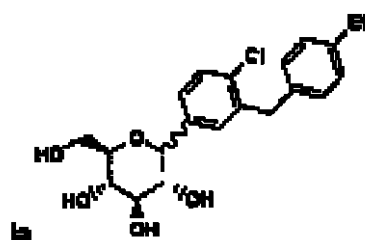


10

II

con una base tal como LiOH o NaOH en un solvente tal como una
mezcla 1 2 3 de H₂O/THF/MeOH o MeOH acuoso o EtOH acuoso

El compuesto de la fórmula II proporciona un medio
15 conveniente para purificar el compuesto crudo de la fórmula
la cual se obtiene como una mezcla de anómeros alfa y beta
El compuesto de la fórmula II puede prepararse por
tratamiento del compuesto de la fórmula Ia con Ac₂O en un
solvente tal como CH₂Cl₂ que contiene piridina y un
20 catalizador tal como dimetilaminopiridina (DMAP)

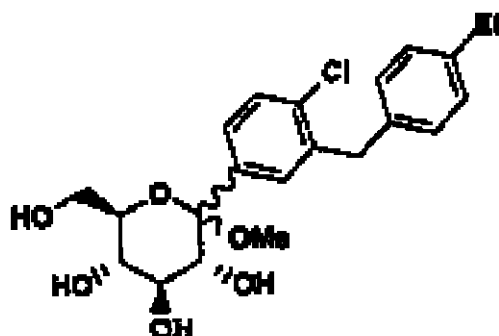


25

81

El compuesto de la fórmula la puede prepararse por la reducción de un compuesto de la fórmula III con un agente reductor tal como Et_3SiH en un solvente tal como 1:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeCN}$ a -10° en la presencia de un catalizador de ácido Lewis tal como $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$

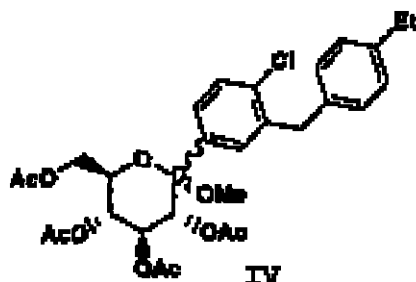
5



III

El compuesto de la fórmula II puede alternativamente prepararse a partir del compuesto de la fórmula III al acetilar primero el compuesto de la fórmula III con Ac_2O en un solvente tal como tolueno o CH_2Cl_2 que contiene una base tal como una base de Hunig o Et_3N y un catalizador tal como DMAP para generar el compuesto de la fórmula IV

10



IV

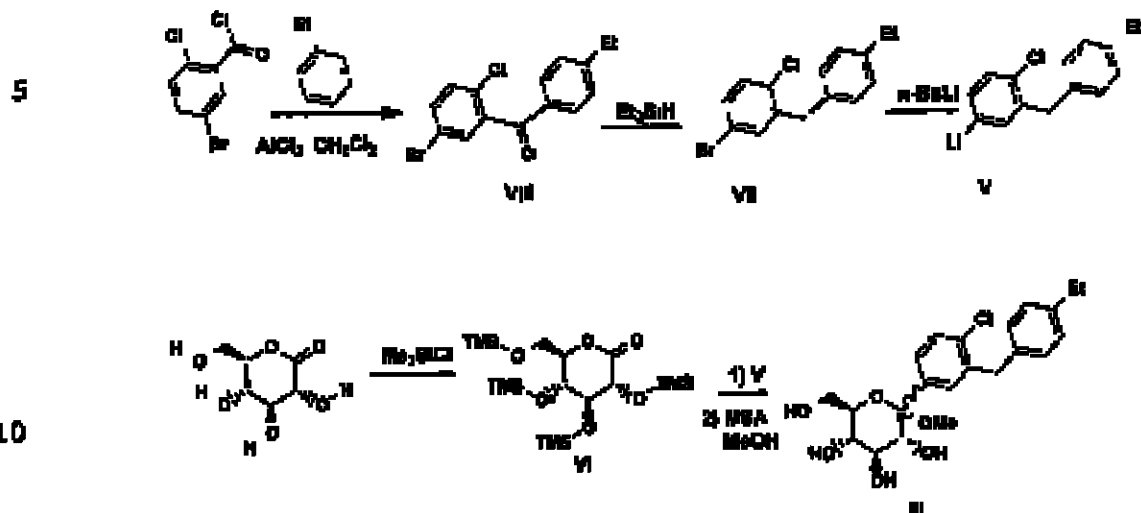
20

La conversión subsecuente del compuesto de la fórmula IV al compuesto de la fórmula II puede obtenerse por el tratamiento a 20° del tratamiento con un agente reductor tal como Et_3SiH en un solvente tal como MeCN que contiene 1

25

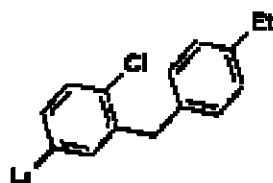
equivalente de H_2O y un catalizador de ácido Lewis tal como BF_3 , Et_2O

Esquema de reacción 2

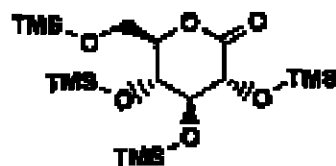


El compuesto de la fórmula III se preparó, como se muestra en el esquema de reacción 2 de arriba, por la adición de una solución de THF fría de un aril litio de la fórmula V a una gluconolactona persililada de la fórmula VI en un solvente tal como tolueno a -75° . Posteriormente, una solución de metanol de un ácido prótico tal como ácido metansulfónico (MSA) se agregó después de 30 minutos y la solución se agitó a 20° hasta que la transformación del intermediario de lactol al III se completó

V



VI

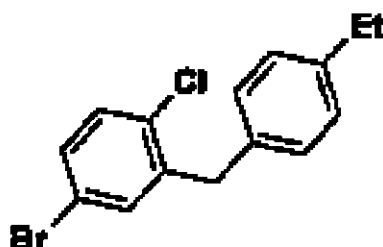


25 El compuesto de la fórmula VI puede prepararse por el

tratamiento de la D-gluconolactona comercialmente disponible con un agente sililante tal como cloruro de trimetilsililo en un solvente, tal como THF, que contiene una base tal como N-metilmorfolina

5 El compuesto de la fórmula V puede prepararse por el tratamiento del compuesto de la fórmula VII con un alquil litio, tal como n-BuLi o t-BuLi, en un solvente tal como THF a -75°

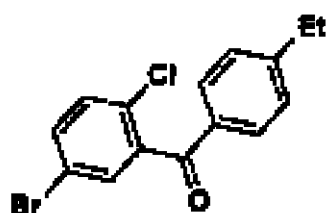
10



VII

15 El compuesto de la fórmula VII puede fácilmente prepararse por el tratamiento del compuesto de la fórmula VIII con un agente reductor tal como Et₃SiH en un solvente tal como TFA a 60° en la presencia de un catalizador de ácido Lewis tal como BF₃, Et₂O ó CF₃SO₃H

20



VIII

25 El compuesto de la fórmula VIII puede prepararse por acilación Friedel-Craft del etilbenceno comercialmente

84

disponible con cloruro de 2-cloro-5-bromobenzoilo en un
solvente, tal como etilbenceno, que contiene un equivalente
de un ácido Lewis, tal como $AlCl_3$ o $AlBr_3$. El cloruro de 2-
cloro-5-bromobenzoilo se preparó fácilmente a partir del
5 ácido 2-cloro-5-bromobenzoico comercialmente disponible por
tratamiento con cloruro de oxalilo en un solvente, tal como
 CH_2Cl_2 , que contiene una cantidad catalítica de DMF

UTILIDAD Y COMBINACIONES

A UTILIDADES

10 El compuesto de la presente invención posee actividad
como un inhibidor de los transportadores de glucosa
dependiente de sodio encontrados en el intestino y riñón de
los mamíferos. Preferiblemente, el compuesto de la invención
es un inhibidor selectivo de actividad SGLT2 renal, y por lo
15 tanto se puede usar en el tratamiento de enfermedades o
trastornos asociados con la actividad SGLT2

En consecuencia, el compuesto de la presente invención
se puede administrar a mamíferos, preferiblemente humanos,
para el tratamiento de una variedad de condiciones y
20 trastornos, que incluyen, pero no se limitan a, tratamiento o
retardo del progreso o comienzo de diabetes (que incluye Tipo
I y Tipo II, tolerancia dañada a la glucosa, resistencia a
insulina, y complicaciones diabéticas, tales como neuropatía,
retinopatía, neuropatía y cataratas), hiperglicemia,
25 hiperinsulinemia, hipercolesterolemia, niveles en sangre

85

elevados de ácidos grasos libres o glicerol, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, obesidad, curación de herida, isquemia de tejido, aterosclerosis e hipertensión. El compuesto de la presente invención también se puede utilizar para aumentar los niveles en sangre de lipoproteína de alta densidad (HDL).

Además, las condiciones, enfermedades, y dolencias referenciadas colectivamente como "Síndrome X" o Síndrome Metabólico como se detalla en Johansson J Clin Endocrinol Metab, 82, 727-34 (1997), se pueden tratar empleando el compuesto de la presente invención.

B. COMBINACIONES

La presente invención incluye dentro de su alcance composiciones farmacéuticas que comprenden, como un ingrediente activo, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I, solo o en combinación con un portador o diluyente farmacéutico. Opcionalmente, el compuesto de la presente invención se puede utilizar como un tratamiento individual, o ser utilizado en combinación con uno o más de otros agentes terapéuticos.

Otros "agentes terapéuticos" apropiados para combinación con el compuesto de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, agentes terapéuticos conocidos útiles en el tratamiento de los trastornos antes mencionados que incluyen: agentes antidiabéticos, agentes antihiperglicémicos; agentes de disminución hipolipidémica/lípidos, agentes antiobesidad,

84
86

agentes antihipertensivos y supresores de apetito

Ejemplos de agentes antidiabéticos apropiados para uso en combinación con el compuesto de la presente invención incluyen biguanidas (por ejemplo, metformina o fenoformina),
5 inhibidores de glucosidasa (por ejemplo, acarbosa o miglitol), insulinas (que incluyen secretagogos de insulina o sirtetizadores de insulina), meglitinidas (por ejemplo, repaglinida), sulfonilureas (por ejemplo, glimepirida, gliburida, gliclazida, cloropropamida y glipizida),
10 combinaciones de biguanina/gliburida (por ejemplo, Glucovance[®]), tiazolidindionas (por ejemplo, troglitazona, rosiglitazona y pioglitazona), agonistas de PPAR-alfa, agonistas de PPAR-gamma, agonistas de PPAR alfa/gamma dual, inhibidores de fosforilasa de glicógeno, inhibidores de
15 proteína de enlace a ácido graso (aP2), péptido-1 similar a glucagón (GLP-1) u otros agonistas del receptor GLP-1, e inhibidores de peptidasa de dipeptidilo IV (PDD4)

Se cree que el uso del compuesto de la fórmula I en combinación con por lo menos uno o más de otros agentes
20 antidiabéticos provee resultados antihiperglicémicos mayores que aquellos posibles de cada uno de estos medicamentos solos y mayores que los efectos antihiperglicémicos aditivos producidos por estos medicamentos

Otras tiazolidindionas apropiadas incluyen MCC-55 de
25 Mitsubishi (descrito en la Patente de EUA No 5,594,015), GL-

87

262570 de Glaxo-Welcome, englitazona (CP-68722, Pfizer) o darglitazona (CP-86325, Pfizer, isaglitazona (MIT/J&J), JTT-501 (JPNT/P&D), L-895645 (Merck), R-119702 (Sankyo/WL), NN-2344 (Dr Reddy/NN), o YM-440 (Yamanouchi)

5 Ejemplos de agonistas PPAR-alfa, agonistas PPAR-gamma, y agonistas duales PPAR-alfa/gamma incluyen muraglitazar, pelaglitazar, AR-HO39242 (Astra/Zeneca), GW-409544 (Glaxo-Wellcome), GW-501516 (Glaxo-Wellcome), KRF297 (Kyorin Merck) además de aquellos descritos por Murakami y colaboradores, "A
10 Novel Insulin Sensitizer Acts As a Coligand for Peroxisome Proliferation - Activated Receptor Alpha (PPAR alpha) and PPAR gamma Effect on PPAR alpha Activation on Abnormal Lipid Metabolism in Liver of Zucker Fatty Rats", Diabetes 47, 1841-1847 (1998), WO 01/21602 y en la Patente de EUA No
15 6,653,314, la descripción de la cual está incorporada aquí por referencia, empleando dosis como se proponen en la ahí, cuyos compuestos designados como preferidos se prefieren para uso aquí

Los inhibidores $\alpha 2$ apropiados incluyen aquellos
20 descritos en la solicitud de E U A Serie No 09/391,053, presentada en Septiembre 7, 1999, y en la solicitud de E U A serie No 09/519,079, presentada en Marzo 6, 2000, empleando dosis como se proponen aquí

Los inhibidores DPP4 apropiados incluyen aquellos
25 descritos en WO99/38501, WO99/46272, WO99/67279 (PROBIODRUG),

NO99/67278 (PROBIODRUG), NO99/61431 (PROBIODRUG), NVP-DPP728A
(1-[[[2-[(5-cianopiridin-2-ilo)amino]etil]amino]acetilo]2-
ciano-(S)-pirrolidina) (Novartis) como se describe por Hughes
y colaboradores, Biochemistry, 38(36), 11597-11603, 1999,
5 TSL-225 (ácido triptofil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-
carboxílico) (descrito por Yanada y colaboradores, Bioorg &
Med Chem Lett 8 (1998) 1537-1540), 2-cianopirrolididas y
4-cianopirrolididas, como se describe por Ashworth y
colaboradores, Bioorg & Med Chem Lett, Vol 6, No 22, pp
10 1163-1166 / 2745-2748 (1996), los compuestos descritos en la
solicitud de Patente de EUA No 10/899641, WO 01/868603 y la
Patente de EUA No 6,395,767, empleando dosificaciones como
se proponen en las referencias anteriores

Otras meglitinidas apropiadas incluyen nateglinida
15 (Novartis) o KAD1229 (PF/Kissei)

Ejemplos de agentes antihiperglicémicos apropiados para
uso en combinación con el compuesto de la presente invención
incluyen péptido similar a glucagon I (GLP-I), tal como amida
GLP-I(1-36), amida GLP-I(7-36), GLP-I(7-37) (como se describe
20 en la Patente de EUA No 5,614,492), además de exenatida
(Amylan/Lilly), LY-315902 (Lilly), MK-0431 (Merck),
liraglutida (NovoNordisk), ZP-10 (Zealand Pharmaceuticals
A/S), CJC-1131 (Conjuchem Inc), y los compuestos descritos en
WO 03/033671

25 Ejemplos de agentes de disminución hipolipidémica/lípido

Handwritten signature 89

apropiados para uso en combinación con el compuesto de la presente invención incluyen uno o más inhibidores MTP, inhibidores de reductasa HMG CoA, inhibidores de escualeno sintetasa, derivados de ácido fibrico, inhibidores de ACAT, 5 inhibidores de lipoxigenasa, inhibidores de absorción de colesterol, inhibidores cotransportadores de Na+/ácido biliar ileal, sobrerreguladores de actividad de receptor LDL, sequestrantes de ácido biliar, proteína de transferencia de éster de colesterol (por ejemplo, inhibidores CETP, tales como CP-529414 (Pfizer) y JTT-705 (Akros Pharma)), agonistas PPAR (como se describieron anteriormente) y/o ácido nicotínico y derivados de este

Los inhibidores MTP que se pueden emplear como se describió anteriormente incluyen aquellos descritos en la 15 Patente de EUA No 5,595,872, la Patente de EUA No 5,739,135, la Patente de EUA No 5,712,279, la Patente de EUA No 5,760,246, la Patente de EUA No 5,827,875, la Patente de EUA No 5,885,983 y la Patente de EUA No 5,962,440

Los inhibidores de reductasa CoA HMG que se pueden 20 emplear en combinación con uno o más compuestos de la fórmula I incluyen mevastatina y compuestos relacionados, como se describe en la Patente de EUA No 3,983,140, lovastatina (mevinolina) y compuestos relacionados, como se describe en la Patente de EUA No 4,231,938, pravastatina y compuestos 25 relacionados, como se describe en la Patente de EUA No

117 90

4,343,227, simvastatina y compuestos relacionados, como se describe en las Patentes de EUA Nos 4,448,784 y 4,450,171. Otros inhibidores de reductasa HMG CoA los cuales se pueden emplear aquí incluyen, pero no se limitan a, fluvastatina, 5 descrito en la Patente de EUA No 5,354,772, cerivastatina, como se describe en las Patentes de EUA Nos 5,006,530 y 5,177,080, atorvastatina, como se describe en las Patentes de EUA Nos 4,681,893, 5,273,995, 5,385,929 y 5,686,104, atavastatina (Nissan/Sankyo nisvastatin (NK-104)), como se 10 describe en la Patente de EUA No 5,011,930, visastatina (Shionogi-Astra/Zeneca (XD-4522)), como se describe en la Patente de EUA No 5,260,440, y compuestos de estatina relacionados descritos en la Patente de EUA No 5,753,675, análogos de pirazol de derivados de mevalonolactona, como se 15 describe en la Patente de EUA No 4,613,610, análogos de indeno de derivados de mevalonolactona, como se describen en la solicitud de PCT WO 86/03488, 6-[-2(pirrol-1-il sustituido)-alquil]piran-2-onas y derivados de estas, como se describe en la Patente de EUA No 4,647,576, dicloroacetato 20 de SC-45355 (un derivado de ácido pentanedióico 3-sustituido) de Searle, análogos de imidazol de mevalonolactona, como se describe en la solicitud de PCT WO 86/07054, derivados de ácido 3-carboxi-2-hidroxi-propano-fosfónico, como se describe en la Patente de Francia No 2,596,393, derivados de pirrolo, 25 furano y tiofeno 2,3-disustituidos, como se describe en la

~~OK~~ 91

Solicitud de Patente Europea No 0221025, análogos de naftilo de mevalonolactona, como se describe en la Patente de EUA No 4,686,237, octahidronaftalenos, tales como se describen en la Patente de EUA No 4,499,289, análogos de ceto de mevinolina
5 (lovastatina), como se describe en la Solicitud de Patente Europea No 0142146 A2, y derivados de quinolina y piridina, como se describe en la Patente de EUA No 5,506,219 y 5,691,322

Agentes hipolipidémicos preferidos son pravastatina,
10 lovastatina, simvastatina, atorvastatina, fluvastatina, cerivastatina, atavastatina y ZD-4522

Además, los compuestos de ácido fosfinico útiles en inhibición de reductasa CoA HMG, tales como aquellos descritos en GB 2205837, son útiles para el uso en
15 combinación con el compuesto de la presente invención

Los inhibidores de sintetasa escualeno apropiados para el uso aquí incluyen, pero no se limitan a, α -fosfono-sulfonatos descritos en la Patente de EUA No 5,712,396, aquellos descritos por Biller y colaboradores, J Med Chem ,
20 1988, Vol 31, No 10, pp 1869-1871, incluyendo fosfonatos(fosfinil-metil) de isoprenoide, además de otros inhibidores de escualeno sintetasa conocidos, por ejemplo, como se describe en la Patente de EUA No 4,871,721 y 4,924,024 y en Biller, S A , Neuenschwander, K , Ponpipom, M
25 M , y Poulter, C D , Current Pharmaceutical Design, 2, 1-40

92

(1996)

Además, otros inhibidores de escualeno sintetasa apropiados para uso aquí incluyen los pirofosfatos terpenoides descritos por P Ortiz de Montillano y colaboradores, J Med Chem , 1977, 20, 243-249, el análogo de difosfato de farnesilo A y los análogos de pirofosfato presqualeno (PSQ-PP) como se describe por Corey y Volante, J Am Chem Soc , 1976, 98, 1291-1293, fosfinilfosfonatos reportados por McClard, R W y colaboradores, J A C S , 1987, 109, 5544 y ciclopropanos reportados por Capson, T L , disertación de doctorado, Junio, 1987, Dept Med Chem U de Utah, Resumen, Tabla de Contenidos, pags 16, 17, 40-43, 48-51, Resumen

Los derivados de ácido fibrico que se pueden emplear en combinación con el compuesto de la fórmula I incluyen fenofibrato, gemfibrozil, clofibrato, benza fibrato, ciprofibrato, clonofibrato y lo similar, probucol, y compuestos relacionados, como se describe en la Patente de EUA No 3,674,836, siendo los preferidos probucol y gemfibrozilo, secuestrantes de ácido biliar, tales como colestiramina, colestipol y DEAE-Sephadex (Secholex®, Policexide[®]), además de lipostabil (Rhone-Poulenc), Eisai E-5050 (un derivado de etanolamina de N-sustituído), imanixil (HOE-402), tetrahidrolipstatin (THL), istigmastanilfosforilcolina (SPC, Roche), aminociclodextrina

(Tanabe Seiyoku), Ajinomoto AJ-814 (derivado de azuleno),
melinamida (Sumitomo), Sandoz 58-035, American Cyanamid CL-
277,082 y CL-283,546 (derivados de urea disustituidos) ácido
nicotínico, acipimox, acifran, neomicin, ácido p-
5 aminosalicílico, aspirina, derivados de
poli(dialilmetilamina), tales como los descritos en la
Patente de EUA No 4,759,923, poli(cloruro de
dialildimetilamonio) de amina cuaternaria e ionenos, tales
como se describen en la Patente de EUA No 4,027,009, y otr s
10 agentes de disminución de colesterol en suero conocidos

El inhibidor ACAT el cual se puede emplear en
combinación con el compuesto de la fórmula I incluye aquellos
descritos en Drug of the Future 24, 9-15 (1999), (Avasimibe);
"The ACAT inhibitor, CI-1011 is effective in the prevention
15 and regression of aortic fatty streak area in hamsters",
Nicolosi y colaboradores, Atherosclerosis (Shannon, Irel)
(1998), 137(1), 77-85, "The pharmacological profile of FCE
27677 a novel ACAT inhibitor with potent hypolipidemic
activity mediated by selective suppression of the hepatic
20 secretion of ApoB100-containing lipoprotein", Ghiselli,
Giancarlo, Cardiovasc Drug Rev (1998), 16(1), 16-30, "RP
73163 a bioavailable alkylsulfinyl-diphenylimidazole ACAT
inhibitor", Smith, C, y colaboradores, Bioorg Med Chem
Lett (1996), 6(1), 47-50, "ACAT inhibitors physiologic
25 mechanisms for hypolipidemic and anti-atherosclerotic

AT 94

activities in experimental animals", Krause y colaboradores,
Editor(es) Ruffolo, Robert R , Jr , Hollinger, Manfred A ,
Inflammation Mediators Pathways (1995), 173-98, Publisher
CRC, Boca Ratón, Fla , "ACAT inhibitors potential anti-
5 atherosclerotic agents", Sliskovic y colaboradores, Curr
Med Chem 1994), 1(3), 204-25, "Inhibitors of acyl-
CoA cholesterol O-acyl transferase (ACAT) as
hypocholesterolemic agents 6 The first water-soluble ACAT
inhibitor with lipid-regulating activity Inhibitors of acyl-
10 CoA cholesterol acyltransferase (ACAT) 7 Development of a
series of substituted N-phenyl-N'-[(1-
phenylcyclopentyl)methyl]ureas with enhanced
hypocholesterolemic activity", Stout y colaboradores,
Chemtracts Org Chem (1995), 8(6), 359-62 ó TS-962 (Taisho
15 Pharmaceutical Co Ltd)

El agente hipolipídémico puede ser un sobrerregulador de
la actividad del receptor LD2, tal como MD-700 (Taisho
Pharmaceutical Co Ltd) y LY295427 (Eli Lilly)

Ejemplos de inhibidor de absorción de colesterol
20 apropiados para uso en combinación con el compuesto de la
invención incluyen SCH48461 (Schering-Plough), además de
aquellos descritos en Atherosclerosis 115, 45-63 (1995) y J
Med Chem 41, 973 (1998)

Ejemplos de inhibidores cotransportadores de Na+/ácido
25 biliar ileal apropiados para uso en combinación con el

~~018~~ 25

compuesto de la invención incluyen compuestos como los descritos en Drugs of the Future, 24, 425-430 (1999)

Los inhibidores de lipoxigenasa los cuales se pueden emplear en combinación con el compuesto de fórmula I incluyen

5 inhibidores de 15-lipoxigenasa (15-LO), tales como derivados de benzimidazol, como se describen en WO 97/12615, inhibidores 15-LO, como se describen en WO 97/12613, isotiazolonas, como se describen en WO 96/38144, e inhibidores 15-LO, como se describen por Sendobry y

10 colaboradores, "Attenuation of diet-induced atherosclerosis in rabbits with a highly selective 15-lipoxygenase inhibitor lacking significant antioxidant properties", Brit J Pharmacology (1997) 120, 1199-1206, y Cornicelli y colaboradores, "15-Lipoxygenase and its Inhibition A Novel

15 Therapeutic Target for Vascular Disease", Current Pharmaceutical Design, 1999, 5, 11-20

Ejemplos de agentes antihipertensivos apropiados para uso en combinación con el compuesto de la presente invención incluyen bloqueadores adrenérgicos beta, bloqueadores de

20 canal de calcio (tipo L y tipo T, por ejemplo, diltiazem, verapamil, nifedipina, amlodipino y mibefradil), diuréticos (por ejemplo, clorotiazida, hidroclorotiazida, flumetiazida, hidroglumetizida, bendroflumetiazida, metilclorotiazida, triclorometiazida, politiazida, benztiazida, tricrinafen de

25 ácido etacrínico, clortalidona, furosema, musolimina,

DAV

96

bumetanida, triamtreno, amilorida, espironolactona),
inhibidores de renina, inhibidores de ACE (por ejemplo,
captopril, zofenopril, fosinopril, enalapril, caranopril,
cilazopril, delapril, pentopril, quinapril, ramipril,
5 lisinopril), antagonistas de receptor AT-1 (por ejemplo,
losartan, irbesartan, valsartan), antagonistas de receptor ET
(por ejemplo, sitaxsentan, atrisentan y compuestos descritos
en las Patentes de EUA Nos 5,612,359 y 6,043,265),
Antagonistas de ET/AII dual (por ejemplo, los compuestos
10 descritos en WO 00/01389), inhibidores de endopeptidasa
neutral (NEP), inhibidores de vasopeptidasa (inhibidores de
NEP-ACE dual) (por ejemplo, omapatrilat y gemopatrilat), y
nitratos

Ejemplos de agentes antiobesidad apropiados para uso en
15 combinación con el compuesto de la presente invención
incluyen un agonista adrenérgico beta 3, un inhibidor de
lipasa, un inhibidor de reabsorción de serotonina (y
dopamina), un fármaco beta receptor de tiroides, agonistas
5HT2C, (tal como Arena APD-356), antagonistas MCHR1 tales
20 como Synaptic SNAP-7941 y Takeda T-226926, agonistas de
receptor de melanocortina (MC4R), antagonistas de receptor de
hormona de concentración de melanina (MCHR) (tal como
Synaptic SNAP-7941 y Takeda T-226926), moduladores de
receptor de galanina, antagonistas de orexina, agonistas de
25 CCK, antagonistas de NPY1 ó NPY5, moduladores de NPY2 y NPY4,

150

92

agonistas de factor de liberación de corticotropina, moduladores del receptor 3 de histamina (H3), inhibidores 11-beta-HSD-1, moduladores de receptor de adinopectina, inhibidores de reabsorción de monoamina o agentes de liberación, un factor neurotrófico ciliar (CNTF, tal como AXOKINE® por Regeneron), BDNF (factor neurotrófico derivado de cerebro), moduladores de leptina y de receptor de leptina, antagonistas de receptor canabinoide 1 (tal como SR-141716 (Sanofi) o SLV-319 (Solvay)), y/o un agente anoréxico

10 Los agonistas adrenérgicos beta 3 los cuales se pueden emplear opcionalmente en combinación con el compuesto de la presente invención incluyen AJ9677 (Takeda/Dainippon), L750355 (Merck), o CP331648 (Pfizer), u otros agonistas beta 3 conocidos, como se describe en la Patente de EUA No
15 5,541,204, 5 770,615, 5,491,134, 5,776,983 y 5,488,064

Ejemplos de inhibidores de lipasa los cuales se pueden emplear opcionalmente en combinación con el compuesto de la presente invención incluyen orlistat o ATL-962 (Alizima)

El inhibidor de reabsorción de serotonina (y dopoamina) (o agonistas de receptor de serotonina) el cual se puede emplear opcionalmente en combinación con un compuesto de la presente invención puede ser BVT-933 (Biovitrum), sibutramina, topiramate (Johnson & Jonson) o axokina (Regeneron)

25 Ejemplos de compuestos beta receptor de tiroides 1 s

407 98

cuales se pueden emplear opcionalmente en combinación con el compuesto de la presente invención incluyen ligandos de receptor de tiroideas, tales como aquellos descritos en WO 97/21993 (U Cal SF), WO 99/00353 (KaroBio) y GB 98/284425
5 (KaroBio)

Los inhibidores de reabsorción de monoamina los cuales se pueden emplear opcionalmente en combinación con el compuesto de la presente invención incluyen fenfluramina, dexfenfluramina, fluvoxamina, fluoxetina, paroxetina,
10 sertralina, clorfentermina, cloforex, clortermina, picilorex, sibutramina, dexanfetamina, fentermina, fenilpropanolamina o mazindol

El agente anoréxico el cual se puede emplear opcionalmente en combinación con el compuesto de la presente
15 invención incluye topiramato (Jonson & Jonson), dexanfetamina, fentermina, fenilpropanolamina o mazindol

Las patentes y solicitudes de patente antes mencionadas se incorporan aquí por referencia

Los otros agentes terapéuticos anteriores, cuando se
20 emplean en combinación con el compuesto de la presente invención se puede usar, por ejemplo, en aquellas cantidades indicadas en el Physician's Desk Reference, como en las patentes propuestas anteriormente o como se determinó de otra manera por un experto ordinario en la técnica

25 Cuando el compuesto de la invención se utiliza en

~~10~~ 99

combinación con uno más de otros agentes terapéuticos, ya sea concurrente o secuencialmente, se prefieren las siguientes relaciones de combinación e intervalos de dosificación

- 5 Cuando el otro agente antidiabético es una biguanida, el compuesto de la fórmula I se empleará en una relación peso a biguanida dentro del intervalo desde alrededor de 0.01:1 hasta alrededor de 100:1, preferiblemente desde alrededor de 0.1:1 hasta alrededor de 5:1
- 10 El compuesto de la fórmula I se empleará en una relación peso para el inhibidor de glucosidasa dentro del intervalo desde alrededor de 0.01:1 hasta alrededor de 100:1, preferiblemente desde alrededor de 0.5:1 hasta alrededor de 50:1
- 15 El compuesto de la fórmula I se empleará en una relación peso a la urea de sulfonilo en el intervalo desde alrededor de 0.01:1 hasta alrededor de 100:1, preferiblemente desde alrededor de 0.2:1 hasta alrededor de 10:1
- 20 El compuesto de fórmula I se empleará en una relación peso a la tiazolidinediona en una cantidad dentro del intervalo desde alrededor de 0.01:1 hasta alrededor de 100:1, preferiblemente desde alrededor de 0.2:1 hasta alrededor de 10:1
- 25 Donde está presente, el agente antidiabético tiazolidinediona se puede emplear en cantidades dentro del

157 100

intervalo desde alrededor de 0.01 hasta alrededor de 200 mg/día el cual se puede administrar en dosis únicas o divididas una o cuatro veces al día

Opcionalmente, la urea de sulfonilo y la tiazolidinediona se pueden incorporar en una tableta única con el compuesto de la fórmula I en cantidades de menos que alrededor de 150 mg

Donde está presente la metformina o sales de ésta se puede emplear en cantidades dentro del intervalo desde alrededor de 500 hasta alrededor de 2000 mg por día la cual se puede administrar en dosis única o divididas una o cuatro veces diariamente

Cuando están presentes los péptidos GLP-I se pueden administrar en formulaciones bucales orales, por administración nasal o parenteralmente como se describe en las Patentes de EUA Nos 5,346,701 (TheraTech), 5,614,492 y 5,631,224 las cuales están incorporadas aquí por referencia

El inhibidor SGLT2 de fórmula I se puede emplear en una relación peso a la meglitinida, agonista PPAR-gamma, agonista dual PPAR-alfa/gamma, inhibidor α 2 o inhibidor DPP4 dentro del intervalo desde alrededor de 0.01 hasta alrededor de 100, preferiblemente desde alrededor de 0.1 hasta alrededor de 10

El compuesto de la fórmula I de la invención se empleará generalmente en una relación peso para el agente

101 101

hipolipidémico (estando presente), dentro del intervalo desde alrededor de 500 1 hasta alrededor de 1 500, preferiblemente desde alrededor de 100 1 hasta alrededor de 1 100

Para administración oral, un resultado satisfactorio se
5 puede obtener empleando el inhibidor MTP en una cantidad dentro del intervalo de desde alrededor de 0 01 mg/kg hasta alrededor de 500 mg y preferiblemente desde alrededor de 0 1 mg hasta alrededor de 100 mg, una o cuatro veces diariamente

Una forma de dosis oral preferida, tal como tabletas o
10 cápsulas, contendrán el inhibidor MTP en una cantidad desde alrededor de 1 hasta alrededor de 500 mg, preferiblemente desde alrededor de 2 hasta alrededor de 400 mg, y más preferiblemente desde alrededor de 5 hasta alrededor de 250 mg, una o cuatro veces diariamente

15 Para administración oral, un resultado satisfactorio se puede obtener empleando un inhibidor de reductasa HMG CoA en una cantidad dentro del intervalo de desde alrededor de 1 hasta 2000 mg, y preferiblemente desde alrededor de 4 hasta alrededor de 200 mg

20 Una forma de dosificación oral preferida, tal como tabletas o cápsulas, contendrá inhibidor de reductasa HMG CoA en una cantidad desde alrededor de 0 1 hasta alrededor de 100 mg, preferiblemente desde alrededor de 5 hasta alrededor de 80 mg, y más preferiblemente desde alrededor de 10 hasta
25 alrededor de 40 mg

El inhibidor de escualeno sintetasa se puede emplear en dosis en una cantidad dentro del intervalo de desde alrededor de 10 mg hasta alrededor de 2000 mg y preferiblemente desde alrededor de 25 mg hasta alrededor de 200 mg

5 Una forma de dosificación oral preferida, tal como tabletas o cápsulas, contendrá inhibidor de escualeno sintetasa en una cantidad de desde alrededor de 10 hasta alrededor de 500 mg, preferiblemente desde alrededor de 25 hasta alrededor de 200 mg

10 El compuesto de la fórmula I se puede administrar para cualquiera de los usos descritos aquí por cualquiera de los medios apropiados, por ejemplo, oralmente, tal como en la forma de tabletas, cápsulas, gránulos o polvos, sublingualmente, bucalmente, parenteralmente, tal como por
15 inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular, o intrasternal o técnicas de infusión (por ejemplo, como soluciones o suspensiones acuosas o no acuosas inyectables estériles), nasalmente, que incluye administración a las membranas nasales, tales como por rocío de inhalación,
20 externamente, tal como en la forma de una crema o ungüento, o rectalmente tal como en la forma de supositorios; en formulaciones de unidad de dosis que contienen vehículos o diluentes farmacéuticamente aceptables no tóxicos

Al llevar un método preferido de la invención para
25 tratamiento de cualquiera de las enfermedades descritas aquí,

~~103~~ 103

tales como diabetes y trastornos relacionados, se empleará una composición farmacéutica que contenga uno o más del compuesto de la fórmula I, con o sin otros agentes antidiabéticos y/o agentes antihiperlipidémicos y/u otro tipo de agentes terapéuticos en asociación con un vehículo o diluyente farmacéutico. La composición farmacéutica se puede formular empleando vehículos o diluentes sólidos o líquidos y aditivos farmacéuticos de un tipo apropiado al modo de administración deseada, tal como portadores, excipientes, aglutinantes y lo similar farmacéuticamente aceptables. El compuesto se puede administrar a especies mamíferas que incluyen humanos, monos, perros, etc por una ruta oral, por ejemplo, en la forma de tabletas, cápsulas, perlas, gránulos o polvos, o se pueden administrar por una ruta parenteral en la forma de preparaciones inyectables, o se pueden administrar intranasalmente o en parches transdermales. Las formulaciones sólidas comunes contendrán desde alrededor de 10 hasta alrededor de 500 mg de un compuesto de la fórmula I. La dosis para adultos preferiblemente está entre 10 y 2,000 mg por día, la cual se puede administrar en una dosis única o en la forma de dosis individuales de 1-4 veces por día.

Una preparación inyectable común se puede producir por colocación aséptica de 250 mg de compuesto de la fórmula I en un vial, secado por congelamiento asépticamente y sellado. Para uso, los contenidos del vial se mezclan con 2 mL de

solución salina fisiológica, para producir una preparación inyectable

Se entenderá que el nivel de dosis específico y la frecuencia de dosificación para cualquier sujeto particular se puede variar y dependerá de una variedad de factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y el tiempo de acción del compuesto, la especie, edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del sujeto, el modo y tiempo de administración, velocidad de excreción, combinación del fármaco, y severidad de la condición particular

La actividad del inhibidor SGLT2 del compuesto de la invención se puede determinar por uso de un sistema de ensayo como se propone a continuación

Ensayo para actividad sglt2

La secuencia ARNm para humano SGLT2 (GenBank #M95549) se clona por transcripción inversa y amplificación de ARNm de riñón humano, usando técnicas biológicas moleculares estándar. La secuencia de ADNc se transfectó establemente en células CHO, y los clones se ensayaron para determinar actividad de SGLT2 esencialmente como se describe en Ryan y colaboradores, (1994). La evaluación de inhibición de actividad de SGLT2 en una línea de células seleccionada clonalmente se realizó esencialmente como se describe en Ryan y colaboradores, con las siguientes modificaciones. Las

~~108~~ 105

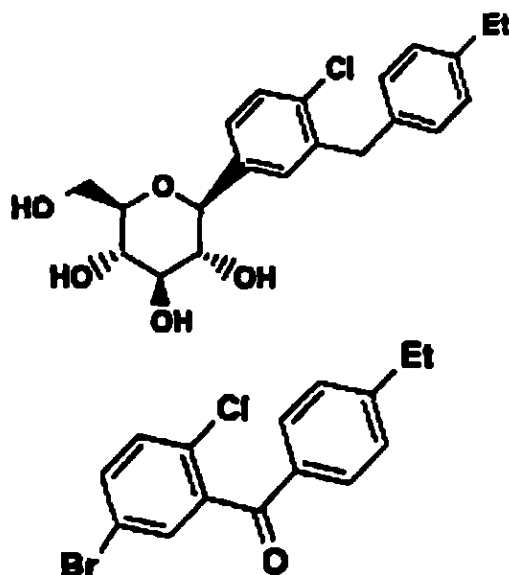
células se colocaron en placas a razón de 10,000 ó 20,000 células por pozo y se cultivaron en medio F-12 de Ham que contiene suero de bovino fetal 10% y 500 µg/ml de geneticina. Las células en aproximadamente 90% de confluencia se evaluaron 2 ó 3 días después de colocarse en placas. Las células se lavaron una vez con solución amortiguadora sin sodio, la cual contiene 10 mM Hepes/Tris, 137 mM de N-metil-D-glucamina, 5.4 mM KCl, 2.8 mM CaCl₂, y 1.2 mM MgSO₄, pH 7.4. Los inhibidores se evaluaron en la presencia de 10 pM de [¹⁴C]AMG (α-metil-D-glucopiranosida) en 8 concentraciones en una incubación de 120 minutos en solución amortiguadora libre de proteína que contiene 10 mM Hepes/Tris, 137 mM de NaCl, 5.4 mM de KCl, 2.8 mM de CaCl₂, y 1.2 mM de MgSO₄, pH 7.4. La curva de respuesta se ajustó a un modelo de cuatro parámetros empírico para determinar la concentración de inhibidor en respuesta máxima media, reportada como el IC₅₀. Se realizaron tres réplicas por determinación. Los ensayos se apagaron por lavado de 3 veces en solución salina (PBS) amortiguada de fosfato 1x enfriada con hielo que contiene 0.5 mM de plorizin, y las células se lisaron luego en 50 µl 0.1% de NaOH. Después de la adición de 200 µl de fluido de escintilación MicroScint-40, las células se dejaron para agitación por 1 hora, y luego el [¹⁴C]AMG se cuantificó en un contador de escintilación TopCount. Los ensayos de control en la ausencia de inhibidor se realizaron con y sin NaCl y se

generó una curva de respuesta de dosis para florizina en todos los ensayos como un control positivo

Ryan MJ, Jonson G, Kira J, Fuerstenberg SM, Zager RA y Torok-Storb B 1994 HK-2 an immortalized proximal tubule epithelial cell line from normal adult human kidney Kidney International 45 48-57

El siguiente Ejemplo de trabajo sirve para ilustrar mejor, pero no limita, las modalidades de la presente invención

Ejemplo 1



A 5-Bromo-2-cloro-4'-etilbenzofenona

A un matraz de fondo redondo de 2L que contiene una suspensión agitada magnética de ácido 5-bromo-2-clorobenzoico comercial (410 g, 1.74 mol) en 700 mL de CH_2Cl_2 se agregó cloruro de oxalilo (235 g, 1.85 mol) seguido por 1.5 mL de

AD

107

DMP Para atrapar el HCl resultante, el matraz se acopló con tubería para que el gas se descargara arriba de la superficie de una solución de KOH acuosa agitada. Cuando la evolución vigorosa del gas cesó después de 2 horas, la reacción homogénea se agitó durante la noche previo al removido de los volátiles bajo vacío usando un evaporador rotatorio. El aceite resultante se solidificó durante la evacuación subsecuente.

Después de disolver el cloruro de 5-bromo-2-clorobenzoilo crudo en 530 ml de etilbenceno, la solución amarilla se enfrió a -3°C previo a agregar AlCl_3 (257 g, 1.93 mol) en porciones de 30 g durante 60 minutos a medida que la temperatura no se excedió de 10°C . Las cantidades abundantes del gas HCl las cuales comienzan a desarrollarse después de que se había agregado 60% del AlCl_3 , se atraparon por pasar el gas sobre una solución de NaOH concentrada agitada. Si la reacción se concentrara más, un agitador magnético podría no mantener la agitación durante el término de la adición de AlCl_3 . Después de agitarse durante 1 hr cuando el baño se calentó a -15°C , el baño se removió. Después de 4 hr a 20°C , el jarabe espeso se vació sobre hielo (1.5 kg). Posteriormente, una vez agitada la suspensión se enfrió, se agregó H_2O (1L) previo a empezar a extraer 4x con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron 2x con HCl 1N, 3x con KOH 1M, y 2x con salmuera previo al secado sobre Na_2SO_4 .

Los volátiles se removieron usando primero un evaporador rotario y luego por calentarse a -60°C a 1 Torr. El análisis ^1H RMN del aceite oscuro resultante reveló que el residuo era una mezcla 1/14 de isómeros orto/para. La disolución en hexano y seguido por la filtración a través de una almohadilla de gel de sílice removió más del color. La concentración del eluyente proporcionó 560 g (99%) de una mezcla 14/1 de 5-bromo-2-cloro-4'-etilbenzofenona/5-bromo-2-cloro-2'-etilbenzofenona.

10 Tiempo de reacción CLAR 4-7 min, YMC 95 C-18 4 6x50mm columna, 2.5 mL/min, detección a 220nm, 4 min gradiente 0-100% B retenido 2 min a 100% B. Solvente A 10% MeOH/H₂O + 0.2% H₃PO₄, Solvente B 90% MeOH/H₂O + 0.2% H₃PO₄.

5-Bromo-2-cloro-4'-etilbenzofenona

15 ^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.73 (d, 2H, JAB = 8.2 Hz), 7.54 (dd, 1H, J = 2.2 Hz, J = 8.8 Hz), 7.32 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.295 (d, 2H, JAB = 8.2 Hz), 2.72 (q, 2H, J = 7.7 Hz), 1.27 (t, 3H, J = 7.7 Hz).

20 ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 193.13, 151.33, 140.49, 133.8, 133.52, 131.6, 131.44, 130.34, 130.16, 128.28, 120.44, 29.04, 15.02.

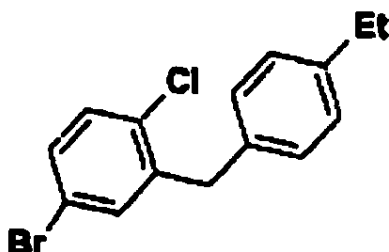
5-Bromo-2-cloro-2'-etilbenzofenona (señales distintas)

25 ^1H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 2.64 (q, 2H, J = 7.7 Hz), 1.23 (t, 3H, J = 7.7 Hz).

112 109

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 28.9, 15.5

5



B 5-Bromo-2-cloro-4'-etilbifenilmetano

A una solución agitada de Et_3SiH (400 g, 3.45 mol) y 5-bromo-2-cloro-4'-etilbifenilmetano (534 g, 1.65 mol) que
 10 contenía
 -7% de la cetona isomérica en 300 mL de TFA a 30°C se agregó $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ (1.5 g, 0.01 mol). Minutos después la temperatura se incrementó causando que la solución hiciera reflujo violentamente. Precaución por que esta exotermia moderada
 15 requiere enfriamiento con un baño de hielo externo. Después de 1 hr, la CLAR reveló que la reacción estaba 90% completa. Después de la adición de un Et_3SiH (20 g) adicional y calentamiento durante la noche a 70°C, la reacción fue >95% completa por el análisis CLAR. Durante el enfriamiento, los
 20 volátiles se removieron por destilación de bulbo a bulbo a presión reducida. El 1L resultante del aceite gris ligero se vació en 1 L de H_2O . La mezcla se extrajo 3x con hexano, las capas orgánicas combinadas se lavaron 3x con H_2O , 2x con Na_2CO_3 acuoso y 2x con salmuera antes de secarse sobre Na_2SO_4 .
 25 Después de la concentración se usó un evaporador rotatorio,

213 110

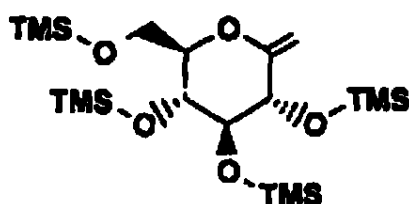
permaneciendo -1L del aceite ámbar ligero transparente Este material además se concentró, el $(Et_3Si)_2O$ (450 mL) se removió por destilación a 0.6 Torr. Una vez que la temperatura del domo de destilación alcanzó 75°C, el recipiente se permitió enfriar. El análisis 1H RMN del recipiente reveló que contenía una mezcla - 8:1 de diarilmetano a $(Et_3Si)_2O$. La cristalización de esta mezcla se logró al vaciar el producto en agitación vigorosa a 10°C, 85% de EtOH/H₂O (1.2L). Después de agitarse durante varias horas, los cristales se colectaron por filtración, se lavaron con 1.1 EtOH/H₂O frío y se secaron bajo vacío. El 5-bromo-2-cloro-4'-etilbifenil-metano (500 g), se obtuvo como un sólido de baja fusión que contiene -1% $(Et_3Si)_2O$, se usó sin purificación adicional.

15 Tiempo de retención CLAR 5.3 min, YMC S5 C-18 4 6x50mm columna, 2.5 mL/min, detección a 220nm, 4 min gradiente 0-100% B retenido 2 min a 100% B. Solvente A 10% MeOH/H₂O + 0.2% H₃PO₄, Solvente B 90% MeOH/H₂O + 0.2% H₃PO₄.

20 1H RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 7.27-7.23 (m, 3H), 7.14 (d, 2H, JAB = 7.7 Hz), 7.09 (d, 2H, JAB = 7.7 Hz), 2.63 (q, 2H, J = 7.7 Hz), 1.23 (t, 3H, J = 7.7 Hz).

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 142.46, 141.08, 135.68, 133.64, 133.13, 130.85, 130.55, 128.83, 128.1, 120.0, 38.62, 28.43, 15.51.

7/11



5

C 2,3,4,6-tetra-O-Trimethylsilyl-D-glucolactona

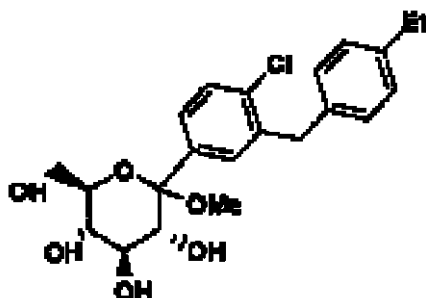
A una solución agitada a -5°C de gluconolactona (239g, 1.34 mol) y N-metilmorfolina (1180 mL, 10.73 mol) en 2.4L de THF bajo Ar se agregó cloruro de
10 trimethylsilylo (1022 mL, 8.05 mol) por medio de un embudo de goteo a una relación tal que la temperatura no excedió de 5°C. Después de 1 hr la reacción agitada se calentó a 35°C durante 5 hr con lo cual esto se permitió enfriar a 20°C como la reacción
15 agitada durante la noche. Después de la dilución con 3.6L de tolueno, la mezcla se enfrió a 0-5°C previo a agregar cuidadosamente 7L de H₂O a una proporción tal que la temperatura no excedió 10°C. Se observa que resulta una exotermia severa durante la adición de la
20 primera porción de H₂O. Después de mezclar, las fases se permitieron separarse y luego se dividieron. La fase orgánica se lavó con NaH₂PO₄ acuoso (2L), H₂ (1L), y salmuera (1L). La capa orgánica luego se concentró bajo vacío usando un evaporador rotatorio,
25 el aceite amarillo ligero resultante se tomó dos

~~111~~ 112

veces hasta 250 mL de tolueno y se reconcentró para proporcionar 616g

D

3



- 10 A una solución agitada a -78° de 5-bromo-2-cloro-4'-
etildifenilmetano de la Parte B (88 g, 0.28 mol) en 450 mL de
1:2 THF/tolueno seco bajo Ar se agregó lentamente 2.5 M de n-
BuLi (136 mL, 0.34 mol) en hexano a una proporción que
mantiene la temperatura debajo de -55° . Después de agitarse
15 durante 10 minutos siguiendo la adición, esta solución se
transfirió por medio de una cánula a una solución agitada a -78°
de la parte C, 2,3,4,6-tetra-O-trimethyl-1-D-
glucolactona (153 g, 0.33 mol) en tolueno (350 mL) a una
proporción que mantiene la reacción debajo de -55° . La
20 solución se agitó durante 30 min a -78° previo a apagarse por
la adición de 400 mL de MeOH que contiene ácido
metansulfónico (28 mL, 0.45 mol). La reacción se agitó
durante la noche durante 18 hr a 20°C . La reacción se agitó
durante la noche durante 18 hr a 20°C . El análisis CLAR
25 reveló un pico nuevo el cual por CL/EM corresponde a la masa

~~HP~~ 13

del O-metilglucósido esperado. La reacción una vez completada, se apagó por la adición de NaHCO_3 (42 g, 0.5 mol) en 200 mL de H_2O . Si el pH no fuera débilmente básico, se agregaría más NaHCO_3 previo a la dilución 2 veces con H_2O y 3 extracciones con EtOAc. Las fracciones EtOAc combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 . Después de la concentración usando un evaporador rotatorio, el aceite (140 g, 90%, puro por análisis CLAR) no se purificó además pero en su lugar se llevó más adelante como una mezcla diastereoméricamente impura.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.37 (m, 1H), 7.23 (m, 2H), 7.02 (m, 4H), 5.14 (m, 1H), 5.06 (m, 1H), 4.07 (m, 1H), 4.03 (d, 1H, $J_{AB} = 15.4$ Hz), 3.97 (d, 1H, $J_{AB} = 15.4$ Hz), 3.80 - 3.70 (m, 4H), 3.60 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.31 (m, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.53 (q, 2H, $J = 7.5$ Hz), 1.14 (t, 3H, $J = 7.5$ Hz).

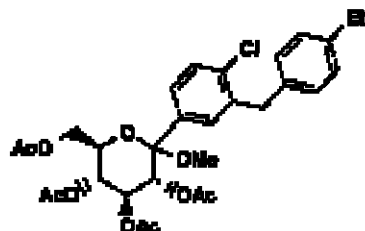
^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 144.4, 140.7, 138.94, 136, 132.51, 131.6, 130.96, 130.6, 130.2, 129.16, 103.36, 77, 74.86, 72.48, 64.27, 51.57, 41.33, 30.75, 17.9.

Tiempo de retención CLAR 4.28 min, 90% puro, YMC C-18 4.6x50mm columna, 2.5 mL/min, detección a 220nm, min gradiente 0-100% B retenido 2 min a 100% B. Solven A: 10% MeOH/ H_2O + 0.2% H_3PO_4 . Solvente B 90% MeOH/ H_2O 0.2% H_3PO_4 .

~~71X~~ 114

CL/BM [M-OMe] + 391, 393, [M+Na] + 445, 447

E



5

Una solución de la parte D de 0-metilglucósido (206 g, 0 49 mol) en THF (1 L) que contiene diisopropiletilamina (465 g, 3 6 mol) y DMAP (0 5 g, 4 1 mmol) se enfrió a 0°C Se agregó lentamente anhídrido acético (326 g, 3 15 mol) a una proporción tal que la temperatura no excedio de 5°C Después de que la solución se calentó gradualmente a 20°C, esto se agitó durante 10 horas por lo cual el análisis tic reveló que se completo la conversión al tetraacetato La reacción se apagó por la adición de EtOAc (1 5 L) y 10% de H₃PO₄ acuoso (1 5 L) Después de la separación de las capas, la fase acuosa se extrajo 2x con EtOAc Las fases orgánicas combinadas se lavaron 1x con salmuera previo a secarse sobre Na₂SO₄ y se concentraron bajo vacío El aceite resultante se disolvió dos veces en 300 mL de Tolueno y se reconcentró para proporcionar un aceite espeso (300g, 95% de pureza CLAR) que se usó sin purificación adicional de la mezcla diastereomérica impura resultante

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7 38 (d, 1-, J = 8 3 Hz) , 7 28

25

~~112~~ 115

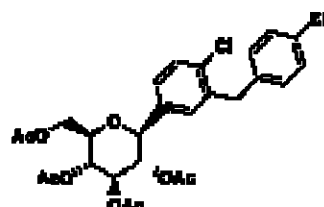
(dd, 1H, J = 8.3 Hz, J = 2.2 Hz), 7.24 (d, 1H, J = 2.2 Hz),
7.11 (d, 2H, JAB = 8.3 Hz), 7.04 (d, 2H, JAB = 8.3 Hz),
5.56 (t, 1H, J = 9.7 Hz), 5.21 (t, 1H, J = 10.1 Hz), 4.93 (t,
1H, J = 10.1 Hz), 4.20 (dd, 1H, J = 12 Hz, J = 2 Hz), 4.12
5 (d, 1H, JAB = 15.4 Hz), 4.02 (m, 1H), 4.018 (d, 1H, JAB =
15.4 Hz), 3.10 (s, 3H), 2.606 (q, 2H, J = 7.7 Hz), 2.097 (s,
3H), 2.05 (s, 3H), 1.94 (s, 3H), 1.72ad (s, 3H), 1.21 (t, 3H,
J=7.7 Hz)

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 170.7, 170.05, 169.47, 168.9,
10 142.2, 138.74, 136.4, 135.1, 134.7, 129.8, 129.4, 128.6,
128.0, 126.0, 100.02, 73.83, 71.33, 68.87, 68.77, 62.11,
49.43, 38.75, 28.4, 22.64, 20.68, 20.58, 20.16, 15.5

Tiempo de retención CLAR 4.81 min, 90% puro, YMC SS C-
18 4 6x50mm columna, 2.5 mL/min, detección a 220nm, 4 min
15 gradiente 0-100% B retenido 2 minutos a 100% B Solvente A
10% MeOH/H₂O + 0.2% H₃PO₄ Solvente B 90% MeOH/H₂O + 0.2%
H₃PO₄

F

20



Una solución agitada del aceite crudo de arriba (301 g,
0.51 mol) en CH₂Cl₂ (500 mL) que contiene un equivalente de
25 H₂O (9 g, 0.5 mol) y Et₃SiH (188 g, 1.62 mol) se enfrió a -

7/14

116

20°C previo a la adición de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (145 g, 1.02 mol). Durante la adición, la temperatura se mantuvo a <0°C. La reacción se agitó subsecuentemente 2 hr a 10°C y 18 hr a 15-20°C antes de comenzar a apagarse por la adición de CH_2Cl_2 (500 mL) y H_2O (500 mL). Después de la separación de las capas, la fase acuosa se extrajo una vez con CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas combinadas se lavaron 1x con NaHCO_3 acuoso y salmuera previo al secado sobre Na_2SO_4 . Después del removido del Na_2SO_4 por filtración Ac_2O (6.4 g, 65 mmol), se agregaron diisopropyletilamina (9.5 g, 74 mmol) y DMAP (100 mg, 0.8 mmol). La solución se agitó a 20°C durante 18 hr para asegurar que cualquier hidrólisis de glucósido que se hidroliza durante la reducción y preparación se reacetiló. El aceite, que se obtiene después de la concentración bajo vacío, se cristalizó durante la adición de EtOH. Después de la filtración, la pureza de este material por CLAR fue de 98%, la recristalización de EtOH proporcionó el beta-C-glucósido tetraacetilado como un sólido blanco (180 g, 99.8% pureza). La conversión general para los procedimientos D-F fue 61%.

Tiempo de retención CLAR 4.74 min, 100% puro, YMC S5 C-18 4 6x50mm columna, 2.5 mL/min, detección a 220nm, 4 min gradiente 0-100% B retenido 2 min a 100% B. Solvente A. 10% MeOH/ H_2O + 0.2% H_3PO_4 . Solvente B. 90% MeOH/ H_2O + 0.2% H_3PO_4 .

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) 5.735 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz), 7.19

20 17

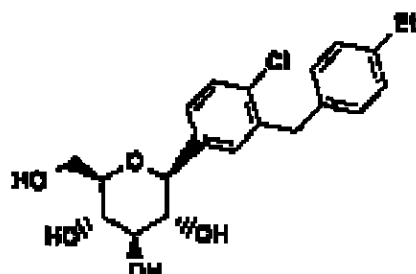
(dd, 1H, $J = 8.2$ Hz, $J = 2.2$ Hz), 7.11 (d, 2H, $JAB = 8.5$ Hz),
7.086 (d, 1H, $J = 2.2$ Hz), 7.06 (d, 2H, $JAB = 8.5$ Hz), 5.28
(t, 1H, $J = 9.7$ Hz), 5.20 (t, 1H, $J = 9.7$ Hz), 5.04 (t, 1H, J
 $= 9.7$ Hz), 4.31 (d, 1H, $J = 9.9$ Hz), 4.26 (dd, 1H, $J = 12$ Hz,
5 $J = 5$ Hz), 4.135 (dd, 1H, $J = 12$ Hz, $J = 5$ Hz), 4.095 (d, 1H,
 $JAB = 7.7$ Hz), 3.995 (d, 1H, $JAB = 7.7$ Hz), 3.79 (m, 1H),
2.605 (q, 2H, $J = 7.7$ Hz) , 2.069 (s, 3H) , 2.04 (s, 3H) ,
1.98 (s, 3H), 1.67 (s, 3H), 1.21 (t, 3H, $J = 7.7$ Hz)

^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 170.64, 170.3, 169.4, 168.7,
10 142.2, 138.78, 136.4, 135.1, 134.6, 129.9, 129.8, 128.7,
128.0, 125.9, 79.45, 76.1, 74.1, 72.5, 68.45, 62.2, 38.6,
26.4, 20.7, 20.6, 20.59, 20.2, 15.55

CL-EM $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ a m/z 578.3

G

15



20 Para la suspensión blanca formada por agitar el beta-D-
glucósido tetraacetilado de la parte F (25g, 44.6 μmol)
durante 5 minutos en 2:3 THF/MeOH (350 mL) bajo N_2 a 20°C se
agregó LiOH- H_2O (2.0 g, 50 mmol) en H_2O (70 mL). Después de
15 min, la reacción fue una solución opaca, después de 2-3
25 hr, por el análisis CLAR la reacción estuvo 98% completa. La

22

118

conversión incrementó a 99% después de agitarse durante la noche durante lo cual los volátiles se removieron usando un evaporador rotatorio tal que el volumen se redujo a 150 mL. El residuo, después de la adición de 10% de KHSO_4 acuoso (100 mL) se diluyó además con 100 mL de H_2O previo a comenzar a extraer 3x con EtOAc. Después de secarse sobre Na_2SO_4 , los volátiles se removieron usando un evaporador rotatorio y el aceite resultante en una cantidad mínima de EtOAc espumado bajo vacío. La cantidad de EtOAc atrapado en este material puede reducirse por secado bajo vacío. Este sólido blanco opaco cristalino se recogió y se secó además a 0.15 Torr a 25°C durante 24 hr para proporcionar 17.3 g del C-arilglucósido deseado que contiene 6.7 mol% de EtOAc.

Tiempo de retención CLAR 4.21 min, 98.8% puro, YMC 85 C-18 4 6x50mm columna, 2.5 mL/min, detección a 220nm, 4 min gradiente 0-100% B retenido 2 min a 100% B. Solvente A: 10% MeOH/ H_2O + 0.2% H_3PO_4 . Solvente B: 90% MeOH/ H_2O + 0.2% H_3PO_4 .

^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7.34 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz), 7.33 (d, 1H, $J = 1.7$ Hz), 7.27 (dd, 1H, $J = 8.2$ Hz, $J = 1.7$ Hz), 7.08 (parcialmente sobrepuesto AB cuarteto, 4H), 4.1-4.0 (m, 3H), 3.86 (d, 1H, $J = 11.6$ Hz), 3.68 (dd, 1H, $J = 5.3$, 10.6 Hz), 3.46-3.26 (m, 4H t-x), 2.57 (q, 2H, $J = 7$ Hz), 1.19 (t, 3H, $J = 7$ Hz).

^{13}C RMN (125 MHz, CD_3OD) δ 143.2, 140.0, 139.7, 138.1, 134.5, 131.98, 130.1, 129.8, 128.8, 128.2, 82.8, 82.14, 79.7,

119

76 4, 71 9, 63 1, 39 7, 29 4, 16 25

EM [M+Na⁺] a m/z Teórico 415 1288; Observado 413 1293

Análisis para C₂₁H₂₅ClO₃•0 07 EtOAc•0 19 H₂O calculado C63 51,

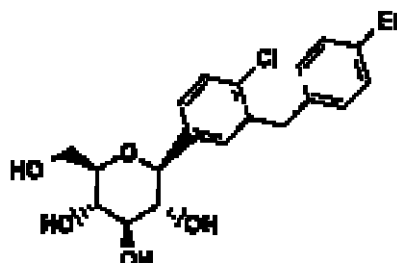
H 6 50, Cl 8 80,

5 Encontrado C 63 63, H 6 63, Cl 8 82

REIVINDICACIONES

1 Compuesto de la fórmula I

5



10 o una sal farmacéuticamente aceptable, complejo, estereoisómero, o éster de profármaco del mismo

2 Composición farmacéutica caracterizada porque comprende un compuesto de la fórmula I y un portador farmacéuticamente aceptable del mismo

15 3 Combinación farmacéutica caracterizada porque comprende un compuesto de la fórmula I y al menos un agente terapéutico seleccionado del grupo que consiste de un agente antidiabético, un agente anti-obesidad, un agente antihipertensivo, un agente anti-aterosclerótico / un agente
20 reductor de lípidos

4 Combinación farmacéutica de conformidad con la reivindicación 3, caracterizada porque comprende el compuesto de la fórmula I y al menos un agente antidiabético

5 Combinación de conformidad con la reivindicación 4,
25 caracterizada porque el agente antidiabético es al menos un agente seleccionado del grupo que consiste de una biguanida,

124 121

una sulfonilurea, un inhibidor de glucosidasa, un agonista de PPAR-gamma, un agonista de PPAR alfa/gamma dual, un inhibidor aP2, un inhibidor PDD4, un sensibilizador de insulina, un péptido-I de tipo glucagon (GLP-1), un inhibidor PTP1B, un
5 inhibidor de fosforil glicógeno, un inhibidor de gluco-6-fosfatasa, insulina y una meglitinida

6 Combinación de conformidad con la reivindicación 4, caracterizada porque el agente antidiabético es al menos un agente seleccionado del grupo que consiste de metformina,
10 gliburida, glimepirida, glipirida, glipizida, cloropropamida, gliclazida, acarbosa, miglitol, pioglitazona, troglitazona, rosiglitazona, insulina, isaglitazona, repaglinida, nateglinida, muraglitazar y peliglitazar

7 Combinación de conformidad con la reivindicación 4,
15 caracterizada porque el compuesto de la fórmula I se presenta en una relación en peso para el agente antidiabético dentro del intervalo desde alrededor de 0.01 a alrededor de 300:1

8 Combinación de conformidad con la reivindicación 3, caracterizada porque el agente anti-obesidad es al menos un
20 agente seleccionado del grupo que consiste de un agonista adrenérgico beta 3, un inhibidor de lipasa, un inhibidor de reabsorción de serotonina, un fármaco beta receptor de tiroides, un agonista 5HT2C, un antagonista MCHR1, un agonista receptor de melanocortina, un antagonista de
25 receptor de hormona de concentración de melanina, un modulador de receptor de galanina, un antagonista de orexina,

11

122

agonistas de CCK, antagonistas de NPY1 ó NPY5, un modulador de NPY2 y NPY4, un agonista de factor de liberación de corticotropina, un modulador receptor-3 de histamina (H3), un inhibidor 11-beta-HSD-1, un modulador receptor de adinopectina, un inhibidor de reabsorción de monoamina, un factor neurotrófico ciliar, factor neurotrófico derivado de cerebro, moduladores de leptina o de receptor de leptina, antagonistas de receptor canabinoide 1 y un agente anoréxico

9 Combinación de conformidad con la reivindicación 8, caracterizada porque el agente anti obesidad es al menos un agente seleccionado del grupo que consiste de rimonabant, orlistat, sibutramina, topiramato, dexamfetamina, fentermina, fenilpropanolamina y mazindol

10 Combinación de conformidad con la reivindicación 3, caracterizada porque el agente reductor de lípidos es al menos un agente seleccionado del grupo que consiste de un inhibidor MTP, un inhibidor CETP, un inhibidor de reductasa HMG CoA, un inhibidor de escualeno sintetasa, un derivado del ácido fíbrico, un sobrerregulador de la actividad del receptor LDL, un inhibidor de lipoxigenasa y un inhibidor ACAT

11 Combinación de conformidad con la reivindicación 10, caracterizada porque el agente reductor de lípidos es al menos un agente seleccionado del grupo que consiste de pravastatina, lovastatina, simvastatina, atorvastatina, cerivastatina, fluvastatina, nisvastatina, visastatina, atavastatina, rosuvastatina, fenofibrato, gemfibrozil,

123

clofibrato y avasimiba

12 Combinación de conformidad con la reivindicación 10, caracterizada porque el compuesto de la fórmula I se presenta en una relación en peso para el agente reductor de
5 lípidos dentro del intervalo desde alrededor de 0.01 a alrededor de 300:1

13 Método para tratar o retardar el progreso o inicio de la diabetes, retinopatía diabética, neuropatía diabética, nefropatía diabética, sanado de heridas retardado,
10 resistencia a la insulina, hiperglicemia, hiperinsulinemia, niveles de sangre elevados de ácidos grasos o glicerol, hiperlipidemia, obesidad, hipertrigliceridemia, síndrome X, complicaciones diabéticas, aterosclerosis o hipertensión, o por incremento en los niveles de lipoproteína de alta
15 densidad, caracterizado porque comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I

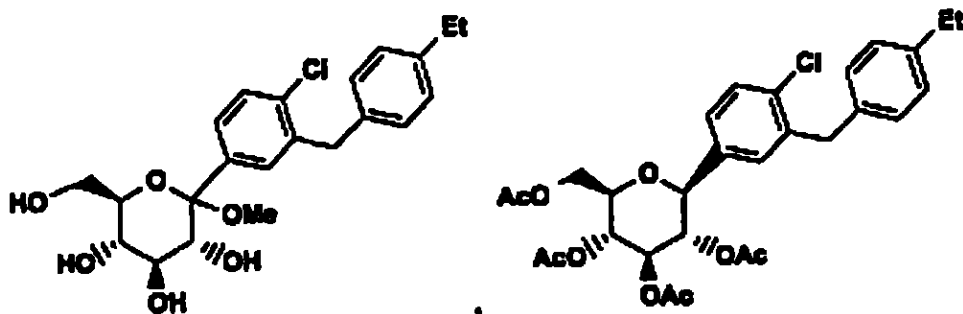
14 Método de conformidad con la reivindicación 13, caracterizado además porque comprende administrar,
20 concurrentemente o secuencialmente, una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste de un agente antidiabético, un agente anti-obesidad, un agente antihipertensivo, un agente anti-aterosclerótico y un agente
25 reductor de lípidos

15 Método para el tratamiento de diabetes de tipo II,

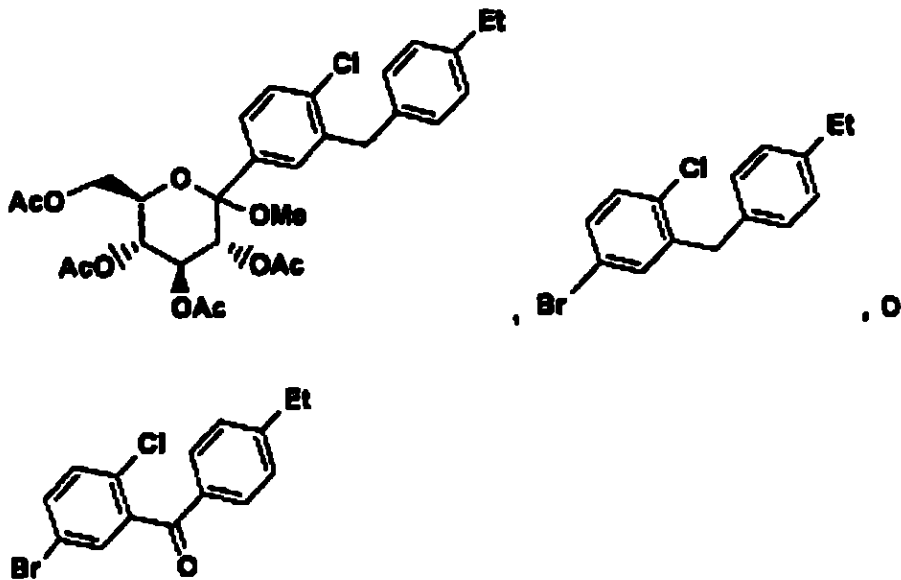
caracterizado porque comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I, solo o en combinación con al menos otro agente terapéutico seleccionado del grupo que consiste de un agente antidiabético, un agente para el tratamiento de las complicaciones de diabetes, un agente anti-obesidad, un agente antihipertensivo, un agente antiplaquetas, un agente anti-aterosclerótico y un agente hipolipidémico

16 Compuesto caracterizado porque tiene la estructura

10

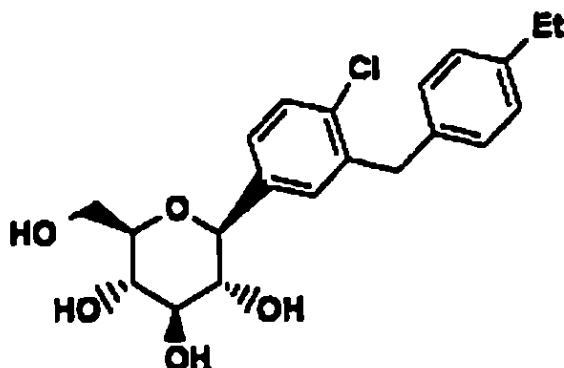


15



RESUMEN DE LA INVENCION

Se describe un compuesto de la fórmula I



También se proporciona un método para tratar la diabetes
15 y enfermedades relacionadas empleando el compuesto de arriba
solo o en combinación con otro agente terapéutico

PATENT COOPERATION TREATY

126

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT AND
THE WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL
SEARCHING AUTHORITY, OR THE DECLARATION

To:
BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY
Attn: Provocost, Jonathan X
P O Box 4000
Route 206 and Province Line Road
Princeton, NJ 08543-4000
UNITED STATES OF AMERICA

(PCT Rule 44.1)

Date of mailing
(day/month/year)

08/05/2006

Applicant's or agent's file reference

10238 PCT

FOR FURTHER ACTION

See paragraphs 1 and 4 below

International application No.

PCT/US2005/034359

International filing date
(day/month/year)

23/09/2005

Applicant

BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

1. ☒ The applicant is hereby notified that the international search report and the written opinion of the International Searching Authority have been established and are transmitted herewith.

Filing of amendments and statements under Article 19

The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the international application (see Rule 48).

When? The time limit for filing such amendments is normally two months from the date of transmittal of the international search report.

Where? Directly to the International Bureau of WIPO, 34 chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland, Facsimile No. (41-22) 338 82.70

For more detailed instructions, see the notes on the accompanying sheet.

2. ☐ The applicant is hereby notified that no international search report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect and the written opinion of the International Searching Authority are transmitted herewith.

3. ☐ With regard to the protest against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:

☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Office

☐ no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.

4. Reminders

Shortly after the expiration of 18 months from the priority date, the international application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the international application, or of the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rules 90bis.1 and 90bis.3, respectively, before the completion of the technical preparations for international publication.

The applicant may submit comments on an informal basis on the written opinion of the International Searching Authority to the International Bureau. The International Bureau will send a copy of such comments to all designated Offices unless an international preliminary examination report has been or is to be established. These comments would also be made available to the public but not before the expiration of 30 months from the priority date.

Within 18 months from the priority date, but only in respect of some designated Offices, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase until 30 months from the priority date (in some Offices even later); otherwise, the applicant must, within 30 months from the priority date, perform the prescribed acts for entry into the national phase before those designated Offices.

In respect of other designated Offices, the time limit of 30 months (or later) will apply even if no demand is filed within 18 months.

See the Annex to Form PCT/ISA/220 and, for details about the application time limits, Office by Office, see the PCT Applicant's Guide, Volume II, National Chapters and the WIPO Internet site.

Name and mailing address of the International Searching Authority



European Patent Office, P.B. 2818 Patentstrasse 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-3540, Tx. 31 051
Fax (+31-70) 340-3515

Authorized officer

Federico Boncompagni

PATENT C OPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 10238 PCT	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, form 5 below	
International application No. PCT/US2005/034259	International filing date (day/month/year) 23/09/2005	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 23/09/2004
Applicant BRISTOL MYERS SQUIBB COMPANY		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 3 sheets

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of

- ☒ the international application in the language in which it was filed
☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ Certain claims were found unsearchable (See Box No. II)

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box No. III)

4. With regard to the title,

- ☐ the text is approved as submitted by the applicant
☒ the text has been established by this Authority to read as follows

C ARYL GLUCOSIDE SGLT2 INHIBITORS AND METHOD FOR THEIR PRODUCTION

5. With regard to the abstract,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the drawings,

- a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____
☐ as suggested by the applicant
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
- b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2005/034359

128

Patent documents cited in search report		Publication date		Patent family number(s)		Publication date
WD 2004063209	A	29-07-2004	AU	2003299966 A1		10-08-2004
			BR	PI0317929 A		11-04-2006
			CA	2512389 A1		29-07-2004
			EP	1581543 A2		05-10-2005
			MX	PA05007052 A		18-08-2005

WD 03099836	A	04-12-2003	AU	2003237886 A1		12-12-2003
			BR	0311323 A		15-03-2005
			CA	2486539 A1		04-12-2003
			CN	1653075 A		10-08-2005
			EP	1506211 A1		16-02-2005
			HR	20041084 A2		30-06-2005
			JP	2005531588 T		20-10-2005
			MX	PA04011371 A		14-02-2005

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2005/034359

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV C07H7/04 C07H15/04 A61K31/70

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07H A61K

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

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
A	WO 2004/063209 A (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, DESHPANDE, PRASHANT, P. ELLSWORTH, BRUCE) 29 July 2004 (2004-07-29) abstract page 19, line 19 - page 20, line 8 -----	1-16
A	WO 03/099836 A (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, ELLSWORTH, BRUCE, WASHBURN, WILLIAM, H;) 4 December 2003 (2003-12-04) abstract -----	1-16

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

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 claims or which is cited to establish the publication date of another claim or other special reason (as specified)
- O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- P* document published after the international filing date but later than the priority date claimed

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

Date of the actual completion of the international search

28 April 2006

Date of mailing of the international search report

08/05/2006

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.O. Box 2911 Patentstrasse 2
AL 2000 PV Munich
Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Gohlke, P

PATENT COOPERATION TREATY

130
139From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To
see form PCT/ISA/220

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**
(PCT Rule 43bis 1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/US2005/034366

International filing date (day/month/year)
23 09 2005

Priority date (day/month/year)
23 09 2004

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV C07H17/04 C07H15/04 A61K31/70

Applicant
BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

1 This opinion contains indications relating to the following items.

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2 FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 56.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together where appropriate with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3 For further details see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA  European Patent Office D-80589 Munich Tel. +49 89 2336 0 Tlx. 521050 optima d Fax +49 89 2336 4465	Date of completion of this opinion see form PCT/ISA/210	Authorized Officer Cahika, P Telephone No. +49 89 2336 6547 
--	---	--

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

 International application No
PCT/US2005/034359

Box No 1 Basis of the opinion

- 1 With regard to the language this opinion has been established on the basis of
- ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 29.1 (b)).
2. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of
- a. type of material
 - ☐ a sequence listing
 - ☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - c. time of filing/furnishing
 - ☐ contained in the international application as filed
 - ☐ filed together with the international application in electronic form
 - ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
- 3 ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed as appropriate, were furnished
- 4 Additional comments:

132

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No
PCT/US2005/034359

**Box No III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial
applicability**

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of

☐ the entire international application

☒ claims Nos 13-15

because

☒ the said international application or the said claims Nos 13-15 relate to the following subject matter which does not require an international search (specify)

see separate sheet

☐ the description, claims or drawings (indicate particular elements below) of said claims Nos are so unclear that no meaningful opinion could be formed (specify)

☐ the claims, or said claims Nos are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed (specify)

☐ no international search report has been established for the whole application or for said claims Nos.

☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit,

☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rules 18ter 1(a) or (b).

☐ a meaningful opinion could not be formed without the tables related to the sequence listings, the applicant did not, within the prescribed time limit, furnish such tables in electronic form complying with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions, and such tables were not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in electronic form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.

☐ See Supplemental Box for further details

133

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No
PC/US2005034369

Box No V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability, citations and explanations supporting such statement

1 Statement

Novelty (N)	Yes	Claims	1-12, 16
	No	Claims	
Inventive step (IS)	Yes	Claims	1-12, 16
	No	Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes	Claims	1-12, 16
	No	Claims	

2 Citations and explanations

see separate sheet

134

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No

PCT/US2006/034359

Re Item III.

For the assessment of the present claims 13-15 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependant upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

R Item V

1 Reference is made to the following documents

- D1 WO 2004/063209 A (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY; DESHPANDE, PRASHANT, P, ELLSWORTH, BRUCE) 29 July 2004 (2004-07-29)
D2 WO 03/099836 A (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, ELLSWORTH BRUCE, WASHBURN, WILLIAM, N.) 4 December 2003 (2003-12-04)

2 Document D1, which is considered to represent the most relevant state of the art, discloses C-Aryl Glucoside SGLT2 inhibitors and methods for their preparation. Preferred compounds are the one of formula (IA) (see page 19) wherein

- 1) R₁ is hydrogen and R₂ is ethyl,
- 2) R₁ is chlorine and R₂ is ethoxy, and
- 3) R₁ is methyl and R₂ is methylthio (see page 20, lines 5-8)

These compounds refer to the comparative compounds mentioned in present application on page 4, and referred therein as compounds 5, 4 and 3 respectively.

Document D2 refers more specifically to compound 4 (wherein R₁ is chlorine and R₂ is ethoxy) as SGLT2 inhibitor (see abstract).

From this, the subject-matter of present claim 1 differs in that it has the formula IA as indicated in either D1 or D2 wherein R₁ is chlorine and R₂ is ethyl.

135

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No

PCT/US2005/034359

- 2.1 The subject-matter of claim 1 is therefore novel (Article 33(2) PCT).
The problem to be solved by the present invention may be regarded as providing novel compounds having improved SGLT2 inhibitory activity and/or selectivity.
- 2.2 The solution to this problem proposed in claim 1 of the present application is considered as involving an inventive step (Article 33(3) PCT) for the following reasons:
In view of the comparative data provided on pages 4-5, the increased potency of reducing plasma glucose in diabetic rats accompanied with an increased stability and reduced oncogenic potential with respect to the structurally closest prior art compounds 3-5 of D1 and D2, was not expectable for the man skilled in the art.
- 2.3 Claims 2-12 are dependent on claim 1 and as such also meet the requirements of the PCT with respect to novelty and inventive step.
- 3 The subject-matter of claim 16 refers to intermediate compounds for the preparation of the compound of present claim 1 all containing the 2-chloro-4'-ethylbiphenylmethane moiety.

These intermediate compounds are novel (Article 33(2) PCT). Additionally as they are intermediates for the preparation of the novel and inventive compound of present claim 1, inventive step is also acknowledged thereto.
Therefore the claim 16 fulfils the requirements of Article 33(3) PCT).
- 4 In the interest of clarity, claims 3-12 that refer to combinations should be reformulated into compositions claims (Article 6 PCT).
5. Contrary to the requirements of Rule 5.1(a)(ii) PCT, the relevant background art disclosed in the documents D1 and D2 is not mentioned in the description, nor are these documents identified therein.

PCT

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
(Artículo 18 y Reglas 43 y 44)

Referencia de archivo del solicitante o agente 10238 PCT	PARA ACCION ADICIONAL	Ver la Forma PCT/ISA/220
Solicitud internacional No PCT/US2003/034359	Fecha de presentación internacional (día/mes/año) 23/09/2003	Fecha de prioridad (día/mes/año) 23/09/2004
Solicitante PCT/US2003/034359 BRISTOL - MYERS SQUIBB COMPANY		

Este reporte es el reporte de búsqueda internacional establecido por esta Autoridad de Búsqueda Internacional y se transmite al solicitante de acuerdo al Artículo 18. Una copia del mismo ha sido transmitida a la Oficina Internacional.

Este REPORTE consiste de un total de 3 hojas

☒ También ha sido acompañado por una copia de cada documento del arte previo citado en este reporte

1 Base del Reporte

a. Con respecto al lenguaje, la búsqueda internacional ha sido llevada a cabo sobre la base de la solicitud internacional en el lenguaje en el cual fue presentado a menos que se indique lo contrario bajo este punto

☒ La búsqueda internacional ha sido llevada a cabo en base a la traducción de la solicitud internacional presentada a esta Autoridad (Regla 23.1(b)).

b. ☐ Con respecto a cualquier secuencia de nucleótidos y aminoácidos descrita en la Solicitud Internacional, ver recuadro 1

2. ☐ Ciertas reivindicaciones fueron encontradas como no sometidas a una búsqueda (Ver recuadro II)

3. ☐ Carecen de unidad de invención

4. Con respecto al título,

☐ el texto es aprobado como fue presentado por el solicitante

☒ el texto ha sido establecido por esta Autoridad para leerse como sigue

INHIBIDORES Y METODO PARA OLUCOSIDOS DE CARILO SGL 12

5. Con respecto al resumen

☒ el texto es aprobado como fue presentado por el solicitante

☐ el texto ha sido establecido de acuerdo a la Regla 38.2(B), por esta autoridad como aparece en el recuadro IV. El solicitante puede, dentro de un mes de la fecha de envío de este reporte, presentar sus comentarios a esta Autoridad

6. Con respecto a los dibujos

a. La figura de los dibujos ha ser publicada con el resumen en la figura No. _____

☐ como se sugirió por el solicitante

☐ como se selecciona por esta Autoridad, debido a que el solicitante falló al sugerir una figura

☐ como se selecciona por esta Autoridad, debido a que esta figura caracteriza mejor la invención

b. ☐ ninguna de estas figuras es publicada con el resumen

A CLASIFICACIÓN DEL TEMA

INV C07H 7/04 A61K31/70 C07H 15/04

De acuerdo a la Clasificación de Patentes Internacional (IPC) o a la clasificación nacional y a la IPC.

B. CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación según los símbolos de clasificación)
C07H A61K

Documentación buscada diferente a la documentación mínima, a la cualidad que tales documentos están excluidos en los campos buscados

Base de datos electrónicos consultados durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y su ámbito geográfico, símbolos de búsqueda utilizados)
EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, BIOSIS

C DOCUMENTOS QUE SE CONSIDERA QUE SON RELEVANTES

Categoría	Cita del documento, con indicación, en donde sea apropiada, de los pasajes relevantes	Relevante para la Req. No
A	WO 2004/063209 A (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, DESHPANDE, PRASHANT, P, ELLSWORTH, BRUCE) 29 Julio 2004 (2004-07-29) resumen página 19, línea 19 - página 20, línea 8 -----	1-16
A	WO 03/099836 A (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, ELLSWORTH, BRUCE, WASHBURN, WILLIAM, M.) 4 Diciembre 2003 (2003-12-04) resumen -----	1-16

☐ Documentos adicionales se enlistan en la continuación del bloque C ☒ Véase familia de patentes anexa.

* Categorías especiales de los documentos citados

- A* documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera ser de particular relevancia
- B* documento anterior publicado en o después de la fecha de presentación internacional
- C* documento el cual puede ser de interés sobre la(s) reivindicación(es) de prioridad o el cual se cita para establecer la fecha de publicación de una o más reivindicaciones (como se especifica)
- D* documento que se refiere a una descripción oral, uso, exhibición, u otro medio
- E* documento publicado antes de la fecha de presentación internacional por o después de la fecha de prioridad internacional

- F* documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y no en conflicto con la reivindicación, pero usado para entender el principio o teoría fundamental de la invención
- G* documento de relevancia particular la invención reivindicada no puede ser considerada nueva o no se puede considerar que involucra una etapa inventiva cuando el documento es fundamental de técnica asociada
- H* documento de particular relevancia no se puede considerar que la invención involucra una etapa inventiva cuando el documento es combinado con uno o más de los documentos en combinación sería obvio para una persona experimentada en la técnica
- I* documento relacionado a la misma familia de patentes

Fecha de la presentación oral de la búsqueda internacional
28 Abril 2006

Fecha de envío del reporte de búsqueda internacional
08/05/2006

Nombre y dirección de correspondencia de la ISA
European Patent Office, PB 5818 Patentplan 2
NI -2280 HV Rijswijk
Tel (+31 70)340-2040, Tx 31 51 epo nl
Fax (+31-70)340-3016

Funcionario Autorizado
Gohlke, P

Forma PCT/ISA/210 (segunda hoja) (Abril 2005)

REPORT DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

No. De solicitud internacional

PCT/US2005/034359

Documento de patente citado en el Reporte de Búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patente(s)	Fecha de publicación
NO 2004063209 A	20-07-2004	AU 2003299966 A1	10-08-2004
		BR PI0317929 A	11-04-2006
		CA 2512389 A1	29-07-2004
		EP 1581543 A2	05-10-2005
		MX PA05007052 A	18-08-2005
NO 03099836 A	04-12-2003	AU 2003237886 A1	12-12-2003
		BR 0311323 A	15-03-2005
		CA 2486539 A1	04-12-2003
		CN 1653075 A	10-08-2005
		EP 1506211 A1	16-02-2005
		HR 20041084 A2	30-06-2005
		JP 2006531588 T	20-10-2005
		MX PA04011371 A	14-02-2005

TRATADO DE COOPERACION EN MATERIA DE PATENTES

De la
AUTORIDAD EXAMINADORA PRELIMINAR INTERNACIONAL

PCT OPINION ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL (Regla 41bis I PCT)	
Forma ver forma PCT/ISA/220	Fecha de envío (día/mes/año) ver forma PCT/ISA 210 (segunda hoja)
Referencia de archivo del solicitante o agente ver forma PCT/ISA/220	PARA ACCIÓN ADICIONAL ver párrafo 2 siguiente
Nº de solicitud internacional PCT/US2005/034339	Fecha de presentación internacional (día/mes/año) 23 09 2004
	Fecha de prioridad (día/mes/año) 23 09 2004

Clasificación de Patente Internacional (IPC) o ambas clasificación nacional e IPC
 INV COMESTM COMESTM 5-04 A61K31 70

Solicitante
 RISIUL - MYLRE SQUIBB COMPANY

1. Esta opinión contiene las indicaciones relacionadas a los siguientes incisos:
- ☒ Cuadro No. I Bases de la Opinión
 - ☐ Cuadro No. II Prioridad
 - ☒ Cuadro No. III Sin establecimiento de la opinión con respecto a la novedad, etapa inventiva y aplicabilidad industrial
 - ☐ Cuadro No. IV Cuestiones de prioridad de la invención
 - ☒ Cuadro No. V Declaración razonada bajo la Regla 43bis.1(a)(i) con respecto a la novedad etapa inventiva y aplicabilidad industrial, citas y explicaciones que soportan esta declaración.
 - ☐ Cuadro No. VI Ciertos documentos citados
 - ☐ Cuadro No. VII Ciertas deficiencias en la solicitud internacional
 - ☐ Cuadro No. VIII Ciertas observaciones en la solicitud internacional

2 ACCIÓN ADICIONAL

Si se hace una demanda para el examen preliminar internacional, esta opinión será considerada ser una opinión escrita de la Autoridad de Examen Preliminar Internacional ("IPEA") a menos que eso esto no aplique desde el aspirante elige una Autoridad de otra manera que uno sea la IPLA y la IPEA elegida haya notificado a la Oficina Internacional bajo la Regla 66.1bis(b) donde las opiniones escritas de esta Autoridad de Búsqueda Internacional no serán así consideradas.

Si esta opinión es como la prevista anteriormente, considerada para ser una opinión escrita de la IPEA, se invita al solicitante a someter a la IPEA una respuesta escrita a la vez cuando sea apropiado, con enmiendas, antes de la expiración de 3 meses a partir de la fecha del correo de la forma PCT/ISA/220 o antes de la expiración de 22 meses a partir de la fecha de prioridad, cualquiera expira más adelante.

Para otras opciones, ver Forma PCT/ISA/220

3. Para otros detalles, ver notas para la Forma PCT/ISA/220

Nombre y dirección de correspondencia de la ISA Oficina de Patentes Europeas D-80299 Munich Tel: +49 89 2399 - O Tx 73846 opmu d Fax: +49 89 2399 4465	Fecha de complementación de esta opinión ver forma PCT/ISA/220	Oficial autorizado Golitzke, P Teléfono No (571) 272 1600
---	--	--

Forma PCT ISA/23 / (actualizada) (abril de 2005)

Cuadro No 1 Bases de la opinión

1 Con respecto al idioma esta opinión se estableció basada sobre las bases de

- ☒ la solicitud internacional en el idioma en el cual ha sido llenado
- ☐ Esta opinión se estableció basado en la traducción del idioma original en el siguiente idioma, que es el idioma de una traducción proporcionada para los propósitos de la búsqueda internacional (bajo las Reglas 12.3 y 23.1 (b))

2 Con respecto a cualquier secuencia nucleótido y amino ácido publicada en la solicitud internacional y necesaria para la invención reivindicada esta opinión se estableció basada en

a tipo de material

- ☐ un listado de secuencia
- ☐ tabla(s) relacionada con el listado de secuencia

b formato de material

- ☐ en formato escrito
- ☐ en forma legible en computadora

c tiempo de límite/proporcionar

- ☐ contenido en la solicitud internacional como se archiva,
- ☐ archivado junto con la solicitud internacional en forma legible en computadora
- ☐ proporcionado subsecuencialmente para esta autoridad para el propósito de búsqueda

3 ☐ Además en el caso que mas de una version o copia del listado de secuencia y/o en relación a la misma tabla se archivo o proporciono, las declaraciones requeridas de la información en las copias subsecuentes o adicionales son identicas a esa solicitud archivéeda o no va mas allá de la solicitud archivéeda, como apropiadamente, fue proporcionada

4 Comentarios adicionales

Cuadro No. III Sin establecimiento de la opinión con respecto a la novedad, etapa inventiva y aplicabilidad industrial

- 1 Las cuestiones de si la invención reivindicada parece que es nueva, que comprende una etapa inventiva (que sea obvio), o que es aplicable industrialmente no serán examinadas con respecto de
- ☐ la solicitud internacional completa
 - ☒ reivindicaciones Nos 13-15 debido a que
 - ☒ la solicitud internacional o las reivindicaciones Nos 13-15 se relacionan al siguiente tema que no requiere un examen preliminar internacional (específico)
ver hoja separada
 - ☐ la descripción, reivindicaciones o dibujos (indicar los elementos particulares o continuación) o las reivindicaciones Nos _____ no son claras de modo que no se puede formar una opinión (específica)
 - ☐ las reivindicaciones, o las reivindicaciones Nos _____ se apoyan inadecuadamente por la descripción de modo que no se puede formar una opinión significativa
 - ☐ no se ha establecido ningún reporte de búsqueda internacional para las reivindicaciones Nos _____
 - ☐ el listado de secuencias del nucleótido y/o aminoácidos no cumple con el estándar proporcionado para un Anexo C de las Instrucciones Administrativas en que
 - la forma escrita ☐ no se ha suministrado
 - ☐ no cumple con el estándar
 - la forma legible por computadora ☐ no se ha suministrado
 - ☐ no cumple con el estándar
 - ☐ las tablas relacionadas el listado de secuencias del nucleótido y/o aminoácidos al solo en la forma legible por computadora, no cumplen con los requisitos técnicos proporcionados para el Anexo C - bis de las Instrucciones Administrativas
 - ☐ ver hoja separada para detalles adicionales

Cuadro No. V Declaración razonada bajo el Artículo 43bis.1(a)(i) con respecto a la novedad, etapa
inventiva o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que soportan esta declaración

1 DECLARACIÓN

Novedad (N) Si Revindicaciones 1-12,16
No Revindicaciones

Etapa inventiva (EI) Si Revindicaciones 1-12,16
No Revindicaciones

Aplicabilidad Si Revindicaciones 1-12,16
Industrial (AI) No Revindicaciones

2 Citas y Explicaciones (Regla 70.7)

ver hoja separada

Re punto III

De la aseveración de las presentes reivindicaciones 13-15 sobre la cuestión de que si son o no aplicables industrialmente, no existe un criterio unificado en los estados contratantes del PCT. La patentabilidad puede también depender de la formulación de las reivindicaciones. La EPO por ejemplo, no reconoce como aplicable industrialmente la materia objeto de las reivindicaciones al uso de un compuesto en un tratamiento médico, pero, sin embargo, permite reivindicaciones referidas a un compuesto conocido para un tratamiento médico en primer uso y el uso de tal compuesto para la manufactura de un medicamento para un nuevo tratamiento médico.

Re Punto V

1 - Se hace referencia a los siguientes documentos

D1 WO 2004/063209^A (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, DESHPANDE, PHASHANT, P; ELLSWORTH, BRUCE) 29 de Julio 2004 (2004-07-29)

D2 WO 03/099836 A (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY; ELLSWORTH, BRUCE, WASHBURN, WILLIAM N.) 4 de diciembre 2003 (2003-12-04)

2 - El documento D1, el cual es considerado por representar el arte previo mas relevante, describe inhibidores de C-anil glucosida SGLT2 y métodos para su preparación.

Los compuestos preferidos es uno de la formula (IA) (ver página 19) en donde

1) R₁ es hidrogeno y R₂ es etilo,

2) R₁ es cloro y R₂ es etoxi, y

3) R₁ es metilo y R₂ es metilo (ver página 20 líneas 5-8)

Estos compuestos se refieren a compuestos comparativos mencionados en la presente solicitud en la página 4, y referidos en la presente como compuestos 5, 4 y 3 respectivamente

El documento D2 se refiere más específicamente al compuesto 4 (en donde R₁ es cloro y R₂ es etoxi) como inhibidor SGLT2 (ver resumen)

De esto, la materia objeto de la presente reivindicación 1 difiere en que la fórmula IA como se indica ya sea en D1 o D2 en donde R₁ es cloro y R₂ es etilo

2.1 La materia objeto de la reivindicación 1 es por lo tanto de novedad (Artículo 33(2) PCT). El problema a resolverse por la presente invención se puede considerar como proporcionar compuestos de novedad que tengan actividad y/o selectividad inhibitoria de SGLT2 mejorada

2.2 La solución a este problema propuesta en la reivindicación 1 de la presente solicitud se considera que involucra una etapa inventiva (Artículo 33(3) PCT) por las siguientes razones

En vista de los datos comparativos proporcionados en las páginas 4-5, la potencia aumentada de reducir la glucosa en plasma en ratas diabéticas acompañada con una estabilidad aumentada y potencial oncogénico reducido con respecto a los compuestos de la técnica anterior estructuralmente más cercanos 3-5 de D1 y D2, no fue esperado por el experto en la técnica

2.3 Las reivindicaciones 2-12 son dependientes de la reivindicación 1 y como tal cumplen con los requisitos del PCT con respecto a la novedad y etapa inventiva

3 La materia objeto de la reivindicación 16 se refiere a compuestos intermedios para la preparación del compuesto de la presente reivindicación 1 que contienen la porción de 2-cloro-4-etildifenilmetano

Estos compuestos intermedios son de novedad (Artículo 33(2) PCT). Además, como son intermedios para la preparación del compuesto inventivo y de novedad de la presente reivindicación 1, se le puede reconocer también una etapa inventiva

145
100

Por lo tanto la reivindicación 16 cumple con los requisitos del Artículo 33(3) PCT)

4 En el interés de claridad, las reivindicaciones 3-12 se refieren a combinaciones que deben reformularse en las reivindicaciones de las composiciones (Artículo 6 PCT)

5 Contrario a los requisitos de la Regla 5.1(a)(ii)PCT, la técnica anterior relevante descrita en los documentos D1 y D2, no se menciona en la descripción, ni tampoco estos documentos la identifican en la misma

From the INTERNATIONAL BUREAU

146

M4

PCT

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:	RECEIVED
	RMS PATENT LAW
	PROVOOST, Jonathan, N.
	Bristol-Myers Squibb Company
	P O Box 4000
	Princeton, NJ 08543-4000
	ETATS-UNIS
Due Date	JAN 06 2006
Attorney	JP

Date of mailing (day/month/year)	23 December 2005 (23.12.2005)
Applicant's or agent's file reference	10238 PCT
International application No.	PCT/US2005/034359
International filing date (day/month/year)	23 September 2005 (23.09.2005)
International publication date (day/month/year)	23 September 2004 (23.09.2004)
Priority date (day/month/year)	23 September 2004 (23.09.2004)
Applicant	BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY et al

IMPORTANT NOTIFICATION

1. By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR" in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).

2. (If applicable) The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau under Rule 17.1(a) or (b). Where, under Rule 17.1(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

3. (If applicable) An asterisk (*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b) (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as the priority document, Rule 17.1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
23 September 2004 (23.09.2004)	60/812,509	US	16 December 2005 (16.12.2005)

The International Bureau of WIPO
34 chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Paulette BOCCARD

Facsimile No. (41 22) 338 87 40

Telephone No. 41 22 338 8147

Facsimile No. 41 22 338 82 70

Form PCT/IB/304 (January 2004)

COYKOYEF

147

147

Docket No 10238 PCT

New Int 1 Application No based on USSN 60/612,599 Filed September 23, 2004

Documents enclosed Application, General Power of Attorney w/Certification,
PCT Easy Request, Diskette with Request and Abstract

Express mail mailing label number EL984308892 US

Date of Deposit September 23, 2005

I hereby certify that this paper or fee is being deposited with the United States
Postal Service "Express Mail Post Office to Addressee" service under 37 CFR 1.10
on the date indicated above and is addressed to Mail Stop PCT Assistant Commissioner for
Patents, P O Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450.

Maura Knobl

(Typed or printed name of person mailing paper or fee)

Maura Knobl

(Signature of person mailing paper or fee)

10238 PCT

1/8

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

5/1

148

0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No.	
0-2	International Filing Date	
0-3	Name of receiving Office and "PCT International Application"	
0-4	Form PCT/RO/101 PCT Request Prepared Using	PCT-SAFE [EASY mode] Version 3 50 (Build 0002 173)
0-5	Petition The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty	
0-6	Receiving Office (specified by the applicant)	United States Patent and Trademark Office (USPTO) (RO/US)
0-7	Applicant's or agent's file reference	10238 PCT
I	Title of invention	C-ARYL GLUCOSIDE SGLT2 INHIBITORS AND METHOD
II	Applicant	
II-1	This person is	applicant only
II-2	Applicant for	all designated States except US
II-4	Name	BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY
II-5	Address	P O Box 4000 Route 206 and Provinceline Road Princeton, New Jersey 08543-4000 United States of America
II-6	State of nationality	US
II-7	State of residence	US
II-8	Telephone No.	609-252-4000
II-9	Facsimile No.	609-252-4526
III	Applicant and/or inventor	
III-1	This person is	applicant and inventor
III-2	Applicant for	US only
III-4	Name (LAST First)	WASHBURN, William
III-5	Address	120 Pleasant Valley Road Titusville, New Jersey 08560 United States of America
III-6	State of nationality	US
III-7	State of residence	US

112
149

II-2	Applicant and/or inventor	
II-2-1	This person is	applicant and inventor
II-2-2	Applicant for	US only
II-2-4	Name (LAST First)	MENG, Wei
II-2-5	Address	12 Navesink Drive Pannington, New Jersey 08534 United States of America
II-2-6	State of nationality	CN
II-2-7	State of residence	US
IV-1	Agent or common representative or address for correspondence The person identified below is hereby/ has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:	agent
IV-1-1	Name (LAST First)	PROVOOST, Jonathan N
IV-1-2	Address	Bristol-Myers Squibb Company P O. Box 4000 Princeton, New Jersey 08543-4000 United States of America
IV-1-3	Telephone No.	609-252-3816
IV-1-4	Facsimile No.	609-252-4526
IV-1-5	e-mail	jonathan.provoost@bms.com
IV-1-6	Agent's registration No.	44,292
IV-2	Additional agent(s)	additional agent(s) with same address as first named agent
IV-2-1	Name(s)	BABAJO, Suzanne E (32,880); BAXAM, Deanna L (45,266); BOGIE, Terence J (44,544); BERGEN, Briana C (39,123); COHEN, Jacqueline M (51,574); D'AMICO, Stephen C (46,652); DAVIS, Stephen B (26,693); DUNCAN, Laurelee A (44,096); DUNCAN, Sammy G (46,675); GIBBONS, Maureen S (44,121); GOLIAN, Paul D (42,591); GREENBLATT, Gary (47,609); KORSEN, Elliott (32,705); LAMERDIN, John A (44,858); O'BRIEN, Maureen P. (42,043); PARLET, Nicki L (44,996); RODNEY, Burton (22,076); SHER, Audrey F (39,024); SUN, Jing G (45,914); VANATTEN, Mary K (39,408); WANG, Joseph C (44,391); WILLE, Louis J (32,954); WINSLOW, Anastasia P (40,875);

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

7

150

		ALGIERI, Aldo (31,697); CHIN, Jennifer T (47,487); DUBOFF, Samuel (25,969); HPPERSON, James (52,867); MAKUJINA, Shah (41,174); MINGO, Pamela A (48,256); RYAN, Richard (30,491); VOLLES, Warren (33,810); KILCOYNE, John (33,100); KRIEGER, Stuart E (28,791)
V	DESIGNATIONS	
V-1	The filing of this request constitutes under Rule 4.9(a), the designation of all Contracting States bound by the PCT on the international filing date, for the grant of every kind of protection available and, where applicable, for the grant of both regional and national patents.	
VI-1	Priority claim of earlier national application	
VI-1.1	Filing date	23 September 2004 (23 09 2004)
VI-1.2	Number	60/612,599
VI-1.3	Country	US
VI-2	Priority document request The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) identified above as item(s):	VI-1
VI-1	International Searching Authority Chosen	European Patent Office (EPO) (ISA/EP)
VII	Declarations	Number of declarations
VII-1	Declaration as to the identity of the inventor	-
VII-2	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	1
VII-3	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	1
VII-4	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	-
VII-5	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	-

151

VIII-2-1	Declaration Entitlement to apply for and be granted a patent Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date to apply for and be granted a patent (Rules 4 17(ii) and 51bis.1(a)(i)). In a case where the declaration under Rule 4 17(iv) is not appropriate: Name (LAST First)	in relation to this international application BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:
VIII-2-1b v)		an assignment from WASHBURN, William to BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, dated 06 October 2004 (06 10 2004)
VIII-2 1ii v)		an assignment from MENG, Wei to BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, dated 06 October 2004 (06.10 2004)
VIII-2-1j x)	This declaration is made for the purposes of:	all designations except the designation of the United States of America

1
X
152

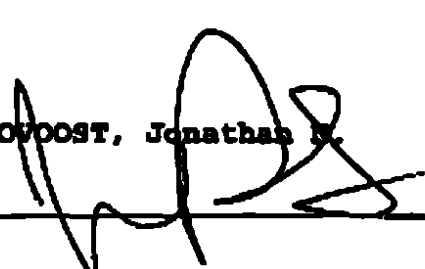
VIII-3-1	Declaration. Entitlement to claim priority Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application specified below where the applicant is not the applicant who filed the earlier application or where the applicant's name has changed since the filing of the earlier application (Rules 4 17(B) and 51bis.1(a)(ii)) Name	in relation to this international application BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY is entitled to claim priority of earlier application No 60/612,599 by virtue of the following
VIII-3-1(i) v)		an assignment from WASHBURN, William to BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, dated 06 October 2004 (06 10 2004)
VIII-3-1(i) vi)		an assignment from MENG, Wei to BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, dated 06 October 2004 (06 10 2004)
VIII-3-1(i) x)	This declaration is made for the purposes of	all designations

10238 PCT

6/8

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

IX	Check list	number of sheets	electronic file(s) attached
IX-1	Request (including declaration sheets)	6	✓
IX-2	Description	40	-
IX-3	Claims	4	-
IX-4	Abstract	1	✓
IX-5	Drawings	0	-
IX-7	TOTAL	51	
	Accompanying items	paper document(s) attached	electronic file(s) attached
IX-8	Fee calculation sheet	✓	-
IX-10	Original general power of attorney	✓	-
IX-17	PCT-SAFE physical media	-	✓
IX-18	Other		
IX-19	Figure of the drawings which should accompany the abstract		
IX-20	Language of filing of the international application	English	
X-1	Signature of applicant, agent or common representative		
X-1-1	Name (LAST, First)		
X-1-2	Name of signatory		
X-1-3	Capacity		

FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

10-1	Date of actual receipt of the purported international application	
10-2	Drawings.	
10-2-1	Received	
10-2-2	Not received	
10-3	Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application	
10-4	Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2)	
10-5	International Searching Authority	ISA/EP
10-6	Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	

FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

11-1	Date of receipt of the record copy by the International Bureau	
------	--	--

10238 PCT

1/1

PCT (ANNEX - FEE CALCULATION SHEET)

Original (for SUBMISSION)

(This sheet is not part of and does not count as a sheet of the international application)

0	For receiving Office use only			
0-1	International Application No			
0-2	Date stamp of the receiving Office			
0-4	Form PCT/RQ/101 (Annex) PCT Fee Calculation Sheet Prepared Using	PCT-SAFE (EASY mode) Version 3 50 (Build 0002 173)		
0-6	Applicant's or agent's file reference	10238 PCT		
2	Applicant	BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY		
12	Calculation of prescribed fees	fee amount/multiplier	Total amounts (USD)	
12-1	Transmittal fee Y	⇒	300	
12-2-1	Search fee S	⇒	2075	
12-2-2	International search to be carried out by	EP		
12-3	International filing fee (first 30 sheets) H	1211		
12-4	Remaining sheets	21		
12-5	Additional amount P0	13		
12-6	Total additional amount E	273		
12-7	H + E = I	1484		
12-12	EASY Filing reduction R	-87		
12-13	Total international filing fee (I-R) I	⇒	1397	
12-14	Fee for priority document			
	Number of priority documents requested	1		
12-15	Fee per document (R)	20		
12-16	Total priority document fee P	⇒	20	
12-17	TOTAL FEES PAYABLE (T+S+H+P)	⇒	3792	
12-19	Mode of payment	authorization to charge deposit account		
12-20	Deposit account instructions			
	The receiving Office	United States Patent and Trademark Office (USPTO) (RO/US)		
12-20-1	Authorization to charge the total fees indicated above	✓		
12-20-2	Authorization to charge any deficiency or credit any overpayment in the total fees indicated above	✓		
12-20-3	Authorization to charge the fee for priority document	✓		
12-21	Deposit account No.	19-3880		
12-22	Date	22 September 2005 (22 09 2005)		
12-23	Name and signature	PROVOOST, Jonathan N		

A compound of the formula I

[INSERT CHEMICAL STRUCTURE HERE]

I

A method is also provided for treating diabetes and related diseases employing the above compound alone or in combination with another therapeutic agent.

172

155

Petitorio PCT

156

0	Para una de la Oficina receptora (iniciante)	
0-1	Exposición Internacional N	
0-2	Fecha de presentación internacional	
0-3	Nombre de la oficina receptora y Exposición Internacional PCT	
0-4	Forma - PCT/20/101 per...verla	
0-4-1	Preparado usando	PCT SAFE (EASY model) versión 3.50 (construida 0002 173)
0-5	Forma de la solicitud El abajo firmante pide que la presente solicitud sea tramitada de conformidad con el Tratado de Cooperación en materia de Patentes	
0-6	Oficina receptora (especificada por el solicitante)	Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos (USPTO) (MO/ER)
0-7	Referencia de arbi o de solicitante o agente	10238 PCT
I	TITULO DE LA INVENCIÓN	INSTRUMENTOS Y PROCEDIMIENTOS PARA GUARDARLOS DE CARILLO SOLU
II	Solicitante	
II-1	Esta persona es:	Solicitante únicamente
II-2	Solicitante para	Todos los estados designados excepto US
II-3	Nombre	BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY
II-4	Dirección	Suite 236 apt. Providence Life Road Princeton, N.J. Jersey 08543-4030 Estados Unidos de América
II-5	Estado de nacionalidad	US
II-6	Estado de residencia	US
II-7	Teléfono No	609-252-4000
II-8	Fax No	609-252-4526
III-	Solicitante y/o inventor	
III-1-1	Esta persona es:	Inventor y solicitante
III-1-2	Solicitante para	Solo US
III-1-3	Nombre (primero y último)	WASHBURN William
III-1-4	Dirección	120 Pleasant Valley Road Litchfield New Jersey 08040 Estados Unidos de América
III-1-5		US
III-1-6	Estado de nacionalidad	US
III-1-7	Estado de residencia	US

Petitorio PCT

157
162

III-2	Solicitante y/o inventor	Inventor y solicitante
III-2-1	En su persona es	Self US
III-2-2	Solicitante para	MEMO Mei
III-2-3	Nombre (persona natural)	12 Hivespark Drive
III-2-4	Dirección	Teunlingen New Jersey 08534
III-2-5	Estado de Nacionalidad	Estados Unidos de América
III-2-6	Estado de Residencia	CN
IV-1	La persona abajo identificada es designa/ha sido designado para actuar en nombre del, de los solicitante(s) ante las administraciones internacionales competentes como	Agente
IV-1-1	Nombre	FRIVOOST Jonathan W
IV-1-2	Dirección	Existol-Mycare Agilbly Puspady P O Box 4000 Princeton, New Jersey 08543-4000 Estados Unidos de América 609-252-3816 609-252-4826 Jonathan.prm-nostay@me.com 44,254
IV-1-3	Teléfono No	
IV-1-4	Faximila No	
IV-1-5	e-mail	
IV-1-6	Registro del Agente No	
IV-2	Agente adicional	Agente(s) adicional con misma dirección como primer nombre agente
IV-2-1	Nombre(s)	BABALMO, FERRERA M (32 886) BAKAR, DEANNA L (45 266) BOGIE TORRES J (44 886) BOLLEST, MARIA C (39 143) COWEN Jacqueline M (41 474) D AMICO, STEPHEN C (46, 652) DOWNS STEPHEN E (26 693) DUNCAN, LAURENCE A (14 895) DUNCAN RAYMOND D (46 874) GIBSONS MAUREEN E (44 121) GILLIAN PAUL D (42 491) GRIFFIN LATT GARY (47 589) HARRISON WILLIAM (32 795) LAWRENCE JOHN A (44 888) MARTIN MAUREEN P (42 743) MILLER ELIZABETH L (44 896) MORRIS BUTCHER (22 776) NEER Audrey T (32 324) 200 0100 O 145 914 JANATTON Mary X (39 408) OWEN Joseph C (44 391) WILLIAMS 172 954)

Petitorio PCT

158

		ALBERTI Aldo(31,887) CHEN Jianhui T (47 487, LUNCZT Samuel (25,8.9), RYPERSON James(52 867) MASUTINA Shu-(41,174), HONG Pamela A (48 286), RYAN Richard(30,491), MILLES Murray(33 810) KILCYNZ Doris(33,103), BRIDGER, Roderic E (28 731)
V	Designaciones	
V-1	Revisado de este petitorio hecho a la Regla 4.2(b)	
VI-1	Solicitud de reivindicación de prioridad previa nacional	21 Septiembre 2004 (21 09 2004)
VI-1-1	Fecha de presentación	60/612 899
VI-1-2	Solicitud N°	EU
VI-1-3	País	
VI-4	Prerrogativa documental petitoria	VI 1
	Se ruega a la Oficina receptora que prepare y transmita a la Oficina Internacional una copia certificada de la solicitud anterior, de las solicitudes anteriores identificadas, supra como punto a punto(a)	
VII-1	Autoridad de Búsqueda Internacional	Oficina Europea de Patentes (EPO)
	Región	(284, 28)
VIII	Declaraciones	Número de declaraciones
VIII-1	Declaración con la intención del inventor	
VIII-2	Declaración como para la autorización del solicitante, como en la fecha de presentación internacional para solicitar y patentar una patente	1
VIII-3	Declaración como para la autorización del solicitante como en la fecha de presentación internacional para reivindicar la prioridad de la solicitud previa	1
VIII-4	Declaración de los inventores sobre los procedimientos de designación de los Estados Unidos de América	
VIII-5	Declaración como descripciones o excepciones no perjudiciales para caracter de novedad	

VIII-2-1 (iv)	Declaración autorizada para solicitar y otorgar una patente Declaración autoriza el solicitante como es la fecha de presentación internacional para solicitar y otorgar una patente (Regla 4 17 iii) y el bis (iv) iii) en caso donde la declaración bajo la Regla 4 17, iv) no sea apropiada. Nombre:	En relación a esta solicitud internacional BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY Se autoriza a reivindicar la prioridad de la solicitud previa en virtud de la siguiente:
VIII-2-1 (iv)		Una versión de WATSON, William a BRISTOL MYERS SQUIBB COMPANY con fecha de octubre 2004 (06 10 2004)
VIII-2-1 (iv)		Una versión de HERS, Neil a MYERS SQUIBB COMPANY con fecha de octubre 2004 (06 10 2004)
VIII-2-1 (ix)	Esta declaración está hecha para el propósito de	Todas las designaciones excepto la designación de los Estados Unidos de América

157/60

VIII-3.1	Declaración: Autorización para solicitar y otorgar una patente Declaración como Autoriza al solicitante como en la fecha de presentación internacional para solicitar y otorgar una patente (Reglas 4.1-11.1) y 52.1-52.11.1 en caso donde la declaración bajo la Regla 4.1-11.1 no sea apropiada. Nombre	En relación a esta solicitud internacional BRISTOL-MYERS SQUIRE COMPANY se autoriza a reivindicar la prioridad de la solicitud No. 63 623 371 en virtud de lo siguiente
VIII-3.1 (iv)		Una versión de WARREN William a BRISTOL-MYERS SQUIRE COMPANY, con fecha 16 Octubre 2004, es la 2004)
VIII-3.1 (v)		Una versión de WENG Wei a BRISTOL-MYERS SQUIRE COMPANY con fecha 16 Octubre 2004 106 10, 2004)
VIII-3.1 (ix)	Esta declaración está hecha para el propósito de:	Todas las designaciones

Petitorio PCT

161

IX	Lista de verificación	Número de hojas	Archivos electrónicos anexos
IX-1	Petitorio	6	✓
IX-2	Descripción	40	-
IX-3	Reivindicaciones	4	-
IX-4	Resumen	1	✓
IX-5	Dibujos	0	-
IX-7	Total	51	-
	Puntos acompañantes	Papel de documento(s) anexos	Archivos electrónicos anexos
IX-8	Hoja de cálculo de tasa	✓	-
IX-10	Original del poder general Protesta del Abogado	✓	-
IX-17	Diskette PCT-WAFB	-	✓
IX-18	Otro		
IX-18	Otro		
IX-19	Figura de los dibujos para acompañar el resumen en el momento de su publicación		
IX-28	Idioma de presentación de la solicitud internacional de patente	INGLÉS	
X-1	Firma del solicitante o del mandatario	Rúbrica	
X-1-1	Nombre	PROVOST, Jonathan, J	
X-1-2	Nombre de signature		
X-1-3	Capacidad		
PARA LA OFICINA RECEPTORA ÚNICAMENTE			
10-1	Fecha efectiva de recepción de la pretendida solicitud internacional		
10-2	Dibujos		
10-2 1	Recibidos		
10-2 2	No recibidos		
10-3	Fecha efectiva de recepción rectificada de la recepción ulterior para dentro del plazo de documentos o de dibujos que completa la pretendida solicitud internacional		
10-4	Fecha de recepción dentro del plazo de las correcciones solicitadas según el Artículo 11(2) del PCT		
10-5	Autoridad de búsqueda internacional	ISA/EP	
10-6	Transmisión de la copia para la búsqueda diferida hasta que se pague la tasa de búsqueda		
PARA USO ÚNICAMENTE DE LA OFICINA INTERNACIONAL			
11-1	Fecha de recepción del ejemplar Original por la Oficina Internacional		

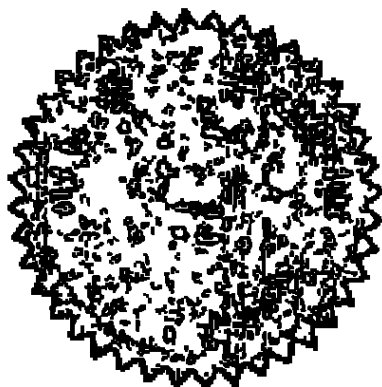
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

- 1 COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
- 2 THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY
LAURA O KNOBL
- 3 ACTING IN THE CAPACITY OF
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
- 4 BEARS THE SEAL/STAMP OF
LAURA O KNOBL, NOTARY

CERTIFY

- 5 AT TRENTON, NEW JERSEY
- 6 THE 13TH DAY OF JANUARY 2006
- 7 BY John E McCormac, CPA NEW JERSEY TREASURER
- 8 NO 224488c
- 9 SEAL/STAMP
- 10 SIGNATURE



John E. McCormac

En la ciudad de Trenton, Nueva Jersey, a los 13 días del mes de Enero del 2006, yo, el Notario Público, Laura O. Knobl, certifico que el Sr. John E. McCormac, CPA, es el Tesorero del Estado de Nueva Jersey, y que el presente documento es una copia fiel del original que se encuentra en mi poder.

13 MAR. 2007

NOTARIO CLARENZA
Notario Público, Nueva Jersey
Ciudad de Camden, Nueva Jersey



163

Brigard & Castro
BOGOTA COLOMBIA

PODER

POWER OF ATTORNEY

Y: (nosotros)

I (We) BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

domiciliado(s) en

domiciled in Princeton, New Jersey, USA

Nombre(amos) a JUAN PABLO CADENA SARMIENTO y/o CARLOS H PALACIO EASTMAN y/o MARTIN E. TORRES CARDOZO, de Bogota Colombia apoderados ve, daderos y legales con poder especial, amplio y suficiente, para recibir de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policia, en cualquier instancia o recurso la obtencion de patentes de invencion, registros de marcas diseños industriales, modelos de utilidad, depositos de nombres comerciales, marcas comerciales y enseñs reglas de derechos de autor y derechos sobre los mismos, obtencion de certificados de obtencion de variedades vegetales, así como sus prórogas, renovaciones anotaciones de traspaso, cambios de nombre y/o domicilio; mejorar tramitar y registrar conatos de licencias y licencias de cualesquiera clases; intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso ante cualquier juez, corporación funcionario publico o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policia tales como oposiciones al registro de marcas, acciones en caducidad, cancelación y nulidad acciones reivindicatorias, acciones de evicción de la obtención o explotación de licencias, acciones de competencia desleal demandas penales, acciones de indemnización de perjuicios, reclamos y observaciones a solicitudes de patentes diseños industriales modelos de utilidad, en el ejercicio de medidas cautelares y en otras acciones o medidas similares

Hereby appoints JUAN PABLO CADENA SARMIENTO and/or CARLOS H PALACIO EASTMAN and/or MARTIN E. TORRES CARDOZO, of Bogota, Colombia, my true and lawful attorneys with special ample and sufficient power to obtain from the Colombian administrative judicial and police offices and authorities in any instance, privileges of patent of invention, registration of trademarks, industrial designs and utility models registration of commercial names, slogans and emblems, registration of copyright and contracts related thereto, certificates of obtainment of vegetable varieties, as well as extensions renewals and renewal of assignments and changes of name and domicile related to the above to prepare prosecute and register licenses of any kind, to act as plaintiff or defendant in any instance or recourse, and before any judge corporation, public official or authority in judicial administrative and police actions, such as oppositions to the registration of trademarks, caducity cancellation and nullity actions, claim actions derived from the obtaining or exploitation of licenses, action of unfair competition criminal proceedings, actions for payment of damages claims or observations on patent applications, models, industrial designs and utility models in the exercise of preventive measures and in other actions or similar proceedings

A este efecto, lo(s) faculto(amos) para elevar solicitudes formular descripciones enmiendas, protestas declaraciones, oposiciones, cancelaciones, nulidades, apelaciones y reclamos, pagar impuestos cuotas y gravámenes prescritos por la ley, renunciar o desistirse de dichos conceptos o en curso de concesion, recibir toda clase de documentos y valores, dando el descargo respectivo, y en general, para dar ante dichas autoridades todas las pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de mis (nuestros) intereses con todas las demás facultades legales necesarias

To the effect they hereby empowered to file applications formulate descriptive amendments protests declarations, oppositions, cancellations nullities appeals and claims, to pay taxes, quotas and assessments prescribed by law, renounce or waive the rights granted or in the process of granting, to receive all kinds of documents and valuables, giving the respective release of receipt and in general to take before said authorities the necessary steps to such effect, and any measures that they may deem pertinent to the safeguard of my (our) interest(s) with all the other necessary legal powers

Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en mi (nuestro) nombre lo actuado así como la facultad de desistirse transigir comprometer, y la de sustituir en todo o en parte y/o ocar sustituciones. Asumiendo nombre(amos) a JUAN PABLO CADENA SARMIENTO y/o CARLOS H PALACIO EASTMAN y/o MARTIN E. TORRES CARDOZO, domiciliado(s) en la Carrera 7 No 18-56 Piso 9, mis (nuestro) apoderados en Colombia, con facultades para recibir notificaciones y designar apoderados, judiciales o extrajudiciales

This power includes the faculty to ratify or confirm deeds, settle and compromise on my (our) behalf and to substitute this power in whole or in part and to revoke substitutions. At the same time I (We) hereby appoints JUAN PABLO CADENA SARMIENTO and/or CARLOS H PALACIO EASTMAN and/or MARTIN E. TORRES CARDOZO, domiciled in Carrera 7 No. 18-56, Piso 9, my (our) attorney(s) in fact, with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys

OTorgado y firmado on

and signed at

hoy de 00

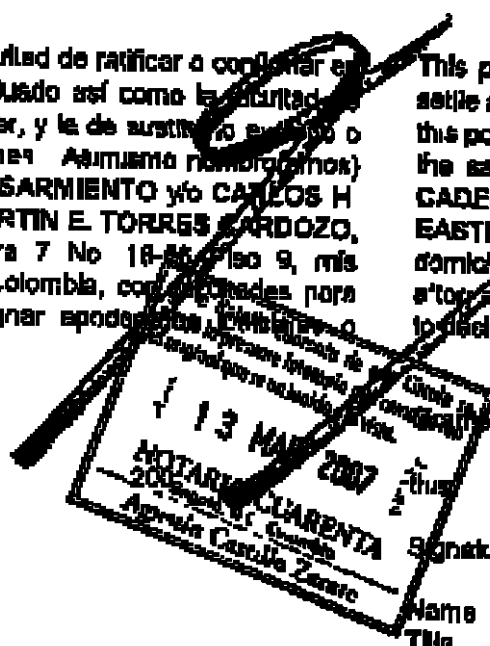
1st day Jan at 2006

Firma

Signature Suzanne E. Babajko

Nombre Cargo

Name Title Senior Patent Counsel



~~101~~ 164

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

Hoy, _____ de _____
personalmente compareció ante mí _____

On this 11 day of January of 2006 personally
appeared before me SUZANNE E BABAJKO

a quien conozco y de quien me consta que firmó el anterior
documento, corroborando juramentado declaró y dijo que él
(ella) es _____

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 (she) is the
SENIOR PATENT COUNSEL

de _____

of BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

Sociedad legalmente constituida para un período de
duración que aún no ha terminado; 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
representación de la expresada compañía es el sello oficial
de ella y que el objeto para el cual se confiere este
instrumento esta comprendido dentro del objeto social de la
sociedad

Which is legally constituted for a term not yet expired, that
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
purpose of company

El suscrito Notario hace constar que tuvo a la vista las
pruebas de la existencia de la sociedad

The undersigned Notary Public attests that he has seen the
documents that prove the existence of the company

Estado de
con fecha _____

State of
under date of _____

y que quien confiere el presente poder es su representante

and that he (she) who grants the present power of attorney
is its Representative

Notario Público (sello)

**CERTIFICADO NOTARIAL
PERSONA NATURAL**



Public Notary (Seal)

**NOTARIAL CERTIFICATE
NATURAL PERSON**

Hoy _____ de _____ compareció(eron) ante mí _____

On this _____ day of January of 2006
personally appeared before me

Suzanne E Babajko

a quien (as) conozco y me consta que es(son) la(s)
persona(s) firmante(s) del documento que precede y
cuien(as) declara(n) que o organ el mismo para los fines y
propósitos que en él se expresan

who is(are) known to me and who I attest executed the
foregoing document and he (they) declared he (they)
grant(s) the document for the uses and purposes thereon
expressed

Maura O. Knobl
Notary Public

MAURA O. KNOBL
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
My Commission Expires 12/31/2008

Notario Pública (sello)

LEGALIZACION POR APOSTILLA ES REQUERIDA

LEGALIZATION BY APOSTILLE IS REQUIRED

108
165

**TRADUCCION AL ESPAÑOL del Documento de Poder otorgado por
BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY domiciliada en Princeton, New
Jersey, Estados Unidos de America**

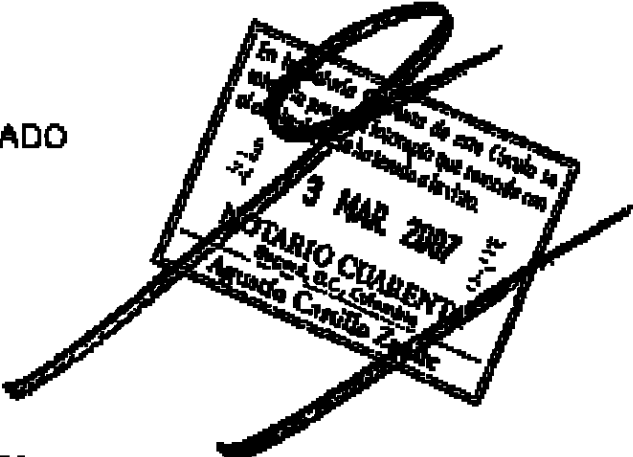
APOSTILLA

(CONVENCION DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961)

- 1 PAÍS ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA**
- 2 ESTE DOCUMENTO PUBLICO HA SIDO FIRMADO POR
MAURA O KNOBL**
- 3 ACTUANDO EN CAPACIDAD DE
NOTARIO PUBLICO DE NEW JERSEY**
- 4 LLEVA EL SELLO/TIMBRE DE
MAURA O KNOBL, NOTARIO**

CERTIFICADO

- 5. EN TRENTON, NEW JERSEY**
- 6 EL 13 DE ENERO DE 2008**
- 7 POR John E McCormac, CPA, TESORERO DE NEW JERSEY**
- 8 NO A248886**
- 9 SELLO/TIMBRE**
- 10 FIRMA**



(Firma)

166

Carrera 19 No 27-00 Piso 5 7 y 10
Conmutador 3 82 08 40
Fax 350 52 20
E-mail info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

167

Folio 170

2020
Bogotá D C ,

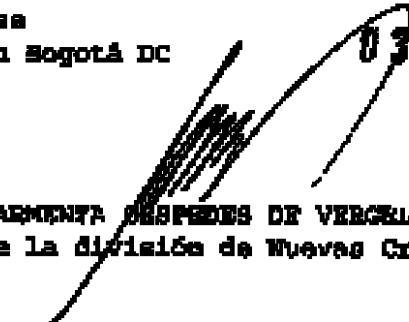
Doctor(a)
CADERNA SARMIENTO JUAN PABLO
Apoderado(a) y/o Representante de
BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

REFERENCIA	Radicación No	07 29052
	Solicitud Internacional	pct/us2005/034359
	Fecha inicio fase nacional	23/04/2007
	Trámite	11
	Exento	370
	Actuación	416
	Oficio No	2981
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCP), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC

03 MAYO 2007


ALIX CARMENZA ESPINOSA DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

adpall