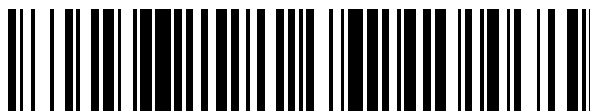


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 732 703**

51 Int. Cl.:

**A61K 45/06** (2006.01)  
**A61K 31/155** (2006.01)  
**A61K 31/7034** (2006.01)  
**A61P 3/04** (2006.01)  
**A61P 3/10** (2006.01)  
**A61K 31/4436** (2006.01)  
**A61K 31/381** (2006.01)  
**A61K 47/38** (2006.01)  
**A61K 31/7042** (2006.01)

12

### TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.07.2010 PCT/US2010/041136**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **13.01.2011 WO11005811**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.07.2010 E 10735109 (0)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.05.2019 EP 2451482**

54 Título: **Terapia de combinación para el tratamiento de la diabetes**

30 Prioridad:

**06.07.2010 US 830479**  
**08.07.2009 US 223881 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**25.11.2019**

73 Titular/es:

**JANSSEN PHARMACEUTICA NV (100.0%)**  
**Turnhoutseweg 30**  
**2340 Beerse, BE**

72 Inventor/es:

**LIANG, YIN;**  
**RYAN, JOHN;**  
**WOLDU, ABRAHAM, B. y**  
**WU, LISA, E.**

74 Agente/Representante:

**IZQUIERDO BLANCO, María Alicia**

ES 2 732 703 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

**DESCRIPCION**

Terapia de combinación para el tratamiento de la diabetes

5 REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

Esta solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud Provisional de Estados Unidos 61/223.881, presentada el 8 de julio de 2009.

10 CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención está dirigida a terapia de combinación y a métodos para el tratamiento y la prevención de trastornos relacionados con la glucosa, como la diabetes mellitus tipo 2 y el Síndrome X. La presente invención está dirigida además a composiciones farmacéuticas para la terapia de combinación y a los métodos descritos en la presente.

15 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

20 La diabetes mellitus es un término médico para la presencia de glucosa en sangre elevada. Las personas con diabetes o no producen insulina, producen demasiado poca insulina o no responden a la insulina, lo que da como resultado la acumulación de glucosa en sangre. La forma más común de diabetes es la diabetes tipo 2, antes denominada como diabetes de aparición en adultos o diabetes no dependiente de insulina (NIDDM), que puede representar > 90% de la diabetes en adultos. Sin embargo, a medida que la población más joven tiene cada vez más sobrepeso u obesidad, la diabetes tipo 2 se está volviendo más frecuente en adolescentes y niños. La diabetes también puede referirse a diabetes gestacional, diabetes tipo 1 o diabetes autoinmune, antes denominada diabetes de inicio juvenil y diabetes tipo 1 1/2, también denominada como diabetes latente-autoinmune en adultos o LADA. La diabetes puede aparecer debido a los malos hábitos alimenticios o la falta de actividad física (por ejemplo, estilo de vida sedentario), mutaciones genéticas, lesiones en el páncreas, fármacos (por ejemplo, terapias para el SIDA) o exposición a productos químicos (por ejemplo, esteroides) o enfermedad (por ejemplo, fibrosis quística, síndrome de Down, síndrome de Cushing). Dos tipos raros de defectos genéticos que conducen a la diabetes se denominan diabetes de inicio en la madurez (MODY) y diabetes mellitus atípica (ADM).

35 La diabetes mellitus tipo 2 (diabetes mellitus no dependiente de la insulina o NIDDM) es un trastorno metabólico que implica la desregulación del metabolismo de la glucosa y la resistencia a la insulina, y complicaciones a largo plazo que afectan los ojos, los riñones, los nervios y los vasos sanguíneos. La diabetes mellitus tipo 2 se desarrolla habitualmente en la edad adulta (vida media o posterior) y se describe como la incapacidad del cuerpo para elaborar o suficiente insulina (secreción anormal de insulina) o su incapacidad para usar la insulina eficazmente (resistencia a la acción de la insulina en los órganos y tejidos objetivo). Más particularmente, los pacientes que padecen diabetes mellitus tipo 2 tienen una deficiencia de insulina relativa. Es decir, en estos 40 pacientes, los niveles de insulina en plasma son de normales a altos en términos absolutos, aunque son más bajos de lo previsto para el nivel de glucosa en plasma que está presente.

45 La diabetes mellitus tipo 2 se caracteriza por los siguientes signos o síntomas clínicos: concentración de glucosa en plasma persistentemente elevada o hiperglucemia; poliuria; polidipsia y/o polifagia; complicaciones microvasculares crónicas como retinopatía, nefropatía y neuropatía; y complicaciones macrovasculares, como hiperlipidemia e hipertensión, que pueden provocar ceguera, enfermedad renal en etapa terminal, amputación de extremidades e infarto de miocardio.

50 El síndrome X, también denominado síndrome de resistencia a la insulina (IRS), síndrome metabólico, o síndrome metabólico X, es un trastorno que presenta factores de riesgo para el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular, incluyendo intolerancia a la glucosa, hiperinsulinemia y resistencia a la insulina, hipertrigliceridemia, hipertensión y obesidad.

55 El diagnóstico de la diabetes mellitus tipo 2 incluye la evaluación de los síntomas y la medición de la glucosa en orina y sangre. La determinación del nivel de glucosa en sangre es necesaria para un diagnóstico preciso. Más específicamente, la determinación del nivel de glucosa en sangre en ayunas es un enfoque estándar usado. Sin embargo, la prueba de tolerancia oral a la glucosa (OGTT) se considera más sensible que el nivel de glucosa en sangre en ayunas. La diabetes mellitus tipo 2 se asocia con una la tolerancia a la glucosa oral (OGT) deteriorada. Por tanto, la OGTT puede ayudar en el diagnóstico de la diabetes mellitus tipo 2, aunque generalmente 60 no es necesaria para el diagnóstico de la diabetes (Emancipator K, Am J Clin Pathol, noviembre 1999; 112(5):665-74; Type 2 Diabetes Mellitus, Decision Resources Inc., marzo 2000). La OGTT permite una estimación de la función secretora de células beta pancreáticas y la sensibilidad a la insulina, lo que ayuda en el diagnóstico de la diabetes mellitus tipo 2 y en la evaluación de la gravedad o la progresión de la enfermedad (por ejemplo, Caumo A, Bergman RN, Cobelli C, J Clin Endocrinol Metab 2000, 85(11): 4396-402). Más particularmente, la OGTT es extremadamente 65 útil para establecer el grado de hiperglucemia en pacientes con niveles de glucosa en sangre en ayunas limítrofes

múltiples que no han sido diagnosticados como diabéticos. Además, la OGTT es útil para evaluar a pacientes con síntomas de diabetes mellitus tipo 2 donde debe establecerse o refutarse claramente el posible diagnóstico de metabolismo de carbohidratos anormal.

5 Por tanto, la tolerancia a la glucosa deteriorada se diagnostica en individuos que tienen niveles de glucosa en sangre en ayunas inferiores a los requeridos para un diagnóstico de la diabetes mellitus tipo 2, pero tienen una respuesta de glucosa en plasma durante la OGTT entre normal y diabética. La tolerancia a la glucosa deteriorada se considera una afección pre-diabética, y la tolerancia a la glucosa deteriorada (según se define por la OGTT) es un factor predictivo importante para el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 (Haffner SM, Diabet Med 1997 agosto; 14 Suppl 3:S12-8).

15 La diabetes mellitus tipo 2 es una enfermedad progresiva asociada con la reducción de la función pancreática y/u otros procesos relacionados con la insulina, agravada por niveles de glucosa en plasma aumentados. Por tanto, la diabetes mellitus tipo 2 habitualmente tiene una fase pre-diabética prolongada y varios mecanismos fisiopatológicos pueden llevar a hiperglucemia patológica y tolerancia a la glucosa deteriorada, por ejemplo, anomalías en la utilización y efectividad de la glucosa, acción de la insulina y/o producción de insulina en el estado prediabético (Goldberg RB, Med Clin North Am 1998 julio; 82(4):805-21).

20 El estado pre-diabético asociado con la intolerancia a la glucosa también puede asociarse con una predisposición a la obesidad abdominal, resistencia a la insulina, hiperlipidemia y presión sanguínea alta, es decir, Síndrome X (Groop L, Forsblom C, Lehtovirta M, Am J Hypertens, septiembre 1997;10(9 Pt 2):172S-180S; Haffner SM, J Diabetes Complications marzo-abril 1997;11(2):69-76; Beck-Nielsen H, Henriksen JE, Alford F, Hother-Nielsen O, Diabet Med septiembre 1996;13(9 Suppl 6):S78-84).

25 Por tanto, el metabolismo de los carbohidratos defectuoso es fundamental para la patogénesis de la diabetes mellitus tipo 2 y la tolerancia a la glucosa deteriorada (Dinneen SF, Diabet Med agosto 1997; 14 Suppl 3:S19-24). De hecho, existe una continuación de la tolerancia a la glucosa deteriorada y la glucosa en ayunas deteriorada a la diabetes mellitus Tipo 2 definitiva (Ramlo-Halsted BA, Edelman SV, Prim Care diciembre 1999; 26 (4): 771-89).

30 La intervención temprana en individuos con riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2, centrándose en reducir la hiperglucemia patológica o la tolerancia a la glucosa deteriorada puede prevenir o retrasar la progresión hacia la diabetes mellitus tipo 2 y las complicaciones asociadas y/o el síndrome X. Por lo tanto, tratando eficazmente la tolerancia a la glucosa oral deteriorada y/o los niveles elevados de glucosa en la sangre, se puede prevenir o inhibir la progresión del trastorno a diabetes mellitus tipo 2 o síndrome X.

35 El tratamiento típico de los trastornos de la glucosa incluyendo la diabetes mellitus tipo 2 y el Síndrome X, se centra en mantener el nivel de glucosa en sangre lo más cerca posible de lo normal e incluye dieta y ejercicio, y cuando es necesario, tratamiento con agentes antidiabéticos, insulina o una combinación de los mismos. La diabetes mellitus tipo 2 que no se puede controlar mediante la gestión de la dieta se trata con agentes antidiabéticos orales incluyendo, pero no limitados a, sulfonilureas (por ejemplo, no limitadas a la primera generación: clorpropamida, tolazamida, tolbutamida; segunda generación: gliburida, glipizida y tercera generación: glimepirida), biguanidas (por ejemplo, metformina), tiazolidinedionas (por ejemplo, rosiglitazona, pioglitazona, troglitazona), inhibidores de la alfa-glucosidasa (por ejemplo, acarbosa, miglitol), meglitinidas (por ejemplo, repaglinida), otros compuestos sensibles a la insulina y/o otros agentes antiobesidad (por ejemplo, orlistat o sibutramina). Para el Síndrome X, los agentes antidiabéticos se combinan adicionalmente con agentes farmacológicos para el tratamiento de las comorbilidades concomitantes (por ejemplo, antihipertensivos para la hipertensión, agentes hipolipidémicos para la hiperlipidemia).

40 Las terapias de primera línea suelen incluir metformina y sulfonilureas, así como tiazolidinedionas. La monoterapia con metformina es una opción de primera línea, especialmente para tratar pacientes diabéticos tipo 2 que también son obesos y/o dislipidémicos. La falta de una respuesta adecuada a la metformina es seguida a menudo de tratamiento con metformina en combinación con sulfonilureas, tiazolidinedionas o insulina. La monoterapia con sulfonilurea (incluyendo todas las generaciones de fármacos) también es una opción de primera línea común. Otra opción de tratamiento de primera línea puede ser las tiazolidinedionas. A los pacientes que no responden apropiadamente a la monoterapia oral antidiabética se les dan combinaciones de estos agentes. Cuando no se puede mantener el control glucémico sólo con antidiabéticos orales, se usa la terapia con insulina como monoterapia o en combinación con agentes antidiabéticos orales. Estas mismas estrategias, opcionalmente en combinación con estrategias adicionales (por ejemplo, antihipertensivos) pueden usarse para el tratamiento del Síndrome X.

60 Los agentes antidiabéticos incluyen, pero no están limitados a:

(a) Sulfonilureas, que aumentan la producción de insulina estimulando las células beta pancreáticas y, por lo tanto, actúan como secretagogos de insulina. El principal mecanismo de acción de las sulfonilureas es cerrar los canales de potasio sensibles a ATP en la membrana plasmática de células beta, iniciando una cadena de

eventos que da como resultado la liberación de insulina. Ejemplos adecuados de sulfonilureas incluyen, pero no están limitados a, clorpropamida, tolazamida, tolbutamida, gliburida, glipizida, glimepirida y similares.

(b) Meglitinidas, otra clase de secretagogos de insulina, que tienen un mecanismo de acción distinto del de las sulfonilureas. Los ejemplos adecuados de meglitinidas incluyen, pero no están limitados a, repaglinida.

(c) Agentes que modifican la secreción de insulina, como el péptido-1 similar al glucagón (GLP-1) y sus miméticos, el péptido glucosa-insulinotrópico (GIP) y sus miméticos, la exendina y sus miméticos, y los inhibidores de la proteasa dipeptilo (DPPIV).

(d) Biguanidas que disminuyen la producción de glucosa en el hígado y aumentan la captación de glucosa. Los ejemplos adecuados incluyen, pero no están limitados a metformina.

(e) Tiazolidinedionas, fármacos sensibilizadores a la insulina que disminuyen la resistencia a la insulina periférica mejorando los efectos de la insulina en los órganos y tejidos objetivo. Estos fármacos se unen y activan el receptor nuclear, el receptor-gamma activado por el proliferador de peroxisoma (PPAR-gamma) que aumenta la transcripción de genes sensibles a la insulina específicos. Ejemplos adecuados de agonistas de PPAR-gamma son las tiazolidindionas que incluyen, pero no están limitadas a, rosiglitazona, pioglitazona, troglitazona, isaglitazona (conocida como MCC-555), ácido 2-[2-[(2R)-4-hexil-3,4-dihidro-3-oxo-2H-1,4-benzoxazin-2-il]etoxi]-benceno acético, y similares. Adicionalmente, las no-tiazolidindionas también actúan como fármacos sensibilizadores a la insulina, e incluyen, pero no están limitados a, GW2570 y similares.

(f) Moduladores del receptor de retinoide-X (RXR), también fármacos sensibilizadores a la insulina, que incluyen, pero no están limitados a, taretina, ácido 9-cis-retinoico y similares.

(g) Otros agentes sensibilizadores a la insulina incluyen, pero no están limitados a, INS-1, inhibidores de PTP-1B, inhibidores de GSK3, inhibidores de glucógeno fosforilasa, inhibidores de fructosa-1,6-bifosfatasa, y similares.

(h) Inhibidores de la alfa-glucosidasa que actúan para inhibir la alfa-glucosidasa. La alfa-glucosidasa convierte la fructosa en glucosa, por lo que estos inhibidores retrasan la digestión de carbohidratos. Los carbohidratos no digeridos se descomponen posteriormente en el intestino, reduciendo de este modo el pico de glucosa posprandial. Los ejemplos adecuados incluyen, pero no están limitados a, acarbose y miglitol.

(i) Insulinas, incluyendo las insulinas regulares o de acción corta, de acción intermedia y de acción prolongada, la insulina inhalada y los análogos de insulina, como las moléculas de insulina con diferencias menores en la secuencia de aminoácidos natural. Estas insulinas modificadas pueden tener un inicio de acción más rápido y/o una duración de acción más corta.

(j) Imitadores de moléculas pequeñas de insulina, incluyendo pero no limitados a, L-783281, TE-17411 y similares.

(k) Inhibidores del co-transportador de Na-glucosa que inhiben la reabsorción renal de glucosas como T-1095, T-1095A, fluorizina y similares.

(l) Agonistas de amilina que incluyen, pero no están limitados a, pramlintida, y similares.

(m) Antagonistas de glucagón como AY-279955, y similares.

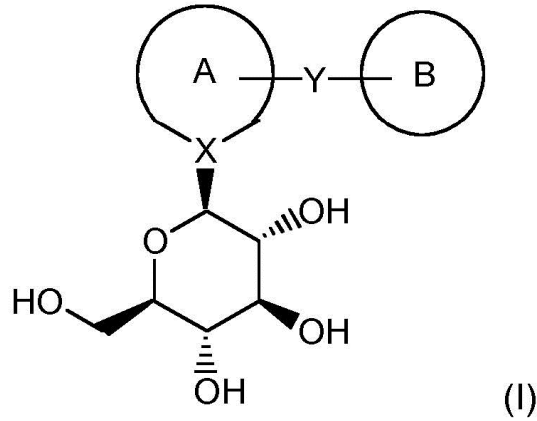
Además de los agentes antidiabéticos, las terapias pueden incluir un tratamiento complementario con agentes antiobesidad como el orlistat, un inhibidor de la lipasa pancreática, que previene la descomposición y la absorción de grasas; o sibutramina, un supresor del apetito e inhibidor de la recaptación de serotonina, norepinefrina y dopamina en el cerebro. Otros agentes contra la obesidad complementarios potenciales adicionales incluyen, pero no están limitados a, supresores del apetito que actúan a través de mecanismos adrenérgicos como benzfetamina, fenmetrazina, fentermina, dietilpropión, mazindol, sibutramina, fenilpropanolamina o efedrina; agentes supresores del apetito que actúan a través de mecanismos serotoninérgicos, como la quipazina, fluoxetina, sertralina, fenfluramina o dexfenfluramina; agentes supresores del apetito que actúan a través de mecanismos de dopamina, por ejemplo, apomorfina; agentes supresores del apetito que actúan a través de mecanismos histaminérgicos (por ejemplo, miméticos de histamina, moduladores del receptor H3); potenciadores del gasto energético, como los agonistas beta-3 adrenérgicos y los estimuladores de la función de la proteína de desacoplamiento; leptina y miméticos de leptina; antagonistas del neuropéptido Y; moduladores de los receptores de melanocortina-1, 3 y 4; agonistas de colecistoquinina; miméticos y análogos del péptido 1 similar a glucagón (GLP-1) (por ejemplo, Exendina); andrógenos (por ejemplo, deshidroepiandrosterona y derivados como etiocholandiona), testosterona, esteroides anabólicos (por ejemplo, oxandrolona) y hormonas esteroideas; antagonistas de receptores de galanina; agentes de citoquinas como el factor neurotrófico ciliar; inhibidores de amilasa; agonistas/miméticos de la enterostatina; antagonistas de orexina/hipocretina; antagonistas de urocortina; agonistas de la bombesina; moduladores de la proteína quinasa A; miméticos del factor de liberación de corticotropina; miméticos de transcripción regulados por cocaína y anfetamina; miméticos de péptidos relacionados con el gen de la calcitonina; e inhibidores de la sintasa de ácidos grasos.

Sigue habiendo una necesidad de proporcionar un tratamiento eficaz para trastornos relacionados con la glucosa como niveles elevados de glucosa, diabetes mellitus tipo 2, síndrome X, y similares. También sigue habiendo una necesidad de proporcionar un tratamiento eficaz para los trastornos relacionados con la glucosa que ralenticen o prevengan también la progresión y/o el desarrollo de la diabetes mellitus tipo 2.

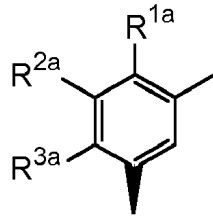
#### SUMARIO DE LA INVENCION

La presente invención está dirigida a la metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso en un método para tratar un trastorno relacionado con la glucosa, dicho método comprendiendo administrar a un sujeto con necesidad de ello una composición farmacéutica que comprende

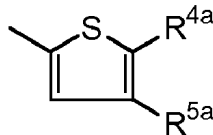
- 5 (a) metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma;  
 (b) un compuesto de fórmula (I)



en donde el Anillo A es



35 en donde R<sup>1a</sup> es un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior o un grupo alcoxi inferior, y R<sup>2a</sup> y R<sup>3a</sup> son átomos de hidrógeno;  
 y el anillo B es



en donde R<sup>4a</sup> es un grupo fenilo opcionalmente sustituido por un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo halo-alcoxi inferior, un grupo mono- o di-alquilamino inferior, un grupo carbamoilo y un grupo mono- o di-alquilcarbamoilo inferior; o un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo carbamoilo o un grupo mono- o di-alquilcarbamoilo inferior, y R<sup>5a</sup> es un átomo de hidrógeno; y Y es -CH<sub>2</sub>;

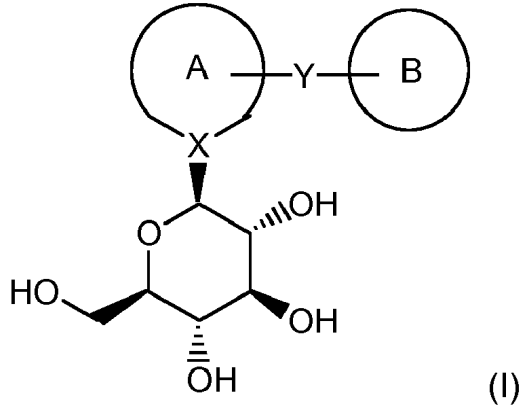
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

- 55 (c) entre aproximadamente el 5% y aproximadamente el 50% en peso de diluyente seleccionado de la lista que comprende lactosa, celulosa microcristalina, fosfato dicálcico y almidón;  
 (d) entre aproximadamente el 1% y aproximadamente el 10% en peso de aglutinante; y  
 (e) entre aproximadamente el 1% y aproximadamente el 10% en peso de disgregante seleccionado de la lista que comprende glicolato de almidón sódico, croscarmelosa sódica y crospovidona;  
 60 en donde la metformina o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma está en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 2000 mg; y el compuesto de fórmula (I) está en una cantidad de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 300 mg.

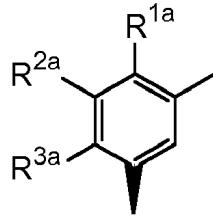
65 La presente invención también está dirigida a un compuesto de fórmula (I) para su uso en un método para tratar un trastorno relacionado con la glucosa, dicho método comprendiendo administrar a un sujeto con necesidad

de ello una composición farmacéutica que comprende

- (a) metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma;
- (b) un compuesto de fórmula (I)

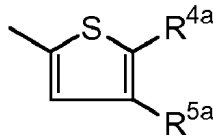


en donde el anillo A es



en donde  $R^{1a}$  es un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior o un grupo alcoxi inferior, y  $R^{2a}$  y  $R^{3a}$  son átomos de hidrógeno;

y el anillo B es



en donde  $R^{4a}$  es un grupo fenilo opcionalmente sustituido por un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo halo-alcoxi inferior, un grupo mono- o di-alquilamino inferior, un grupo carbamoilo, y un grupo mono- o di-alquilcarbamoilo inferior; o un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo carbamoilo o un grupo mono- o di-alquilcarbamoilo inferior, y  $R^{5a}$  es un átomo de hidrógeno; y Y es  $-CH_2-$ ;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

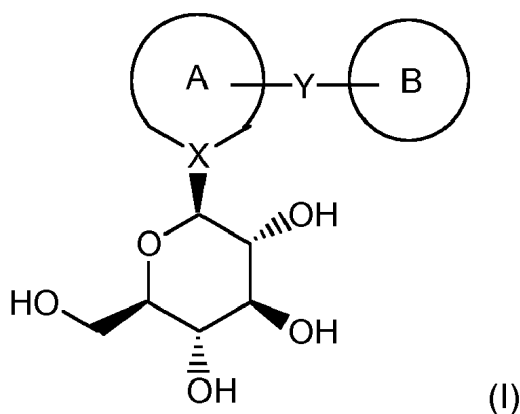
(c) entre aproximadamente el 5% y aproximadamente el 50% en peso de diluyente seleccionado de la lista que comprende lactosa, celulosa microcristalina, fosfato dicálcico y almidón;

(d) entre aproximadamente el 1% y aproximadamente el 10% en peso de aglutinante; y

(e) entre aproximadamente el 1% y aproximadamente el 10% en peso de disgregante seleccionado de la lista que comprende glicolato de almidón sódico, croscarmelosa sódica y crospovidona;

en donde la metformina o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma está en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 2000 mg; y el compuesto de fórmula (I) está en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 300 mg.

La presente divulgación está dirigida a métodos de terapia de combinación para el tratamiento y prevención de trastornos relacionados con la glucosa, dichos métodos comprendiendo administrar a un sujeto con necesidad de ello una cantidad terapéuticamente eficaz de terapia de combinación que comprende (a) metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y (b) un compuesto de fórmula (I)



en donde el Anillo A y el Anillo B son uno de los siguientes:

(1) El anillo A es un anillo heterocíclico monocíclico insaturado opcionalmente sustituido, y el Anillo B es un anillo heterocíclico monocíclico insaturado opcionalmente sustituido, un anillo heterobíciclico fusionado insaturado opcionalmente sustituido, o un anillo de benceno opcionalmente sustituido; o

(2) el Anillo A es un anillo de benceno opcionalmente sustituido, y el Anillo B es un anillo heterocíclico monocíclico insaturado opcionalmente sustituido, o un anillo heterobíciclico fusionado insaturado opcionalmente sustituido en el que Y está enlazado al anillo heterocíclico del anillo heterobíciclico fusionado; o

(3) El anillo A es un anillo heterobíciclico fusionado insaturado opcionalmente sustituido, en el que la fracción de azúcar X-(azúcar) y la fracción -Y-(Anillo B) están ambas en el mismo anillo heterocíclico del anillo heterobíciclico fusionado, y el anillo B es un anillo heterocíclico monocíclico insaturado opcionalmente sustituido, un anillo heterobíciclico fusionado insaturado opcionalmente sustituido, o un anillo de benceno opcionalmente sustituido;

X es un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno; y

Y es  $-(CH_2)_n-$  (en donde n es 1 o 2);

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un profármaco del mismo.

La presente divulgación está dirigida además a los métodos de terapia de combinación para el tratamiento y prevención de trastornos relacionados con la glucosa, dichos métodos comprendiendo administrar a un sujeto con necesidad de ello una cantidad terapéuticamente eficaz de terapia de combinación que comprende (a) gliburida y (b) un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente invención está dirigida además a (a) un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en combinación con (b) metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y (c) una sulfonilurea (preferiblemente gliburida) o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso en el tratamiento y prevención de trastornos relacionados con la glucosa.

La presente divulgación está dirigida además a métodos de terapia de combinación para el tratamiento y la prevención de trastornos relacionados con la glucosa, dichos métodos comprendiendo administrar a un sujeto con necesidad de ello una cantidad terapéuticamente eficaz de terapia de combinación que comprende (a) metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y (b) un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y (c) una sulfonilurea (preferiblemente gliburida) o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

La presente invención está dirigida además a una composición farmacéutica que comprende (a) metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, (b) un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y (c) un excipiente farmacéuticamente aceptable. Una ilustración de la invención es una composición farmacéutica elaborando una mezcla que comprende (a) metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, (b) un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y (c) un excipiente farmacéuticamente aceptable. Una ilustración de la invención es un proceso para elaborar una composición farmacéutica que comprende mezclar (a) metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, (b) un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y (c) un excipiente farmacéuticamente aceptable.

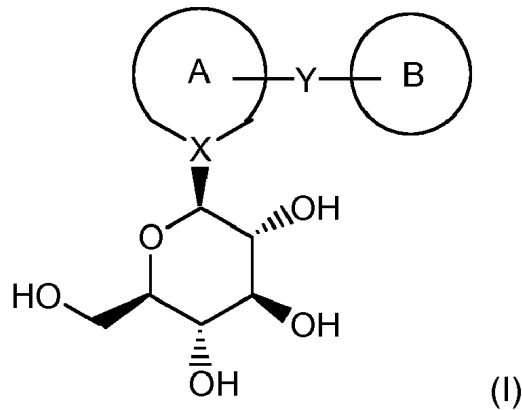
La presente divulgación está dirigida además a una composición farmacéutica que comprende (a) una sulfonilurea (preferiblemente gliburida) o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, (b) un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y (c) un excipiente farmacéuticamente aceptable. Una ilustración de la divulgación es una composición farmacéutica elaborando una mezcla que

comprende (a) una sulfonilurea (preferiblemente gliburida) o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, (b) un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y (c) un excipiente farmacéuticamente aceptable. Una ilustración de la divulgación es un proceso para elaborar una composición farmacéutica que comprende una mezcla que comprende (a) una sulfonilurea (preferiblemente gliburida) o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, (b) un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y (c) un excipiente farmacéuticamente aceptable.

La presente invención está dirigida además a una composición farmacéutica que comprende (a) metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, (b) un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, (c) una sulfonilurea o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y (d) un excipiente farmacéuticamente aceptable. Una ilustración de la invención es una composición farmacéutica elaborada por mezcla que comprende (a) metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, (b) un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, (c) una sulfonilurea o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y (d) un excipiente farmacéuticamente aceptable. Una ilustración de la invención es un proceso para elaborar una composición farmacéutica que comprende una mezcla que comprende (a) metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, (b) un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, (c) una sulfonilurea o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y (d) un excipiente farmacéuticamente aceptable.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente divulgación está dirigida a métodos para el tratamiento y la prevención de trastornos relacionados con la glucosa que comprenden administrar a un sujeto con necesidad de ello una cantidad terapéuticamente eficaz de terapia de combinación que comprende (a) metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y (b) un compuesto de fórmula (I)

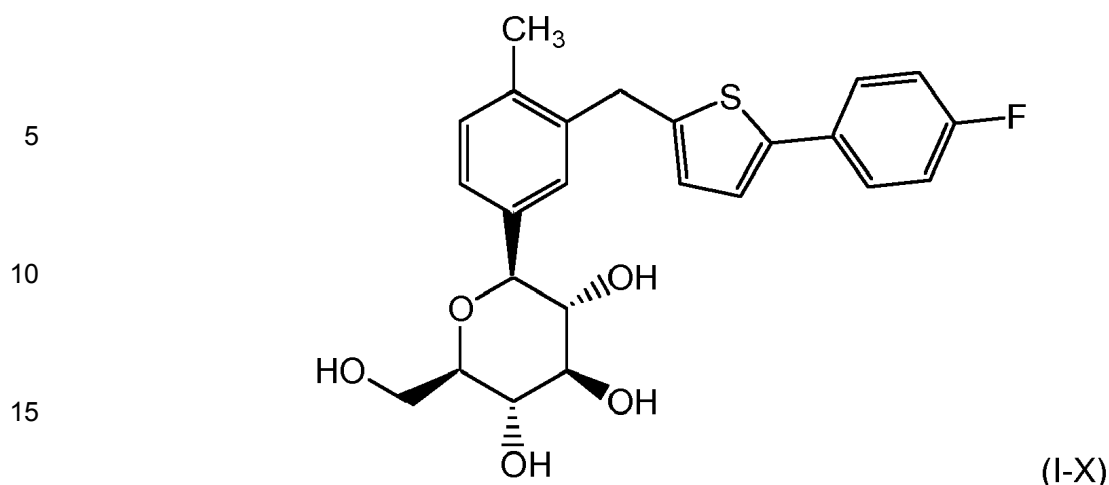


en donde el Anillo A, el Anillo B, X e Y son como se definen en la presente; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Los compuestos de la fórmula (I) muestran una actividad inhibitora contra el transportador de glucosa dependiente de sodio, como por ejemplo SGLT2. Los compuestos de fórmula (I) muestran una actividad inhibitora contra el transportador de glucosa dependiente de sodio, presente en el intestino y el riñón de especies de mamíferos, y muestran además un efecto reductor de la glucosa en sangre. Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse de acuerdo con el procedimiento divulgado en Nomura, S. et al., Publicación de Patente de Estados Unidos US 2005/0233988 A1, publicada el 20 de octubre de 2005.

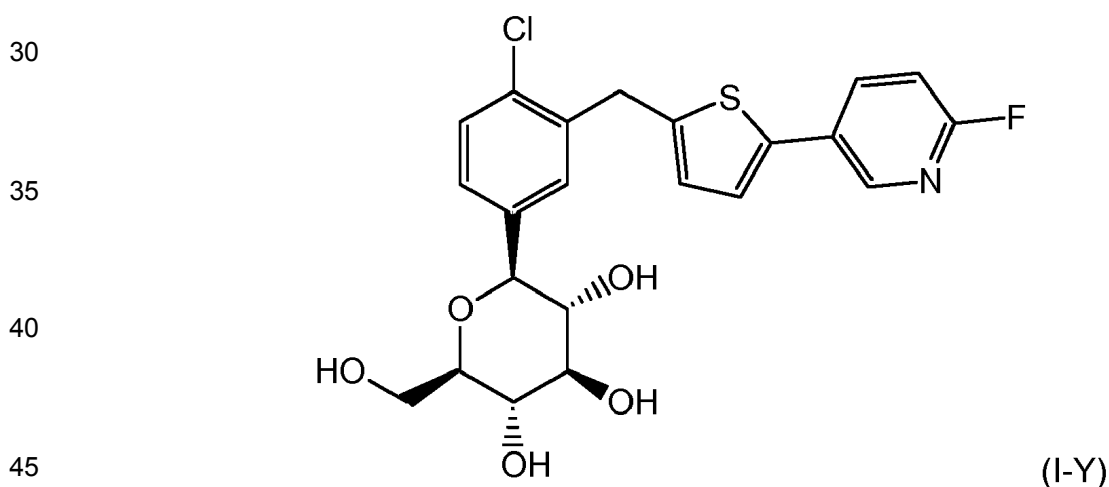
En una realización, la presente invención está dirigida a la metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o (b) un compuesto de fórmula (I-X)





20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en métodos para el tratamiento y la prevención de trastornos relacionados con la glucosa, dicho método comprendiendo administrar a un sujeto con necesidad de ello una cantidad terapéuticamente eficaz de terapia de combinación que comprende (a) metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y (b) un compuesto de fórmula (I-X). En ciertas realizaciones preferidas, el compuesto de fórmula (I-X) es la forma cristalina del hemihidrato del compuesto de fórmula (I-X), como se describe en la WO 2008/069327.

25 En otra realización, la presente invención está dirigida a la metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o (b) un compuesto de fórmula (I-Y)

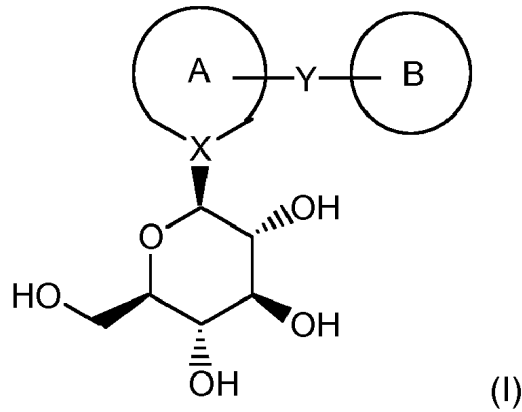


50 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en métodos para el tratamiento y prevención de trastornos relacionados con la glucosa, que comprenden administrar a un sujeto con necesidad de ello una cantidad terapéuticamente eficaz de terapia de combinación que comprende (a) metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y (b) un compuesto de fórmula (I-Y).

55 La presente divulgación está dirigida además a métodos para el tratamiento y prevención de trastornos relacionados con la glucosa que comprenden administrar a un sujeto con necesidad de ello una cantidad terapéuticamente eficaz de terapia de combinación que comprende (a) una sulfonilurea (preferiblemente gliburida) o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y (b) un compuesto de fórmula (I)

60

65



20 en donde el Anillo A, el Anillo B, X e Y son como se definen en la presente; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. En otro aspecto, la presente divulgación está dirigida a métodos para el tratamiento y la prevención de trastornos relacionados con la glucosa que comprenden administrar a un sujeto con necesidad de ello una cantidad terapéuticamente eficaz de terapia de combinación que comprende (a) una sulfonilurea (preferiblemente gliburida) o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y (b) un compuesto de fórmula (I-X) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En otro aspecto, la presente divulgación está dirigida a métodos para el tratamiento y prevención de trastornos relacionados con la glucosa que comprenden administrar a un sujeto con necesidad de ello una cantidad terapéuticamente eficaz de terapia de combinación que comprende (a) una sulfonilurea (preferiblemente gliburida) o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y (b) un compuesto de fórmula (I-Y) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 La metformina y, más particularmente, el clorhidrato de metformina (también conocida por los nombres comerciales GLUCOPHAGE, RIOMET, FORTAMET, GLUMETZA, OBIMET, DIANBEN, DIABEX, DIAFORMIN y otros) es un fármaco antidiabético oral de la clase de biguanida. La metformina es una terapia de primera línea para la diabetes mellitus tipo 2, particularmente en personas con sobrepeso y obesas. La dosificación inicial habitual de metformina (por ejemplo, como comprimidos de clorhidrato de metformina) en los Estados Unidos y ciertos otros países es de 500 mg dos veces al día o 850 mg una vez al día, administrada con las comidas. La dosificación diaria puede aumentarse en incrementos de 500 mg semanales u 850 mg cada 2 semanas, hasta un total de 2000 mg al día, administrados en dosis divididas. Los pacientes también pueden titularse de 500 mg dos veces al día a 850 mg dos veces al día después de 2 semanas. Para aquellos pacientes que requieren control glucémico adicional. La metformina puede administrarse a una dosis diaria máxima de 2550 mg al día. Las dosis por encima de 2000 mg pueden tolerarse mejor administradas tres veces al día con las comidas. Preferiblemente, la metformina o sal farmacéuticamente aceptable de la misma es clorhidrato de metformina.

40 La gliburida (también conocida como glibenclamida, y también conocida por los nombres comerciales DIABETA, GLYNASE PRESTAB, MICRONASE y otros) es un antidiabético oral de la clase de las sulfonilureas. La gliburida se usa para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo II y funciona inhibiendo los canales de potasio sensibles a ATP en las células beta pancreáticas. Esta inhibición provoca la despolarización de la membrana celular, lo que provoca que se abran los canales de calcio dependientes de voltaje, lo que a su vez provoca un aumento del calcio intracelular en la célula beta, que estimula la liberación de insulina. La dosificación inicial de gliburida es típicamente de 2,5 mg a 5 mg (1,5 mg a 3 mg, si se administra como gliburida micronizada) tomada diariamente con las comidas. Según sea necesario, las dosificaciones de gliburida pueden aumentarse gradualmente (en pasos de 2,5 mg o menos por semana) hasta 20 mg al día (o hasta 12 mg al día si se administra como gliburida micronizada). La gliburida también puede administrarse en combinación con metformina, y está disponible en combinación con metformina bajo los nombres comerciales GLUCOVANCE y GLIBOMET.

50 La presente invención está dirigida además a (a) metformina o una de sal farmacéuticamente aceptable de la misma o (b) un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o (c) una sulfonilurea o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso en métodos para el tratamiento y la prevención de trastornos relacionados con la glucosa que comprenden administrar a un sujeto con necesidad de ello una cantidad terapéuticamente eficaz de terapia de combinación que comprende (a) metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y (b) un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (c) una sulfonilurea o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

60 En una realización, la presente invención está dirigida a (a) metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o (b) un compuesto de fórmula (I-X) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o (c) una sulfonilurea o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso en métodos para el tratamiento y la prevención de trastornos relacionados con la glucosa que comprenden administrar a un sujeto con necesidad de ello una cantidad terapéuticamente eficaz de terapia de combinación que comprende (a) metformina o una sal

farmacéuticamente aceptable de la misma y (b) un compuesto de fórmula (I-X) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (c) una sulfonilurea o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

5 En otra realización, la presente invención está dirigida a (a) metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o (b) un compuesto de fórmula (I-Y) o un sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o (c) una sulfonilurea o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso en métodos para el tratamiento y la prevención de trastornos relacionados con la glucosa que comprenden administrar a un sujeto con necesidad de ello una cantidad terapéuticamente eficaz de terapia de combinación que comprende (a) metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y (b) un compuesto de fórmula (I-Y) o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (c) una sulfonilurea o sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

15 La presente invención está dirigida además a (a) metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o (b) un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o (c) gliburida para su uso en métodos para el tratamiento y la prevención de trastornos relacionados con la glucosa que comprenden administrar a un sujeto con necesidad de ello una cantidad terapéuticamente eficaz de terapia de combinación que comprende (a) metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y (b) un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (c) gliburida.

20 En otra realización, la presente invención está dirigida a (a) metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma (b) un compuesto de fórmula (I-X) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o (c) gliburida para su uso en métodos para el tratamiento y prevención de trastornos relacionados con la glucosa que comprenden administrar a un sujeto con necesidad de ello una cantidad terapéuticamente eficaz de terapia de combinación que comprende (a) metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y (b) un compuesto de fórmula (I-X) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (c) gliburida.

25 En otra realización, la presente invención está dirigida a (a) metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o (b) un compuesto de fórmula (I-Y) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o (c) gliburida para su uso en métodos para el tratamiento y prevención de trastornos relacionados con la glucosa que comprenden administrar a un sujeto con necesidad de ello una cantidad terapéuticamente eficaz de terapia de combinación que comprende (a) metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y (b) un compuesto de fórmula (I-Y) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (c) gliburida.

35 Las sulfonilureas son una clase de compuestos farmacéuticos que aumentan la producción de insulina estimulando las células beta pancreáticas y, por lo tanto, actúan como secretagogos de insulina. El mecanismo principal de acción de las sulfonilureas es cerrar los canales de potasio sensibles a ATP en la membrana plasmática de células beta, iniciando una cadena de eventos que da como resultado la liberación de insulina. Los ejemplos adecuados de sulfonilureas incluyen, pero no están limitados a, clorpropamida, tolazamida, tolbutamida, gliburida, glipizida, glimepirida y similares. Un experto en la técnica puede determinar fácilmente las dosificaciones y los regímenes para la administración de sulfonilureas, por ejemplo, consultando el PDR (Physician's Desk Reference) y/o la bibliografía de fármacos requerida por la FDA incluida con el agente farmacéutico. Por ejemplo, una dosificación representativa de clorpropamida (DIABINESE®) es 100-250 mg QD; para tolazamida (TOLINASE®) es de 250 mg QD o BID; para tolbutamida (ORINASE®) es 1000 mg BID o TID; para glimepirida (AMARYL®) es 2 mg QD; para glipizida (GLUCOTROL®) es 5-10 mg QD o BID; y para gliburida (DIABETA®, MICRONASE®) es 2,5-5 mg QD o BID.

45 En una realización de la presente invención, la sulfonilurea se selecciona del grupo que consiste de clorpropamida, tolazamida y tolbutamida; en donde la sulfonilurea está presente en (administrada en) una cantidad en el intervalo de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 3000 mg, o cualquier cantidad o intervalo en el mismo, preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 1000 mg, o cualquier cantidad o intervalo en el mismo. En otra realización de la presente invención, la sulfonilurea se selecciona del grupo que consiste de gliburida, glipizida y glimepirida; y está presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 50 mg, o cualquier cantidad o intervalo en el mismo, preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1,0 mg a aproximadamente 50 mg, más preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 2,0 mg a aproximadamente 25 mg, o cualquier cantidad o intervalo en el mismo.

50 En otra realización de la presente invención, la sulfonilurea es gliburida; en donde la gliburida está presente en (administrada en) una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1,0 mg a aproximadamente 20 mg al día, o cualquier cantidad o intervalo en el mismo; preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 2,5 mg a aproximadamente 20 mg, al día, o cualquier cantidad o intervalo en el mismo, más preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 2,5 mg a aproximadamente 10 mg al día, o cualquier cantidad o intervalo en el mismo, más preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 2,5 mg a aproximadamente 5 mg al día, o cualquier cantidad o intervalo en el mismo.

65 La presente invención está dirigida además a una composición farmacéutica que comprende una cantidad

5 terapéuticamente eficaz de terapia de combinación que comprende (a) metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; y (b) un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La presente invención está dirigida además a una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de terapia de combinación que comprende (a) gliburida; y (b) un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 La presente invención está dirigida además a una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de terapia de combinación que comprende (a) metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; (b) un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (c) una sulfonilurea o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

15 En una realización, la presente invención está dirigida a una composición farmacéutica que comprende (a) metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y (b) un compuesto de fórmula (I-X) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En otra realización, la presente invención está dirigida a una composición farmacéutica que comprende (a) metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y (b) un compuesto de fórmula (I-Y) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En otra realización de la presente invención, la composición farmacéutica es una forma de dosificación de liberación inmediata. En otra realización de la presente invención, la composición farmacéutica es una forma de dosificación de liberación prolongada, en donde la forma de dosificación libera el uno o más de los ingredientes activos durante un período de tiempo en el intervalo de aproximadamente 8 a aproximadamente 24 horas o cualquier cantidad o intervalo en el mismo.

20 En una realización, la presente invención está dirigida a una composición farmacéutica que comprende (a) gliburida y (b) un compuesto de fórmula (I-X) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En otra realización, la presente invención está dirigida a una composición farmacéutica que comprende (a) gliburida y (b) un compuesto de fórmula (I-Y) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En otra realización de la presente invención, dicha composición farmacéutica es una forma de dosificación de liberación inmediata. En otra realización de la presente invención, la composición farmacéutica es una forma de dosificación de liberación prolongada, en donde la forma de dosificación libera el uno o más ingredientes activos durante un período de tiempo en el intervalo de aproximadamente 8 a aproximadamente 24 horas, o cualquier cantidad o intervalo en el mismo.

25 En una realización, la presente invención está dirigida a una composición farmacéutica que comprende (a) metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, (b) un compuesto de fórmula (I-X) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (c) una sulfonilurea o sal farmacéuticamente aceptable de la misma. En otra realización, la presente invención está dirigida a una composición farmacéutica que comprende (a) metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, (b) un compuesto de fórmula (I-Y) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (c) una sulfonilurea o sal farmacéuticamente aceptable de la misma. En otra realización de la presente invención, la composición farmacéutica es una forma de dosificación de liberación inmediata. En otra realización de la presente invención, la composición farmacéutica es una forma de dosificación de liberación prolongada, en donde la forma de dosificación libera uno o más de los ingredientes activos durante un período de tiempo en el intervalo de aproximadamente 8 a aproximadamente 24 horas, o cualquier cantidad o intervalo en el mismo, preferiblemente durante un tiempo en el intervalo de aproximadamente 8 horas a aproximadamente 12 horas, o cualquier cantidad o intervalo en el mismo.

30 En una realización, la presente invención está dirigida a una composición farmacéutica en la que la metformina o sal farmacéuticamente aceptable de la misma es clorhidrato de metformina. En un aspecto, la presente divulgación está dirigida a una composición farmacéutica en la que el clorhidrato de metformina está presente en una cantidad de dosificación en el intervalo de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 2000 mg, preferiblemente de aproximadamente 250 mg a aproximadamente 2000 mg, preferiblemente de aproximadamente 250 mg a aproximadamente 1000 mg, o cualquier cantidad o intervalo en los mismos. En otra realización, la presente invención está dirigida a una composición farmacéutica en la que el clorhidrato de metformina está presente en una cantidad de dosificación seleccionada del grupo que consiste de 500 mg, 750 mg, 850 mg, 1000 mg, 1700 mg y 2000 mg.

35 En una realización, la presente invención está dirigida a una composición farmacéutica en la que la gliburida está presente en una cantidad de dosificación en el intervalo de aproximadamente 1,0 mg a aproximadamente 20,0 mg, preferiblemente de aproximadamente 2,5 mg a aproximadamente 20,0 mg, más preferiblemente de aproximadamente 2,5 mg a aproximadamente 10,0 mg, o cualquier cantidad o intervalo en los mismos. En otra realización, la presente invención está dirigida a una composición farmacéutica en la que la gliburida está presente en una cantidad de dosificación seleccionada del grupo que consiste de 1,0, 1,5, 2,5, 5,0, 7,5, 10, 12,5, 15 y 20 mg.

40 En una realización, la presente invención está dirigida a una composición farmacéutica en la que el compuesto de fórmula (I) o sal farmacéuticamente aceptable del mismo se selecciona del grupo que consiste de un compuesto de fórmula (I-X) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y un compuesto de fórmula (I-Y) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En otra realización, la presente invención está dirigida a una

composición farmacéutica en la que el compuesto de fórmula (I) o sal farmacéuticamente aceptable del mismo es el compuesto de fórmula (I-X) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 En un aspecto, la presente divulgación está dirigida a una composición farmacéutica en la que el compuesto de fórmula (I-X) o sal farmacéuticamente aceptable del mismo está presente en una cantidad de dosificación en el intervalo de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 500 mg, preferiblemente de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 300 mg, o cualquier cantidad o intervalo en los mismos. En otra realización, la presente invención está dirigida a una composición farmacéutica en la que el compuesto de fórmula (I-X) o sal farmacéuticamente aceptable del mismo está presente en una cantidad de dosificación en el intervalo de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 300 mg, preferiblemente seleccionado del grupo que consiste de 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg y 300 mg.

15 En un aspecto, la presente invención está dirigida a una composición farmacéutica en la que el compuesto de fórmula (I-Y) o sal farmacéuticamente aceptable del mismo está presente en una cantidad de dosificación en el intervalo de 1 mg a aproximadamente 500 mg, preferiblemente de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg, o de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 50 mg, o cualquier cantidad o intervalo en los mismos. En otra realización, la presente invención está dirigida a una composición farmacéutica en la que el compuesto de fórmula (I-Y) o sal farmacéuticamente aceptable del mismo está presente en una cantidad de dosificación seleccionada del grupo que consiste de 10 mg, 25 mg, 50 mg y 100 mg.

En otra realización más, la presente invención está dirigida a una composición farmacéutica que comprende:

25 (a) metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma;  
(b) un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionado del grupo que consiste de un compuesto de fórmula (I-X) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y un compuesto de fórmula (I-Y) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

30 en donde la metformina o sal farmacéuticamente aceptable de la misma está presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 2000 mg, preferiblemente de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 1000 mg, o cualquier cantidad o intervalo en los mismos; y  
en donde el compuesto de fórmula (I) o sal farmacéuticamente aceptable del mismo está presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 300 mg, o cualquier cantidad o intervalo en el mismo.

En otra realización más, la presente invención está dirigida a una composición farmacéutica que comprende:

40 (a) gliburida; en el que la gliburida está presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1,0 mg a aproximadamente 20 mg, preferiblemente de aproximadamente 2,5 mg a aproximadamente 20 mg, o cualquier cantidad o intervalo en los mismos; y  
45 (b) un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (en donde el compuesto de fórmula (I) o sal farmacéuticamente aceptable del mismo se selecciona preferiblemente del grupo que consiste de un compuesto de fórmula (I-X) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y un compuesto de fórmula (I-Y) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo); en donde el compuesto de fórmula (I) o sal farmacéuticamente aceptable del mismo del mismo está presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 300 mg, o cualquier cantidad o intervalo en el mismo.

50 En una realización de la presente invención, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (I-X) y está presente en la composición farmacéutica en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 300 mg, o cualquier cantidad o intervalo en el mismo. En otra realización de la presente invención, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (I-Y) y está presente en la composición farmacéutica en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 100 mg, o cualquier cantidad o intervalo en el mismo, más preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 50 mg, o cualquier intervalo en el mismo.

60 En otra realización más, la presente invención está dirigida a una composición farmacéutica que comprende:

(a) metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; en donde la metformina o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma está presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 2000 mg, preferiblemente de aproximadamente 500 mg o aproximadamente 1000 mg, o cualquier cantidad o intervalo en el mismo;

(b) un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (en donde el compuesto de fórmula (I) se selecciona preferiblemente del grupo que consiste de un compuesto de fórmula (I-X) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y un compuesto de fórmula (I-Y) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo); en donde el compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo está presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 300 mg, o cualquier cantidad o intervalo en el mismo; y

y (c) gliburida; en donde la gliburida está presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1,0 mg a aproximadamente 20 mg, preferiblemente de aproximadamente 2,5 mg a aproximadamente 20 mg, o cualquier cantidad o intervalo en el mismo.

En una realización, la presente invención está dirigida a una composición farmacéutica que comprende (a) clorhidrato de metformina; (b) un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionado del grupo que consiste de un compuesto de fórmula (I-X) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y un compuesto de fórmula (I-Y) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Los excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen pero no están limitados a, disgregantes, aglutinantes, diluyentes, lubricantes, estabilizantes, antioxidantes, surfactantes, colorantes, plastificantes, recubrimientos y similares. Más particularmente, los excipientes farmacéuticos adecuados comprenden uno o más de los siguientes: (i) diluyentes como lactosa, celulosa microcristalina, fosfato dicálcico, almidón y similares; (ii) aglutinantes como polivinilpirrolidona (como POVIDONE), metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa (como METHOCEL™ E-5), y similares; (iii) disgregantes como glicolato de almidón sódico, croscamelosa sódica, crospovidona y similares; (iv) agentes humectantes como surfactantes, como estearato de lauril sódico, polisorbato 20, y similares; (v) lubricantes como estearato de magnesio, estearil fumarato de sodio, talco y similares; (vi) promotores de flujo o deslizantes como dióxido de silicio coloidal, talco y similares; y otros excipientes que se sabe que son útiles en la preparación de composiciones farmacéuticas. Excipientes farmacéuticos adecuados adicionales y sus propiedades se pueden encontrar en textos como el Handbook of Pharmaceutical Excipients, Editado por R.C. Rowe, P.J. Sheskey & P.J. Weller, Cuarta Edición (Publicado por Pharmaceutical Press, una división de la Royal Pharmaceutical Society de Gran Bretaña). En otra realización, la presente invención está dirigida a una composición farmacéutica como se ha descrito anteriormente, que comprende además una sulfonilurea o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

Las cargas o diluyentes para su uso en las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen cargas o diluyentes usados típicamente en la formulación de productos farmacéuticos. Los ejemplos de cargas o diluyentes para su uso de acuerdo con la presente invención incluyen, pero no están limitados a azúcares como lactosa, dextrosa, glucosa, sacarosa, celulosa, almidones y derivados de carbohidratos, polisacáridos (incluyendo dextratos y maltodextrina), polioles (incluyendo manitol, xilitol y sorbitol), ciclodextrinas, carbonatos de calcio, carbonatos de magnesio, celulosa microcristalina, combinaciones de los mismos, y similares.

Los aglutinantes para su uso en las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen aglutinantes usados comúnmente en la formulación de productos farmacéuticos. Los ejemplos de aglutinantes para su uso de acuerdo con la presente invención incluyen, pero no están limitados a, derivados de celulosa (incluyendo hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa y carboximetilcelulosa sódica), glicol, sacarosa, dextrosa, jarabe de maíz, polisacáridos (incluyendo acacia, tragacanto), guar, alginatos y almidón), almidón de maíz, almidón pregelatinizado, almidón de maíz modificado, gelatina, polivinilpirrolidona, polietileno, polietilenglicol, combinaciones de los mismos y similares.

Los disgregantes para su uso en las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen disgregantes usados comúnmente en la formulación de productos farmacéuticos. Los ejemplos de disgregantes para su uso de acuerdo con la presente invención incluyen, pero no están limitados a almidones, y almidones reticulados, celulosa y polímeros, combinaciones de los mismos y similares. Los disgregantes representativos incluyen celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, ácido algínico, alginato de sodio, crospovidona, celulosa, agar y gomas relacionadas, glicolato de almidón de sodio, almidón de maíz, almidón de patata, glicolato de almidón de sodio, Veegum HV, metilcelulosa, agar, bentonita, carboximetilcelulosa sódica, carboximetilcelulosa de calcio, carboximetilcelulosa, ácido algínico, combinaciones de goma de guar de los mismos, y similares.

Los lubricantes, deslizantes o agentes antiadherentes para su uso en las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen lubricantes, deslizantes y agentes antiadherentes usados comúnmente en la formulación de productos farmacéuticos. Los ejemplos para su uso de acuerdo con la presente invención incluyen, pero no están limitados a, carbonato de magnesio, laurilsulfato de magnesio, silicato de calcio, talco, dióxido de silicio ahumado, combinaciones de los mismos, y similares. Otros lubricantes útiles incluyen, pero no están limitados a, estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico, estearil fumarato de sodio, polietilenglicol, laurilsulfato de sodio, laurilsulfato de magnesio, benzoato de sodio, dióxido de silicio coloidal, óxido de magnesio, silicato de magnesio, aceite mineral, aceites vegetales hidrogenados, ceras, behenato de glicerilo, polietilenglicol, y combinaciones de los mismos, y similares.

- Los surfactantes para su uso en las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen surfactantes comúnmente usados en la formulación de productos farmacéuticos. Los ejemplos de surfactantes para su uso de acuerdo con la presente invención incluyen, pero no están limitados a, surfactantes iónicos y no iónicos o agentes humectantes usados comúnmente en la formulación de productos farmacéuticos, como aceite de ricino etoxilado, glicéridos poliglicolizados, monoglicéridos acetilados, ésteres de ácidos grasos de sorbitán, poloxámeros, ésteres de ácidos grasos de sorbitán de polioxietileno, derivados de polioxietileno, monoglicéridos o derivados etoxilados de los mismos, diglicéridos o derivados de polioxietileno de los mismos, docusato de sodio, laurilsulfato de sodio, ácido cólico, o derivados de los mismos, lecitinas, fosfolípidos, combinaciones de los mismos, y similares.
- Otros polímeros comúnmente usados como excipientes en composiciones farmacéuticas incluyen, pero no están limitados a, metilcelulosa (MC), etilcelulosa (EC), hidroxietilcelulosa (HEC), metil hidroxietilcelulosa (MHEC), hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), carboximetilcelulosa sódica (NaCMC), y similares.
- Las composiciones farmacéuticas pueden comprender además antioxidantes y agentes quelantes. Por ejemplo, las formulaciones farmacéuticas pueden comprender hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), galato de propilo (PG), metabisulfito de sodio, palmitato de ascorbilo, metabisulfito de potasio, EDTA disódico (ácido etilendiamino tetraacético; también conocido como edentato disódico), EDTA, ácido tartárico, ácido cítrico, monohidrato de ácido cítrico y sulfito de sodio.
- Las composiciones farmacéuticas pueden comprender además opcionalmente uno o más reguladores de flujo (o deslizantes). Los reguladores de flujo pueden estar presentes en polvos o gránulos y se mezclan para aumentar la capacidad de flujo de la composición durante la fabricación, particularmente en la preparación de comprimidos producidos por prensado de polvos o gránulos. Los reguladores de flujo que pueden emplearse incluyen, pero no están limitados a, dióxido de silicio (Aerosil) o almidón seco altamente dispersos.
- Un experto en la técnica reconocerá fácilmente que los excipientes farmacéuticamente aceptables apropiados se seleccionan de tal manera que sean compatibles con otros excipientes y no se unan con el compuesto(s) del fármaco (ingrediente(s) activo) ni provoquen la degradación del fármaco.
- Las composiciones de comprimidos pueden comprender además opcionalmente un recubrimiento. Los recubrimientos adecuados incluyen, pero no están limitados a, polímeros formadores de película como, por ejemplo, los del grupo de los derivados de celulosa, dextrinas, almidones, gomas naturales como, por ejemplo, goma arábiga, xantanos, alginatos, alcohol polivinílico, polimetacrilatos y derivados de los mismos como, por ejemplo, Eudragit®; que puede aplicarse al comprimido como soluciones o suspensiones por medio de varios métodos farmacéuticos convencionales como, por ejemplo, recubrimiento con película. El recubrimiento se aplica típicamente como una solución/suspensión que, además de cualquier polímero formador de película presente, puede comprender además uno o más adyuvantes como hidrofílicos, plastificantes, surfactantes, colorantes y pigmentos blancos como, por ejemplo, dióxido de titanio.
- En la invención, la composición farmacéutica comprende entre aproximadamente el 5% y aproximadamente el 50% en peso de diluyentes (en relación al peso total de la composición o capa de composición), preferiblemente entre aproximadamente el 5% y aproximadamente el 25% en peso de diluyente, más preferiblemente aproximadamente el 7% de diluyente.
- En la invención, la composición farmacéutica comprende entre aproximadamente el 1% y aproximadamente el 10% en peso de aglutinante (en relación al peso total de la composición o capa de composición), preferiblemente entre aproximadamente el 3% y aproximadamente el 5% en peso de aglutinante, más preferiblemente aproximadamente el 4% de aglutinante.
- En la invención, la composición farmacéutica comprende entre aproximadamente el 1% y aproximadamente el 10% en peso de disgregante (en relación al peso total de la composición o capa de composición), preferiblemente entre aproximadamente el 2% y aproximadamente el 5% en peso de disgregante, más preferiblemente aproximadamente el 3% de disgregante.
- En realizaciones adicionales de la presente invención, la composición farmacéutica comprende preferiblemente entre aproximadamente el 0% y aproximadamente el 5% en peso de agente humectante (en relación al peso total de la composición o capa de composición), más preferiblemente entre aproximadamente el 0,1% y aproximadamente el 2% en peso de agente humectante, más preferiblemente todavía aproximadamente el 0,3% de agente humectante.
- En realizaciones adicionales de la presente invención, la composición farmacéutica comprende preferiblemente entre aproximadamente el 0% y aproximadamente el 3% en peso de lubricante (en relación al peso total de la composición o capa de composición), más preferiblemente entre aproximadamente el 0,1% y aproximadamente el 2% en peso de lubricante, más preferiblemente todavía aproximadamente el 0,5% de lubricante.

**Definiciones**

El término "**átomo de halógeno**" o "**halo**" significa cloro, bromo, flúor y yodo, y son preferibles el cloro y el flúor.

El término "**grupo alquilo**" significa una cadena de hidrocarburos monovalente saturada lineal o ramificada que tiene de 1 a 12 átomos de carbono. Se prefiere el grupo alquilo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, y es más preferible el grupo alquilo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. Ejemplos de los mismos son el grupo metilo, grupo etilo, grupo propilo, grupo isopropilo, grupo butilo, grupo t-butilo, grupo isobutilo, grupo pentilo, grupo hexilo, grupo isohexilo, grupo heptilo, grupo 4,4-dimetilpentilo, grupo octilo, grupo 2,2,4-trimetilpentilo, grupo nonilo, grupo decilo, y varios isómeros de cadena ramificada de los mismos. Además, el grupo alquilo puede estar opcional e independientemente sustituido por de 1 a 4 sustituyentes como se enumera a continuación, si es necesario.

El término "**grupo alquileo**" o "**alquileo**" significa una cadena de hidrocarburos saturada divalente lineal o ramificada que tiene de 1 a 12 átomos de carbono. Es preferible el grupo alquileo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono es preferible, y es más preferible el grupo alquileo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. Ejemplos de los mismos son el grupo metileno, grupo etileno, grupo propileno, grupo trimetileno, etc. Si es necesario, el grupo alquileo puede estar opcionalmente sustituido de la misma manera que el "grupo alquilo" mencionado anteriormente. Cuando los grupos alquileo como se han definido anteriormente se unen a dos átomos de carbono diferentes del anillo de benceno, forman un carbociclo anillado de cinco, seis o siete miembros junto con los átomos de carbono a los que están unidos, y pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes definidos a continuación.

El término "**grupo alqueniilo**" significa una cadena de hidrocarburos monovalente lineal o ramificada que tiene de 2 a 12 átomos de carbono y que tiene por lo menos un enlace doble. El grupo alqueniilo preferido es un grupo alqueniilo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, y es más preferido el grupo alqueniilo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene de 2 a 4 átomos de carbono. Ejemplos de los mismos son el grupo vinilo, grupo 2-propeniilo, grupo 3-buteniilo, grupo 2-buteniilo, grupo 4-penteniilo, grupo 3-penteniilo, grupo 2-hexeniilo, grupo 3-hexeniilo, grupo 2-hepteniilo, grupo 3-hepteniilo, grupo 4-hepteniilo, grupo 3-octeniilo, grupo 3-noneniilo, grupo 4-deceniilo, grupo 3-undeceniilo, grupo 4-dodeceniilo, grupo 4,8,12-tetradecatrieniilo, etc. El grupo alqueniilo puede estar opcional e independientemente sustituido por 1 a 4 sustituyentes como se menciona a continuación, si es necesario.

El término "**grupo alqueniileo**" significa una cadena de hidrocarburos divalente lineal o ramificada que tiene de 2 a 12 átomos de carbono y que tiene por lo menos un enlace doble. Se prefiere el grupo alqueniileo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, y es más preferible el grupo alqueniileo de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene de 2 a 4 átomos de carbono. Ejemplos de los mismos son el grupo vinileno, grupo propenileno, grupo butadienileno, etc. Si es necesario, el grupo alqueniileo puede estar opcionalmente sustituido por 1 a 4 sustituyentes como se menciona a continuación, si es necesario. Cuando los grupos alqueniileo como se han definido anteriormente se unen a dos átomos de carbono diferentes del anillo de benceno, forman un carbociclo anillado de cinco, seis o siete miembros (por ejemplo, un anillo de benceno fusionado) junto con los átomos de carbono a los que están unidos, y pueden opcionalmente estar sustituido por uno o más sustituyentes definidos a continuación.

El término "**grupo alquinilo**" significa una cadena de hidrocarburos monovalente lineal o ramificada que tiene por lo menos un enlace triple. El grupo alquinilo preferible es un grupo alquinilo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, y es más preferible el grupo alquinilo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene 2 a 4 átomos de carbono. Ejemplos de los mismos son el grupo 2-propinilo, grupo 3-butinilo, grupo 2-butinilo, grupo 4-pentinilo, grupo 3-pentinilo, grupo 2-hexinilo, grupo 3-hexinilo, grupo 2-hepinilo, grupo 3-hepinilo, grupo 4-heptinilo, grupo 3-octinilo, grupo 3-noninilo, grupo 4-decinilo, grupo 3-undecinilo, grupo 4-dodecinilo, etc. El grupo alquinilo puede estar opcional e independientemente sustituido por 1 a 4 sustituyentes como se menciona a continuación, si es necesario.

El término "**grupo cicloalquilo**" significa un anillo de hidrocarburos saturado monovalente monocíclico o bicíclico que tiene de 3 a 12 átomos de carbono, y es más preferible el grupo de hidrocarburos saturado monocíclico que tiene de 3 a 7 átomos de carbono. Ejemplos de los mismos son un grupo alquilo monocíclico y un grupo alquilo bicíclico como el grupo ciclopropilo, grupo ciclobutilo, grupo ciclopentilo, grupo ciclohexilo, grupo cicloheptilo, grupo ciclooctilo, grupo ciclodecilo, etc. Estos grupos pueden estar opcional e independientemente sustituidos por 1 a 4 sustituyentes como se menciona a continuación, si es necesario. El grupo cicloalquilo puede condensarse opcionalmente con un anillo de hidrocarburo saturado o un anillo de hidrocarburo insaturado (dichos anillo de hidrocarburo saturado y anillo de hidrocarburo insaturado pueden contener opcionalmente un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre, SO o SO<sub>2</sub> dentro del anillo, si es necesario), y el anillo de hidrocarburo saturado condensado y el anillo de hidrocarburo insaturado condensado pueden estar opcional e



independientemente sustituidos con 1 a 4 sustituyentes como se menciona a continuación.

El término "**grupo cicloalquilideno**" significa un anillo de hidrocarburos saturado divalente monocíclico o bicíclico que tiene de 3 a 12 átomos de carbono, y es preferible el grupo de hidrocarburos saturado monocíclico que tiene de 3 a 6 átomos de carbono. Ejemplos de los mismos son un grupo alquilideno monocíclico y un grupo alquilideno bicíclico como el grupo ciclopropilideno, grupo ciclobutilideno, grupo ciclopentilidina, grupo ciclohexilideno, etc. Estos grupos pueden estar opcional e independientemente sustituidos con 1 a 4 sustituyentes como se menciona a continuación, si es necesario. Además, el grupo cicloalquilideno puede condensarse opcionalmente con un anillo de hidrocarburo saturado o un anillo de hidrocarburo insaturado (dicho anillo de hidrocarburo saturado y anillo de hidrocarburo insaturado pueden contener opcionalmente un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre, SO o SO<sub>2</sub> dentro del anillo, si es necesario), y el anillo de hidrocarburo saturado y el anillo de hidrocarburo insaturado condensados pueden estar opcional e independientemente sustituidos con 1 a 4 sustituyentes como se menciona a continuación.

El término "**grupo cicloalqueno**" significa un anillo de hidrocarburos insaturado monovalente monocíclico o bicíclico que tiene de 4 a 12 átomos de carbono y que tiene por lo menos un enlace doble. El grupo cicloalqueno preferido es un grupo hidrocarburo insaturado monocíclico que tiene de 4 a 7 átomos de carbono. Ejemplos de los mismos son grupos alqueno monocíclicos como el grupo ciclopentenilo, grupo ciclopentadienilo, grupo ciclohexenilo, etc. Estos grupos pueden estar opcional e independientemente sustituidos con 1 a 4 sustituyentes como se menciona a continuación, si es necesario. Además, el grupo cicloalqueno puede condensarse opcionalmente con un anillo de hidrocarburo saturado o un anillo de hidrocarburo insaturado (dicho anillo de hidrocarburo saturado y el anillo de hidrocarburo insaturado pueden contener opcionalmente un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre, SO o SO<sub>2</sub> dentro del anillo, si es necesario), y el anillo de hidrocarburo saturado y el anillo de hidrocarburo insaturado condensados pueden estar opcional e independientemente sustituidos con 1 a 4 sustituyentes como se menciona a continuación.

El término "**grupo cicloalquino**" significa un anillo de hidrocarburos insaturado monocíclico o bicíclico que tiene de 6 a 12 átomos de carbono, y que tiene por lo menos un enlace triple. El grupo cicloalquino preferido es un grupo hidrocarburo insaturado monocíclico que tiene de 6 a 8 átomos de carbono. Ejemplos de los mismos son grupos alquino monocíclicos como el grupo cicloocinilo, grupo ciclodecinilo. Estos grupos pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 4 sustituyentes como se menciona a continuación, si es necesario. Además, el grupo cicloalquino puede condensarse opcional e independientemente con un anillo de hidrocarburo saturado o un anillo de hidrocarburo insaturado (dichos anillo de hidrocarburo saturado y anillo de hidrocarburo insaturado pueden contener opcionalmente un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre, SO o SO<sub>2</sub> dentro del anillo, si es necesario), y el anillo de hidrocarburo saturado condensado o el anillo de hidrocarburo insaturado pueden estar opcional e independientemente sustituidos con 1 a 4 sustituyentes como se menciona a continuación.

El término "**grupo arilo**" significa un grupo de hidrocarburos aromático monovalente monocíclico o bicíclico que tiene 6 a 10 átomos de carbono. Ejemplos de los mismos son el grupo fenilo, grupo naftilo (incluyendo grupo 1-naftilo y grupo 2-naftilo). Estos grupos pueden estar opcional e independientemente sustituidos con 1 a 4 sustituyentes como se menciona a continuación, si es necesario. Además, el grupo arilo puede condensarse opcionalmente con un anillo de hidrocarburo saturado o un anillo de hidrocarburo insaturado (dichos anillo de hidrocarburo saturado y anillo de hidrocarburo insaturado pueden contener opcionalmente un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre, SO o SO<sub>2</sub> dentro del anillo, si es necesario), y el anillo de hidrocarburo saturado o el anillo de hidrocarburo insaturado condensados pueden estar opcional e independientemente sustituidos con 1 a 4 sustituyentes como se menciona a continuación.

El término "**anillo heterocíclico monocíclico insaturado**" significa un anillo de hidrocarburos insaturado que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, y el preferible es un anillo de hidrocarburos saturado o insaturado de 4 a 7 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre. Ejemplos de los mismos son piridina, pirimidina, pirazina, furano, tiofeno, pirrol, imidazol, pirazol, oxazol, isoxazol, 4,5-dihidrooxazol, tiazol, isotiazol, tiadiazol, triazol, tetrazol, etc. Entre ellos pueden usarse preferiblemente piridina, pirimidina, pirazina, furano, tiofeno, pirrol, imidazol, oxazol y tiazol. El "anillo heterocíclico monocíclico insaturado" puede estar opcional e independientemente sustituido por 1-4 sustituyentes como se menciona a continuación, si es necesario.

El término "**anillo heterobicíclico fusionado insaturado**" significa un anillo de hidrocarburos que comprende un anillo de hidrocarburos saturado o insaturado condensado con el anillo heterocíclico monocíclico insaturado mencionado anteriormente en donde dicho anillo de hidrocarburos saturado y dicho anillo de hidrocarburos insaturado pueden contener opcionalmente un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre, SO, o SO<sub>2</sub> dentro del anillo, si es necesario. El "anillo heterobicíclico fusionado insaturado" incluye, por ejemplo, benzotiofeno, indol, tetrahidrobenzotiofeno, benzofurano, isoquinolina, tienotiofeno, tienopiridina, quinolina, indolina, isoindolina, benzotiazol, benzoxazol, indazol, dihidroisoquinolina, etc. Además, el "anillo" heterocíclico también incluye posibles N-o S-óxidos del mismo.





alquiniilsulfonilo, un grupo cicloalquilsulfonilo, un grupo cicloalqueniilsulfonilo, un grupo cicloalquiniilsulfonilo, un grupo arilsulfonilo, y un grupo heterocicliilsulfonilo, un grupo alquileno, un grupo alquilenoxi, un grupo alquilendioxi, y un grupo alquenileno en donde cada sustituyente puede estar además opcionalmente sustituido por estos sustituyentes. Además, los ejemplos del anillo de benceno opcionalmente sustituido incluyen un anillo de benceno sustituido por un grupo alquileno para formar un carbociclo anillado junto con los átomos de carbono a los que están unidos, y también incluye un anillo de benceno sustituido por un grupo alquenileno para formar un carbociclo anillado como un anillo de benceno fusionado junto con los átomos de carbono a los que están unidos.

Los ejemplos preferibles del anillo heterocíclico monocíclico insaturado opcionalmente sustituido incluyen un anillo heterocíclico monocíclico insaturado que puede estar opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi, un grupo alquilo, un grupo haloalquilo, un grupo haloalcoxi, un grupo hidroxialquilo, un grupo alcoxialquilo, un grupo alcoxialcoxi, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquilidenmetilo, un grupo cicloalquenilo, un grupo cicloalquiloxi, un grupo arilo, un grupo ariloxi, un grupo arilalcoxi, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo amino, un grupo mono- o di-alquilamino, un grupo alcanoilamino, un grupo alcocixarbonilamino, un grupo carboxilo, un grupo alcocixarbonilo, un grupo carbamoilo, un grupo mono- o di-alquilcarbamoilo, un grupo alcanilo, un grupo alquilsulfonilamino, un grupo arilsulfonilamino, un grupo alquilsulfonilo, un grupo alquilsulfonilo, un grupo arilsulfonilo, un grupo heterociclilo y un grupo oxo.

Los ejemplos preferibles del anillo heterobícíclico fusionado insaturado opcionalmente sustituido incluyen un anillo heterobícíclico fusionado insaturado que puede estar opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi, un grupo alquilo, un grupo haloalquilo, un grupo haloalcoxi, un grupo hidroxialquilo, un grupo alcoxialquilo, un grupo alcoxialcoxi, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquilidenmetilo, un grupo cicloalquenilo, un grupo cicloalquiloxi, un grupo arilo, un grupo ariloxi, un grupo arilalcoxi, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo amino, un grupo mono- o di-alquilamino, un grupo alcanoilamino, un grupo alcocixarbonilamino, un grupo carboxilo, un grupo alcocixarbonilo, un grupo carbamoilo, un grupo mono- o di-alquilcarbamoilo, un grupo alcanilo, un grupo alquilsulfonilamino, un grupo arilsulfonilamino, un grupo alquilsulfonilo, un grupo alquilsulfonilo, un grupo arilsulfonilo, un grupo heterociclilo, y un grupo oxo.

Los ejemplos preferibles del anillo de benceno opcionalmente sustituido incluyen un anillo de benceno que puede estar opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi, un grupo alquilo, un grupo haloalquilo, un grupo haloalcoxi, un grupo hidroxialquilo, un grupo alcoxialquilo, un grupo alcoxialcoxi, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquilidenmetilo, un grupo cicloalquenilo, un grupo cicloalquiloxi, un grupo arilo, un grupo ariloxi, un grupo arilalcoxi, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo amino, un grupo mono- o di-alquilamino, un grupo alcanoilamino, un grupo alcocixarbonilamino, un grupo carboxilo, un grupo alcocixarbonilo, un grupo carbamoilo, un grupo mono- o di-alquilcarbamoilo, un grupo alcanilo, un grupo alquilsulfonilamino, un grupo arilsulfonilamino, un grupo alquilsulfonilo, un grupo alquilsulfonilo, un grupo arilsulfonilo, un grupo heterociclilo, un grupo alquileno, un grupo alquilenoxi, un grupo alquilendioxi y un grupo alquenileno.

Preferiblemente, el anillo heterocíclico monocíclico insaturado opcionalmente sustituido es un anillo heterocíclico monocíclico insaturado que puede estar opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes, seleccionados independientemente del grupo que consiste de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo alquilo, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquilidenmetilo, un grupo alcoxi, un grupo alcanilo, un grupo alquiltio, un grupo alquilsulfonilo, un grupo alquilsulfonilo, un grupo amino, un grupo mono- o di-alquilamino, un grupo alcanoilamino, un grupo alcocixarbonilamino, un grupo sulfamoilo, un grupo mono- o di-alquilsulfamoilo, un grupo carboxilo, un grupo alcocixarbonilo, un grupo carbamoilo, un grupo mono- o di-alquilcarbamoilo, un grupo alquilsulfonilamino, un grupo fenilo, un grupo fenoxi, un grupo fenilsulfonilamino, un grupo fenilsulfonilo, un grupo heterociclilo, y un grupo oxo;

el anillo heterobícíclico fusionado insaturado opcionalmente sustituido es un anillo heterobícíclico fusionado insaturado que puede estar opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo alquilo, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquilidenmetilo, un grupo alcoxi, un grupo alquiltio, un grupo alquilsulfonilo, un grupo alquilsulfonilo, un grupo amino, un grupo mono- o di-alquilamino, un grupo alcanoilamino, un grupo alcocixarbonilamino, un grupo sulfamoilo, un grupo mono- o di-alquilsulfamoilo, un grupo carboxilo, un grupo alcocixarbonilo, un grupo carbamoilo, un grupo mono- o di-alquilcarbamoilo, un grupo alcanilo, un grupo alquilsulfonilamino, un grupo fenilo, un grupo fenoxi, un grupo fenilsulfonilamino, un grupo fenilsulfonilo, un grupo heterociclilo, y un grupo oxo; y

el anillo de benceno opcionalmente sustituido es un anillo de benceno que puede estar opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes, seleccionados independientemente del grupo que consiste de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo alquilo, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquilidenmetilo, un grupo alcoxi, un grupo alcanilo, un grupo alquiltio, un grupo alquilsulfonilo, un grupo alquilsulfonilo, un grupo amino, un grupo mono- o di-alquilamino, un grupo alcanoilamino, un grupo alcocixarbonilamino, un grupo sulfamoilo, un grupo mono- o di-alquilsulfamoilo, un grupo carboxilo, un grupo

alcoxicarbonilo, un grupo carbamoilo, un grupo mono- o di-alquilcarbamoilo, un grupo alquilsulfonilamino, un grupo fenilo, un grupo fenoxi, un grupo fenilsulfonilamino, un grupo fenilsulfonilo, un grupo heterociclilo, un grupo alquileo, y un grupo alquenileno;

5 en donde cada uno de los sustituyentes anteriormente mencionados en el anillo heterocíclico monocíclico insaturado, el anillo heterobícíclico fusionado insaturado y el anillo de benceno puede estar además sustituido por 1-3 sustituyentes, seleccionados independientemente del grupo que consiste de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo alquilo, un grupo haloalquilo, un grupo alcoxi, un grupo haloalcoxi, un grupo alcanoilo, un grupo alquilio, un grupo alquilsulfonilo, un grupo mono- o di-alquilamino, un grupo carboxilo, un grupo alcoxicarbonilo, un grupo fenilo, un grupo alquilenoxi, un grupo alquilendioxo, un grupo oxo, un grupo carbamoilo y un grupo mono- o di-alquilcarbamoilo.

15 Preferiblemente, el anillo heterocíclico monocíclico insaturado opcionalmente sustituido es un anillo heterocíclico monocíclico insaturado que puede estar opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes, seleccionados independientemente del grupo que consiste de un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo, un grupo alcoxi, un grupo alcanoilo, un grupo alquilio, un grupo alquilsulfonilo, un grupo mono- o di-alquilamino, un grupo alcanoilamino, un grupo alcoxicarbonilamino, un grupo carboxilo, un grupo alcoxicarbonilo, un grupo carbamoilo, un grupo mono- o di-alquilcarbamoilo, un grupo fenilo, un grupo heterociclo, y un grupo oxo;

20 el anillo heterobícíclico fusionado insaturado opcionalmente sustituido es un anillo heterobícíclico fusionado insaturado que puede estar opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo, un grupo alcoxi, un grupo alcanoilo, un grupo mono- o di-alquilamino, un grupo alcanoilamino, un grupo alcoxicarbonilamino, un grupo carboxilo, un grupo alcoxicarbonilo, un grupo carbamoilo, un grupo mono- o di-alquilcarbamoilo, un grupo fenilo, un grupo heterociclilo y un grupo oxo; y

25 el anillo de benceno opcionalmente sustituido es un anillo de benceno que puede estar opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes, seleccionados independientemente del grupo que consiste de un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo, un grupo alcoxi, un grupo alcanoilo, un grupo mono- o di-alquilamino, un grupo alcanoilamino, un grupo alcoxicarbonilamino, un grupo carboxilo, un grupo alcoxicarbonilo, un grupo carbamoilo, un grupo mono- o di-alquilcarbamoilo, un grupo fenilo, un grupo heterociclilo, un grupo alquileo y un grupo alquenileno; en donde cada uno de los sustituyentes anteriormente mencionados en el anillo heterocíclico monocíclico insaturado, el anillo heterobícíclico fusionado insaturado y el anillo de benceno pueden estar sustituidos además por 1-3 sustituyentes, seleccionados independientemente del grupo que consiste de un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo, un grupo haloalquilo, un grupo alcoxi, un grupo haloalcoxi, un grupo alcanoilo, un grupo mono- o di-alquilamino, un grupo carboxilo, un grupo hidroxilo, un grupo fenilo, un grupo alquilendioxo, un grupo alquilenoxi, un grupo alcoxicarbonilo, un grupo carbamoilo y un grupo mono- o di-alquilcarbamoilo.

35 En un aspecto preferido de la presente divulgación, en el compuesto de fórmula (I),

(1) El anillo A es un anillo heterocíclico monocíclico insaturado que puede estar opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes, seleccionados independientemente del grupo que consiste de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo alquilo, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquilidenmetilo, un grupo alcoxi, un grupo alcanoilo, un grupo alquilio, un grupo alquilsulfonilo, un grupo alquilsulfonilo, un grupo amino, un grupo mono- o di-alquilamino, un grupo sulfamoilo, un grupo mono- o di-alquilsulfamoilo, un grupo carboxilo, un grupo alcoxicarbonilo, un grupo carbamoilo, un grupo mono- o di-alquilcarbamoilo, un grupo alquilsulfonilamino, un grupo fenilo, un grupo fenoxi, un grupo fenilsulfonilamino, un grupo fenilsulfonilo, un grupo heterociclilo, y un grupo oxo, y

40 El anillo B es un anillo heterocíclico monocíclico insaturado, un anillo heterobícíclico fusionado insaturado o un anillo de benceno, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes, seleccionados independientemente del grupo que consiste de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo alquilo, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquilidenmetilo, un grupo alcoxi, un grupo alcanoilo, un grupo alquilio, un grupo alquilsulfonilo, un grupo alquilsulfonilo, un grupo amino, un grupo mono- o di-alquilamino, un grupo sulfamoilo, un grupo mono- o di-alquilsulfamoilo, un grupo carboxilo, un grupo alcoxicarbonilo, un grupo carbamoilo, un grupo mono- o di-alquilcarbamoilo, un grupo alquilsulfonilamino, un grupo fenilo, un grupo fenoxi, un grupo fenilsulfonilamino, un grupo fenilsulfonilo, un grupo heterociclilo, un grupo alquileo, y un grupo alquenileno;

55 (2) El anillo A es un anillo de benceno que puede estar opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes, seleccionados independientemente del grupo que consiste de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo alquilo, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquilidenmetilo, un grupo alcoxi, un grupo alcanoilo, un grupo alquilio, un grupo alquilsulfonilo, un grupo alquilsulfonilo, un grupo amino, un grupo mono- o di-alquilamino, un grupo alcanoilamino, un grupo sulfamoilo, un grupo mono- o di-alquilsulfamoilo, un grupo carboxilo, un grupo alcoxicarbonilo, un grupo carbamoilo, un grupo mono- o di-alquilcarbamoilo, un grupo alquilsulfonilamino, un grupo fenilo, un grupo fenoxi, un grupo fenilsulfonilamino, un grupo fenilsulfonilo, un grupo heterociclilo, un grupo alquileo y un grupo alquenileno, y

65 El anillo B es un anillo heterocíclico monocíclico insaturado o un anillo heterobícíclico fusionado insaturado, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes, seleccionados

independientemente del grupo que consiste de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo alquilo, un grupo alqueno, un grupo alquino, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquilidimetilo, un grupo alcoxi, un grupo alcanilo, un grupo alquiltio, un grupo alquilsulfonilo, un grupo alquilsulfonilo, un grupo amino, un grupo mono- o di-alquilamino, un grupo sulfamoilo, un grupo mono- o di-alquilsulfamoilo, un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo carbamoilo, un grupo mono- o di-alquilcarbamoilo, un grupo alquilsulfonilamino, un grupo fenilo, un grupo fenoxi, un grupo fenilsulfonilamino, un grupo fenilsulfonilo, un grupo heterociclilo, un grupo alquilenilo y un grupo oxo; o

(3) El anillo A es un anillo heterobocíclico fusionado insaturado que puede estar opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes, seleccionados independientemente del grupo que consiste de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo alquilo, un grupo alqueno, un grupo alquino, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquilidimetilo, un grupo alcoxi, un grupo alcanilo, un grupo alquiltio, un grupo alquilsulfonilo, un grupo alquilsulfonilo, un grupo amino, un grupo mono- o di-alquilamino, un grupo sulfamoilo, un grupo mono- o di-alquilsulfamoilo, un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo carbamoilo, un grupo mono- o di-alquilcarbamoilo, un grupo alquilsulfonilamino, un grupo fenilo, un grupo fenoxi, un grupo fenilsulfonilamino, un grupo fenilsulfonilo, un grupo heterociclilo, y un grupo oxo, y

El anillo B es un anillo heterocíclico monocíclico insaturado, un anillo heterobocíclico fusionado insaturado o un anillo de benceno, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes, seleccionados independientemente del grupo que consiste de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo alquilo, un grupo alqueno, un grupo alquino, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquilidimetilo, un grupo alcoxi, un grupo alcanilo, un grupo alquiltio, un grupo alquilsulfonilo, un grupo alquilsulfonilo, un grupo amino, un grupo mono- o di-alquilamino, un grupo sulfamoilo, un grupo mono- o di-alquilsulfamoilo, un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo carbamoilo, un grupo mono- o di-alquilcarbamoilo, un grupo alquilsulfonilamino, un grupo fenilo, un grupo fenoxi, un grupo fenilsulfonilamino, un grupo fenilsulfonilo, un grupo heterociclilo, un grupo alquilenilo y un grupo oxo;

en donde cada uno de los sustituyentes anteriormente mencionados en el Anillo A y el Anillo B puede estar opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes, seleccionados independientemente del grupo que consiste de un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo, un grupo haloalquilo, un grupo alcoxi, un grupo haloalcoxi, un grupo alcanilo, un grupo mono- o di-alquilamino, un grupo carboxilo, un grupo hidroxilo, un grupo fenilo, un grupo alquilendioxo, un grupo alquilenoxo, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo carbamoilo y un grupo mono- o di-alquilcarbamoilo.

En otro aspecto preferido de la presente divulgación, en el compuesto de fórmula (I), el Anillo A y el Anillo B son

(1) El anillo A es un anillo heterocíclico monocíclico insaturado que puede estar opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, o un grupo oxo, y el Anillo B es (a) un anillo de benceno que puede estar opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno; un grupo ciano; un grupo alquilo inferior; un grupo halo-alquilo inferior; un grupo alcoxi inferior; un grupo halo-alcoxi inferior; un grupo mono- o di-alquilamino inferior; un grupo fenilo opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior o un grupo mono- o di-alquilamino inferior; o un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, o un grupo mono- o di-alquilamino inferior;(b) un anillo heterocíclico monocíclico insaturado que puede estar opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado de un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo halo-alcoxi inferior, un grupo mono- o di-alquilamino inferior, un grupo fenilo que puede estar sustituido por un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, o un grupo mono- o di-alquilamino inferior; y un grupo heterociclilo que puede estar opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado de un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo halo-alcoxi inferior, un grupo mono- o di-alquilamino inferior, un grupo fenilo que puede estar sustituido por un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, o un grupo mono- o di-alquilamino inferior; y un grupo heterociclilo que puede estar opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado de un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, o un grupo mono- o di-alquilamino inferior;

(2) El anillo A es un anillo de benceno que puede estar opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo fenilo, o un grupo alquilenilo inferior, y el Anillo B es (a) un anillo heterocíclico monocíclico insaturado que puede estar opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno; un grupo ciano; un grupo alquilo inferior; un grupo halo-alquilo inferior; un grupo fenil-alquilo inferior; un grupo alcoxi inferior; un grupo halo-alcoxi inferior; un grupo mono- o di-alquilamino inferior; un grupo fenilo opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo mono- o di-alquilamino inferior, o un grupo carbamoilo; o un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido por un átomo de



inferior, un grupo halo-alcoxifenilo inferior, un grupo heterociclilo, un grupo haloheterociclilo, un grupo cianoheterociclilo, un grupo alquilheterociclilo inferior, y un grupo alcoxiheterociclilo inferior. En una realización más preferible de la presente invención, X es un átomo de carbono e Y es  $-CH_2-$ .

5 Además, en otro aspecto preferible, en el compuesto de fórmula (I), el Anillo A y el Anillo B son

(1) El anillo A es un anillo de benceno que puede estar opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes, seleccionados independientemente del grupo que consiste de un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior  
 10 opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno o un grupo alcoxi inferior, un grupo alcoxi inferior opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno o un grupo alcoxi inferior, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalcoxi, un grupo fenilo, y un grupo alquilenilo inferior, y

El anillo B es un anillo heterocíclico monocíclico insaturado o un anillo heterobícíclico fusionado insaturado, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes, seleccionados  
 15 independientemente del grupo que consiste de un átomo de halógeno; un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, un grupo alcoxi inferior o un grupo fenilo; un grupo alcoxi inferior opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno o un grupo alcoxi inferior; un grupo cicloalquilo; un grupo cicloalcoxi; un grupo fenilo opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo halo-alcoxi inferior, o un grupo carbamoilo; un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, un grupo ciano, un  
 20 grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo halo-alcoxi inferior o un grupo de carbamoilo; y un grupo oxo,

(2) El anillo A es un anillo heterocíclico monocíclico insaturado que puede estar opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes, seleccionados independientemente del grupo que consiste de un átomo de halógeno, un  
 25 grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido por un grupo alcoxi inferior, un grupo alcoxi inferior opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno o un grupo alcoxi inferior, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalcoxi y un grupo oxo, y

El anillo B es un anillo de benceno que puede estar opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes, seleccionados independientemente del grupo que consiste de un átomo de halógeno; un grupo alquilo inferior  
 30 opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, un grupo alcoxi inferior o un grupo fenilo; un grupo alcoxi inferior opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno o un grupo alcoxi inferior; un grupo cicloalquilo; un grupo cicloalcoxi; un grupo fenilo opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior o un grupo halo-alcoxi inferior; un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior o un grupo halo-alcoxi inferior; un grupo alquilenilo inferior,

(3) El anillo A es un anillo heterocíclico monocíclico insaturado que puede estar opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes, seleccionados independientemente del grupo que consiste de un átomo de halógeno, un  
 35 grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno o un grupo alcoxi inferior, un grupo alcoxi inferior opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno o un grupo alcoxi inferior, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalcoxi, y un grupo oxo,

El anillo B es un anillo heterocíclico monocíclico insaturado o un anillo heterobícíclico fusionado insaturado, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes, seleccionados  
 40 independientemente del grupo que consiste de un átomo de halógeno; un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, un grupo alcoxi inferior o un grupo fenilo; un grupo alcoxi inferior opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno o un grupo alcoxi inferior; un grupo cicloalquilo; un grupo cicloalcoxi; un grupo fenilo opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior o un grupo halo-alcoxi inferior; un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior o un grupo halo-alcoxi inferior; y un grupo oxo;

(4) El anillo A es un anillo heterobícíclico fusionado insaturado que puede estar opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes, seleccionados independientemente del grupo que consiste de un átomo de halógeno, un  
 45 grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido por un grupo alcoxi inferior, un grupo alcoxi inferior opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno o un grupo alcoxi inferior, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalcoxi y un grupo oxo,

El anillo B es un anillo de benceno que puede estar opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes, seleccionados independientemente del grupo que consiste de un átomo de halógeno; un grupo alquilo inferior  
 50 opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, un grupo alcoxi inferior o un grupo fenilo; un grupo alcoxi inferior opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno o un grupo alcoxi inferior; un grupo cicloalquilo; un grupo cicloalcoxi; un grupo fenilo opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior o un grupo halo-alcoxi inferior; un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior o un grupo halo-alcoxi inferior; y un grupo alquilenilo inferior, o

(5) El anillo A es un anillo heterocíclico monocíclico insaturado que puede estar opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes, seleccionados independientemente del grupo que consiste de un átomo de halógeno, un  
 65



grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido por un grupo alcoxi inferior, un grupo alcoxi inferior opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno o un grupo alcoxi inferior, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalcoxi, y un grupo oxo,

5 El anillo B es un anillo heterocíclico monocíclico insaturado o un anillo heterobícíclico fusionado insaturado, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes, seleccionados independientemente del grupo que consiste de un átomo de halógeno; un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, un grupo alcoxi inferior o un grupo fenilo; un grupo alcoxi inferior opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno o un grupo alcoxi inferior; un grupo cicloalquilo; un grupo cicloalcoxi; un grupo fenilo opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior o un grupo halo-alcoxi inferior; un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior o un grupo halo-alcoxi inferior; y un grupo oxo.

15 En otro aspecto preferible, en el compuesto de fórmula (I), Y está enlazado en la posición 3 del anillo A, con respecto a X siendo la posición 1, el anillo A es un anillo de benceno que puede estar opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, un grupo alcoxi inferior o un grupo fenilo, y el Anillo B es un anillo heterocíclico monocíclico insaturado o un anillo heterobícíclico fusionado insaturado que puede estar opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes, independientemente seleccionado del grupo que consiste de un átomo de halógeno; un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno o un grupo fenilo; un grupo alcoxi inferior; un grupo fenilo opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior o un grupo alcoxi inferior; un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior o un grupo alcoxi inferior; y un grupo oxo.

25 En otro aspecto más preferible, en el compuesto de fórmula (I), Y está enlazado en la posición 3 del anillo A, con respecto a X siendo la posición 1, el anillo A es un anillo heterocíclico monocíclico insaturado que puede estar opcionalmente sustituido por un sustituyente seleccionado de un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior y un grupo oxo, y el Anillo B es un anillo de benceno que puede estar opcionalmente sustituido por un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de un átomo de halógeno; un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno o un grupo fenilo; un grupo alcoxi inferior; un grupo fenilo opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior o un grupo alcoxi inferior; un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior o un grupo alcoxi inferior; y un grupo alquilenio inferior.

35 Los ejemplos preferibles de anillo heterocíclico monocíclico insaturado incluyen un anillo heterocíclico insaturado de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre. Más específicamente, se prefieren furano, tiofeno, oxazol, isoxazol, triazol, tetrazol, pirazol, piridina, pirimidina, pirazina, dihidroisoxazol, dihidropiridina y tiazol. El anillo heterobícíclico fusionado insaturado preferible incluye un anillo heterocíclico fusionado insaturado de 9 o 10 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre. Más específicamente, se prefieren indolina, isoindolina, benzotiazol, benzoxazol, indol, indazol, quinolina, isoquinolina, benzotiofeno, benzofurano, tienotiofeno y dihidroisoquinolina.

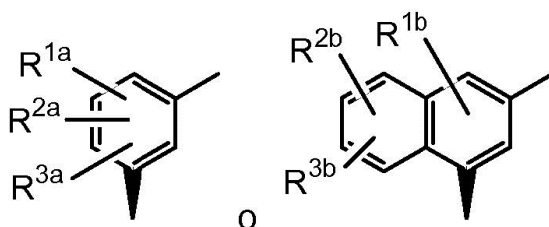
45 En un aspecto más preferido, en el compuesto de fórmula (I), el Anillo A es un anillo de benceno que puede estar opcionalmente sustituido por un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, y un grupo fenilo, y el Anillo B es un anillo heterocíclico seleccionado del grupo que consiste de tiofeno, furano, benzofurano, benzotiofeno y benzotiazol, en donde el anillo heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido por un sustituyente seleccionado del grupo siguiente: un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un grupo fenil-alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo halo-alcoxi inferior, un grupo fenilo, un grupo halofenilo, un grupo alquilfenilo inferior, un grupo alcoxifenilo inferior, un grupo tienilo, un grupo halotienilo, un grupo piridilo, un grupo halopirilo, y un grupo tiazolilo.

55 En otro aspecto preferido, en el compuesto de fórmula (I), Y es-CH<sub>2</sub>-, el Anillo A es un anillo heterocíclico monocíclico insaturado o un anillo heterobícíclico fusionado insaturado seleccionado del grupo que consiste de tiofeno, dihidroisoquinolina, dihidroisoxazol, triazol, pirazol, dihidropiridina, dihidroindol, indol, indazol, piridina, pirimidina, pirazina, quinolina, y una isoindolina, en donde el anillo heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido por un sustituyente seleccionado del grupo siguiente: un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior y un grupo oxo, y el Anillo B es un anillo de benceno que puede estar opcionalmente sustituido por un sustituyente seleccionado del siguiente grupo: un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior y un grupo halo-alcoxi inferior.

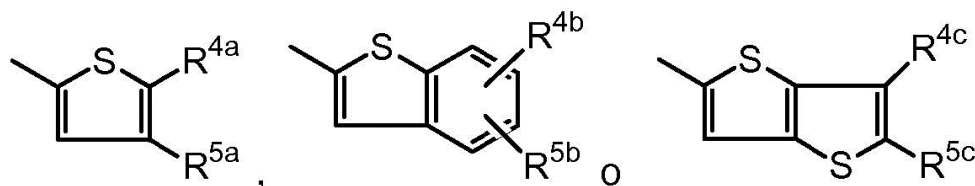
65 En un aspecto preferido adicional, en el compuesto de fórmula (I), el Anillo A es un anillo de benceno que está sustituido por un átomo de halógeno o un grupo alquilo inferior, y el Anillo B es un grupo tienilo que está sustituido por un grupo fenilo o un grupo heterociclilo en el que dichos grupo fenilo y grupo heterociclilo está

sustituido por 1-3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, y un grupo halo-alcoxi inferior.

Además, en otro aspecto, los ejemplos preferibles del compuesto de fórmula (I) incluyen un compuesto en el que el anillo A es



en donde  $R^{1a}$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^{2b}$  y  $R^{3b}$  son cada uno es independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi, un grupo alquilo, un grupo haloalquilo, un grupo haloalcoxi, un grupo hidroxialquilo, un grupo alcoxialquilo, un grupo alcoxialcoxi, un grupo alqueno, un grupo alquino, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquilidenmetilo, un grupo cicloalqueno, un grupo cicloalquiloxi, un grupo fenilo, un grupo fenilalcoxi, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo amino, un grupo mono- o di-alquilamino, un grupo alcanoilamino, un grupo carboxilo, un grupo alcóxicarbonilo, un grupo carbamoilo, un grupo mono- o di-alquilcarbamoilo, un grupo alcanoilo, un grupo alquilsulfonilamino, un grupo fenilsulfonilamino, un grupo alquilsulfinilo, un grupo alquilsulfonilo, o un grupo fenilsulfonilo, y El anillo B es



en donde  $R^{4a}$  y  $R^{5a}$  son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno; un átomo de halógeno; un grupo hidroxilo; un grupo alcoxi; un grupo alquilo; un grupo haloalquilo; un grupo haloalcoxi; un grupo hidroxialquilo; un grupo alcoxialquilo; un grupo fenilalquilo; un grupo alcoxialcoxi; un grupo hidroxialcoxi; un grupo alqueno; un grupo alquino; un grupo cicloalquilo; un grupo cicloalquilidenmetilo; un grupo cicloalqueno; un grupo cicloalquiloxi; un grupo fenilo; un grupo fenilalcoxi; un grupo ciano; un grupo nitro; un grupo amino; un grupo mono- o di-alquilamino; un grupo alcanoilamino; un grupo carboxilo; un grupo alcóxicarbonilo; un grupo carbamoilo; un grupo mono- o di-alquilcarbamoilo; un grupo alcanoilo; un grupo alquilsulfonilamino; un grupo fenilsulfonilamino; un grupo alquilsulfinilo; un grupo alquilsulfonilo; un grupo fenilsulfonilo; un grupo fenilo opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo, un grupo haloalquilo, un grupo alcoxi, un grupo haloalcoxi, un grupo alquilenoxi, un grupo mono- o di-alquilamino, un grupo carbamoilo, o un grupo mono- o di-alquilcarbamoilo; o un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo, un grupo haloalquilo, un grupo alcoxi, un grupo haloalcoxi, un grupo carbamoilo, o un grupo mono- o di-alquilcarbamoilo, o  $R^{4a}$  y  $R^{5a}$  están unidos entre sí en sus extremos terminales para formar un grupo alqueno; y

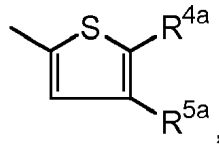
$R^{4b}$ ,  $R^{5b}$ ,  $R^{4c}$  y  $R^{5c}$  son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno; un átomo de halógeno; un grupo hidroxilo; un grupo alcoxi; un grupo alquilo; un grupo haloalquilo; un grupo haloalcoxi; un grupo hidroxialquilo; un grupo alcoxialquilo; un grupo fenilalquilo; un grupo alcoxialcoxi; un grupo hidroxialcoxi; un grupo alqueno; un grupo alquino; un grupo cicloalquilo; un grupo cicloalquilidenmetilo; un grupo cicloalqueno; un grupo cicloalquiloxi; un grupo fenilo; un grupo fenilalcoxi; un grupo ciano; un grupo nitro; un grupo amino; un grupo mono- o di-alquilamino; un grupo alcanoilamino; un grupo carboxilo; un grupo alcóxicarbonilo; un grupo carbamoilo; un grupo mono- o di-alquilcarbamoilo; un grupo alcanoilo; un grupo alquilsulfonilamino; un grupo fenilsulfonilamino; un grupo alquilsulfinilo; un grupo alquilsulfonilo; un grupo fenilsulfonilo; un grupo fenilo opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo, un grupo haloalquilo, un grupo alcoxi, un grupo haloalcoxi, un grupo metilendioxi, un grupo etilendioxi, o un grupo mono- o di-alquilamino; o un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo, un grupo haloalquilo, un grupo alcoxi o un grupo haloalcoxi.

Más preferido es un compuesto de fórmula (I) en el que  $R^{1a}$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^{2b}$  y  $R^{3b}$  son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, o un grupo fenilo;

R<sup>4a</sup> y R<sup>5a</sup> son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno; un átomo de halógeno; un grupo alquilo inferior; un grupo halo-alquilo inferior; un grupo fenil-alquilo inferior; un grupo fenilo opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo halo-alcoxi inferior, un grupo metilendioxi, un grupo etilenoxi, un mono o un grupo di-alquilamino inferior, un grupo carbamoilo, o un grupo mono- o di-alquilcarbamoilo inferior; o un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo carbamoilo o un grupo mono- o di-alquilcarbamoilo, o R<sup>4a</sup> y R<sup>5a</sup> están unidos entre sí en los extremos terminales de los mismos para formar un grupo alquileno inferior; y

R<sup>4b</sup>, R<sup>5b</sup>, R<sup>4c</sup> y R<sup>5c</sup> son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior o un grupo halo-alcoxi inferior.

Más preferido es un compuesto de fórmula (I) en el que el Anillo B es un anillo de la siguiente estructura

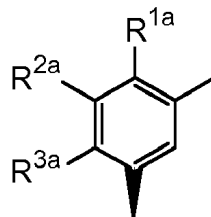


en donde R<sup>4a</sup> es un grupo fenilo opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo halo-alcoxi inferior, un grupo metilendioxi, un grupo etilenoxi, un grupo mono- o di-alquilamino inferior, un grupo carbamoilo, o un grupo mono- o di-alquilcarbamoilo inferior; o un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo carbamoilo, o un grupo mono- o di-alquilcarbamoilo inferior, y

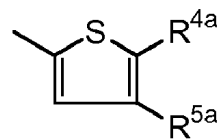
R<sup>5a</sup> es un átomo de hidrógeno, o

R<sup>4a</sup> y R<sup>5a</sup> están unidos entre sí en sus extremos terminales para formar un grupo alquileno inferior.

De acuerdo con la invención, el anillo A es



en donde R<sup>1a</sup> es un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior o un grupo alcoxi inferior, y R<sup>2a</sup> y R<sup>3a</sup> son átomos de hidrógeno; y el anillo B es



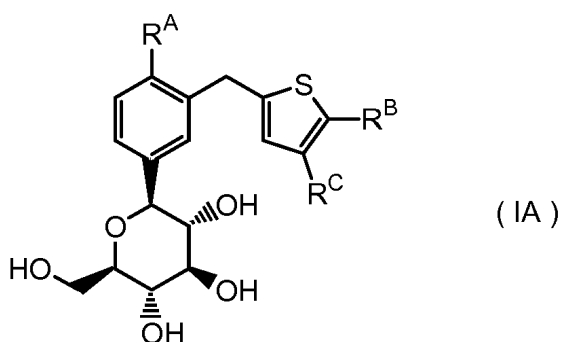
en donde R<sup>4a</sup> es un grupo fenilo opcionalmente sustituido por un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo halo-alcoxi inferior, un grupo mono- o di-alquilamino inferior, un grupo carbamoilo, y un grupo mono- o di-alquilcarbamoilo inferior; o un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo carbamoilo o un grupo mono- o di-alquilcarbamoilo, y R<sup>5a</sup> es un átomo de hidrógeno, e Y es -CH<sub>2</sub>-.

En una realización más preferida, en el compuesto de fórmula (I), R<sup>4a</sup> es un grupo fenilo opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, o un grupo halo-alcoxi inferior; o un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, o un grupo alcoxi inferior.

En otra realización, un compuesto preferible de fórmula (I) se puede representar mediante la siguiente fórmula (IA):

5

10



(IA)

15

20

en la que R<sup>A</sup> es un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior o un grupo alcoxi inferior; R<sup>B</sup> es un grupo fenilo opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo halo-alcoxi inferior, un grupo metilendioxi, un grupo etilenoxi, un grupo mono- o di-alquilamino inferior, un grupo carbamoilo, y un grupo mono- o di-alquilcarbamoilo inferior; o un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo halo-alcoxi inferior, un grupo mono- o di-alquilamino inferior, un grupo carbamoilo y un grupo mono- o di-alquilcarbamoilo inferior; y R<sup>C</sup> es un átomo de hidrógeno; o R<sup>B</sup> y R<sup>C</sup> tomados juntos son un anillo de benceno fusionado que puede estar sustituido por un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior o un grupo halo-alcoxi inferior.

25

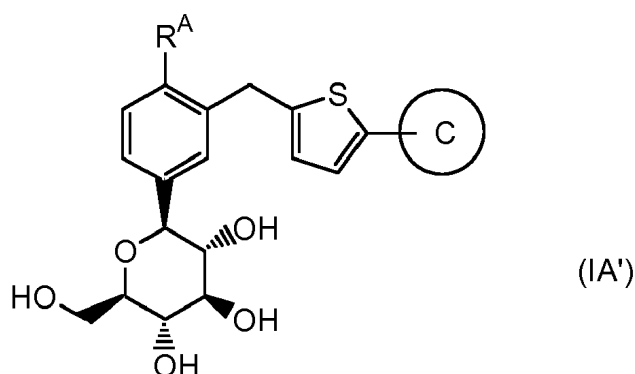
30

En una realización preferible, en el compuesto de fórmula (I), R<sup>A</sup> es un átomo de halógeno o un grupo alquilo inferior, R<sup>C</sup> es un átomo de hidrógeno y R<sup>B</sup> es un grupo fenilo sustituido por 1-3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo halo-alcoxi inferior, un grupo metilendioxi, un grupo etilenoxi, un grupo mono- o di-alquilamino inferior, un grupo carbamoilo, y un grupo mono- o di-alquilcarbamoilo inferior; o un grupo heterociclilo sustituido por 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo halo-alcoxi inferior, un grupo mono- o di-alquilamino inferior, un grupo carbamoilo, y un grupo mono- o di-alquilcarbamoilo inferior. La estructura química de tales compuestos está representada por la siguiente fórmula (IA'):

35

40

45



(IA')

50

55

en donde R<sup>A</sup> es un átomo de halógeno, o un grupo alquilo inferior, el Anillo C es un grupo fenilo sustituido por 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo halo-alcoxi inferior, un grupo metilendioxi, un grupo etilenoxi, un grupo mono- o di-alquilamino inferior, un grupo carbamoilo y un grupo mono- o di-alquilcarbamoilo inferior; o un grupo heterociclilo sustituido por 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo halo-alcoxi inferior, un grupo mono- o di-alquilamino inferior, un grupo carbamoilo, y un grupo mono- o di-alquilcarbamoilo inferior.

60

En una realización más preferible, en el compuesto de fórmula (IA), el Anillo C es un grupo fenilo sustituido por 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo halo-alcoxi inferior, y un grupo mono- o di-alquilamino inferior; o un grupo heterociclilo sustituido por un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, y un grupo halo-alcoxi inferior.

65

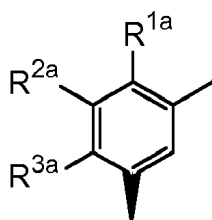
Entre ellos, se prefiere un compuesto de fórmula (IA') en el que el Anillo C es un grupo fenilo sustituido por

un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior o un grupo halo-alcoxi inferior; o un grupo heterociclilo sustituido por un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior o un grupo alcoxi inferior.

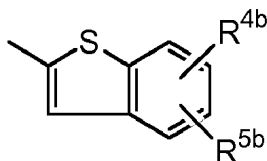
5 Un grupo heterociclilo preferido incluye un grupo heterociclilo de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno, y un átomo de azufre, o un grupo heterociclilo de 9 o 10 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre. Específicamente, se prefieren un grupo tienilo, un grupo piridilo, un grupo pirimidilo, un grupo pirazinilo, un grupo pirazolilo, un grupo tiazolilo, un grupo quinolilo, un grupo tetrazolilo y un grupo oxazolilo.

En una realización preferible adicional, en el compuesto de fórmula (IA'), el Anillo C es un grupo fenilo sustituido por un átomo de halógeno o un grupo ciano, o un grupo piridilo sustituido por un átomo de halógeno.

15 En otro aspecto, se prefiere un compuesto de fórmula (I), en el que el Anillo A es

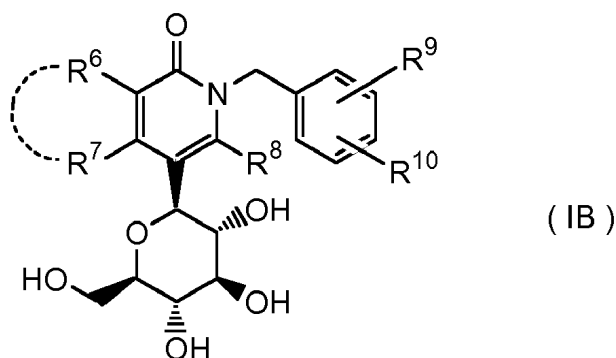


20 en donde R<sup>1a</sup> es un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior, o un grupo alcoxi inferior, y R<sup>2a</sup> y R<sup>3a</sup> son átomos de hidrógeno; y el anillo B es



30 en donde R<sup>4b</sup> y R<sup>5b</sup> son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, o un grupo halo-alcoxi inferior.

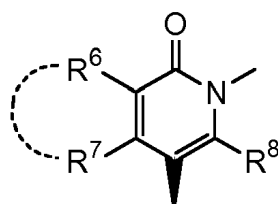
35 En otro aspecto, los ejemplos preferibles del compuesto de fórmula (I) incluyen un compuesto representado por la siguiente fórmula (IB):



45 en la que R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi, un grupo alquilo, un grupo haloalquilo, un grupo haloalcoxi, un grupo hidroxialquilo, un grupo alcoxialquilo, un grupo alcoxialcoxi, un grupo alquenoilo, un grupo alquinoilo, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquilidimetilo, un grupo cicloalquenoilo, un grupo cicloalquiloxi, un grupo ariloxi, un grupo arilalcoxi, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo amino, un grupo mono- o di-alquilamino, un grupo alquilcarbonilamino, un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo carbamoilo, un grupo mono- o di-alquilcarbamoilo, un grupo alcanoilo, un grupo alquilsulfonilamino, un grupo arilsulfonilamino, un grupo alquilsulfinilo, un grupo alquilsulfonilo, o un grupo arilsulfonilo; y un grupo representado por:

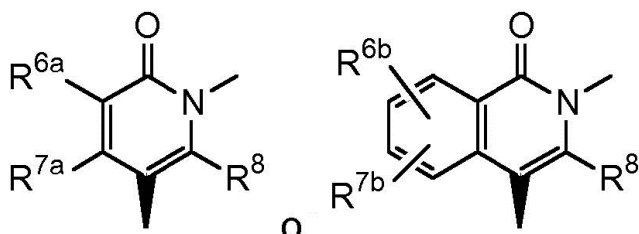
65

5



10 es

15



20

25

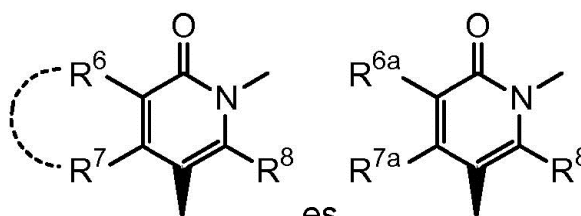
30

en donde  $R^{6a}$  y  $R^{7a}$  son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi, un grupo alquilo, un grupo haloalquilo, un grupo haloalcoxi, un grupo hidroxialquilo, un grupo alcoxialquilo, un grupo alcoxialcoxi, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquilidimetilo, un grupo cicloalquenilo, un grupo cicloalquiloxi, un grupo ariloxi, un grupo arilalcoxi, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo amino, un grupo mono- o di-alquilamino, un grupo alquilcarbonilamino, un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo carbamoilo, un grupo mono- o di-alquilcarbamoilo, un grupo alcanilo, un grupo alquilsulfonilamino, un grupo arilsulfonilamino, un grupo alquilsulfonilo, un grupo alquilsulfonilo, o un grupo arilsulfonilo y  $R^{6b}$  y  $R^{7b}$  son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo, un grupo haloalquilo o un grupo alcoxi.

35

Entre los compuestos representados por la fórmula (IB), es más preferido un compuesto en el que  $R^8$ ,  $R^9$  y  $R^{10}$  son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo cicloalquilo, un grupo hidroxialquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo alcoxi-alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo cicloalcoxi, un grupo haloalcoxi inferior, o un grupo alcoxi inferior-alcoxi inferior, y un grupo representado por:

40

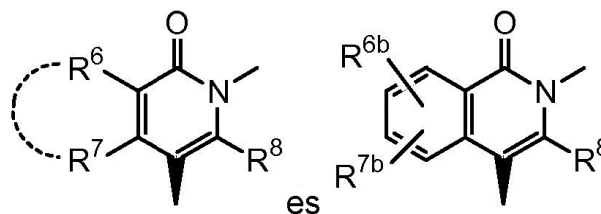


45

50

en donde  $R^{6a}$ ,  $R^{7a}$  son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo cicloalquilo, un grupo hidroxialquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo alcoxi inferior-alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo cicloalcoxi, un grupo haloalcoxi inferior, o un grupo alcoxi inferior-alcoxi inferior, o un grupo representado por:

55



60

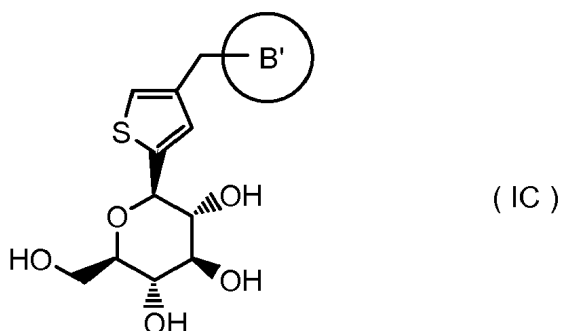
en donde  $R^{6b}$  y  $R^{7b}$  son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, o un grupo alcoxi inferior.

65

En otro aspecto, los ejemplos preferibles del compuesto de fórmula (I) incluyen un compuesto representado por la siguiente fórmula (IC):

5

10



15

en donde el Anillo B' es un anillo de benceno opcionalmente sustituido, un anillo heterocíclico monocíclico insaturado opcionalmente sustituido, o un anillo heterobicclico fusionado insaturado opcionalmente sustituido.

20

25

30

Los ejemplos preferibles de anillo B' incluyen un anillo de benceno y un anillo heterocíclico, ambos de los cuales pueden tener uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de un átomo de halógeno; un grupo ciano; un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno; un grupo alcoxi inferior opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno; un grupo alcanilo inferior; un grupo mono- o di-alquilamino inferior; un grupo alcocarbonilo inferior; un grupo carbamoilo; un grupo mono- o di-alquilcarbamoilo inferior; un grupo fenilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, un grupo alcoxi inferior opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, un grupo alcanilo inferior, un grupo mono- o di-alquilamino inferior, un grupo alcocarbonilo inferior, un grupo carbamoilo, o un grupo mono- o di-alquilcarbamoilo inferior; un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido por un sustituyente(s) seleccionado de un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, un grupo alcoxi inferior opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, un grupo alcanilo inferior, un grupo mono- o di-alquilamino inferior, un grupo alcocarbonilo inferior, un grupo carbamoilo, o un grupo mono- o di-alquilcarbamoilo inferior; un grupo alquileo; y un grupo oxo.

35

Los ejemplos más preferibles de anillo B' incluyen un anillo de benceno que puede estar sustituido por un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de un átomo de halógeno; un grupo ciano; un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno; un grupo alcoxi inferior opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno; un grupo mono- o di-alquilamino inferior; un grupo fenilo opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, un grupo alcoxi inferior opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno; un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, un grupo alcoxi inferior opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno.

40

En un aspecto, un compuesto preferido de la divulgación es 1-( $\beta$ -D-glucopiranosil)-4-cloro-3-(6-etilbenzo[b]tiofen-2-ilmetil)benceno.

El compuesto preferido de fórmula (I) puede seleccionarse del grupo que consiste de:

45

50

55

60

1-( $\beta$ -D-glucopiranosil)-4-cloro-3-[5-(5-tiazolil)-2-tienilmetil]benceno;  
 1-( $\beta$ -D-glucopiranosil)-4-cloro-3-(5-fenil-2-tienil-metil)benceno;  
 1-( $\beta$ -D-glucopiranosil)-4-metil-3-[5-(4-fluorofenil)-2-tienilmetil]benceno;  
 1-( $\beta$ -D-glucopiranosil)-4-cloro-3-[5-(2-pirimidinil)-2-tienilmetil]benceno;  
 1-( $\beta$ -D-glucopiranosil)-4-metil-3-[5-(2-pirimidinil)-2-tienilmetil]benceno;  
 1-( $\beta$ -D-glucopiranosil)-4-cloro-3-[5-(3-cianofenil)-2-tienilmetil]benceno;  
 1-( $\beta$ -D-glucopiranosil)-4-cloro-3-[5-(4-cianofenil)-2-tienilmetil]benceno;  
 1-( $\beta$ -D-glucopiranosil)-4-metil-3-[5-(6-fluoro-2-piridil)-2-tienilmetil]benceno;  
 1-( $\beta$ -D-glucopiranosil)-4-cloro-3-[5-(6-fluoro-2-piridil)-2-tienilmetil]benceno;  
 1-( $\beta$ -D-glucopiranosil)-4-metil-3-[5-(3-difluorometil-fenil)-2-tienilmetil]benceno;  
 1-( $\beta$ -D-glucopiranosil)-4-metil-3-[5-(3-cianofenil)-2-tienilmetil]benceno;  
 1-( $\beta$ -D-glucopiranosil)-4-metil-3-[5-(4-cianofenil)-2-tienilmetil]benceno;  
 1-( $\beta$ -D-glucopiranosil)-4-cloro-3-[5-(6-fluoro-3-piridil)-2-tienilmetil]benceno;  
 1-(3-D-glucopiranosil)-4-fluoro-3-(5-(3-cianofenil)-2-tienilmetil)benceno;  
 una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y un profármaco del mismo.

Los compuestos particularmente preferidos de fórmula (I) incluyen:

65

1-( $\beta$ -D-glucopiranosil)-4-metil-3-[5-(3-ciano-fenil)-2-tienilmetil]benceno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un profármaco del mismo;  
 1-( $\beta$ -D-glucopiranosil)-4-metil-3-[5-(4-ciano-fenil)-2-tienilmetil]benceno, o una sal farmacéuticamente

aceptable del mismo, o un profármaco del mismo;

1-( $\beta$ -D-glucopiranosil)-4-metil-3-[5-(4-fluoro-fenil)-2-tienilmetil]benceno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un profármaco del mismo;

5 1-( $\beta$ -D-glucopiranosil)-4-cloro-3-[5-(3-ciano-fenil)-2-tienilmetil]benceno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un profármaco del mismo;

1-( $\beta$ -D-glucopiranosil)-4-metil-3-[5-(6-fluoro-2-piridil)-2-tienilmetil]benceno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un profármaco del mismo;

10 1-( $\beta$ -D-glucopiranosil)-4-cloro-3-[5-(6-fluoro-2-piridil)-2-tienilmetil]benceno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un profármaco del mismo; y

1-( $\beta$ -D-glucopiranosil)-4-fluoro-3-[5-(3-cianofenil)-2-tienilmetil]benceno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un profármaco del mismo.

15 La sal farmacéuticamente aceptable de los compuestos de fórmula (I) incluye, por ejemplo, una sal con un metal alcalino como litio, sodio, potasio, etc.; una sal con un metal alcalinotérreo como calcio, magnesio, etc.; una sal con zinc o aluminio; una sal con una base orgánica como amonio, colina, dietanolamina, lisina, etilendiamina, t-butilamina, t-octilamina, tris(hidroximetil)aminometano, N-metilglucosamina, trietanolamina y deshidroabietilamina; una sal con un ácido inorgánico como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, etc.; o una sal con un ácido orgánico como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido benzenosulfónico, etc.; o una sal con un aminoácido ácido como ácido aspártico, ácido glutámico, etc.

25 El término "**profármaco**" significa un éster o carbonato, que se forma haciendo reaccionar uno o más grupos hidroxilo del compuesto de fórmula (I) con un agente de acilación sustituido por un alquilo, un alcoxi o un arilo por un método convencional para producir acetato, pivalato, metilcarbonato, benzoato, etc. Además, el profármaco incluye también un éster o amida, que se forma de manera similar haciendo reaccionar uno o más grupos hidroxilo del compuesto de la fórmula (I) con un  $\alpha$ -aminoácido o un  $\beta$ -aminoácido, etc. usando un agente de condensación por un método convencional.

35 Los compuestos de fórmula (I) también incluyen una mezcla de estereoisómeros, o cada isómero puro o sustancialmente puro. Por ejemplo, el presente compuesto puede tener opcionalmente uno o más centros asimétricos en un átomo de carbono que contiene uno cualquiera de los sustituyentes. Por lo tanto, los compuestos de fórmula (I) pueden existir en forma de enantiómero o diastereómero, o una mezcla de los mismos. Cuando los compuestos de fórmula (I) contienen un enlace doble, el presente compuesto puede existir en forma de isomerismo geométrico (compuesto cis, compuesto trans), y cuando los compuestos de fórmula (I) contienen un enlace insaturado como el carbonilo, entonces el presente compuesto puede existir en forma de un tautómero, y el presente compuesto también incluye estos isómeros o una mezcla de los mismos. El compuesto de partida en forma de una mezcla racémica, enantiómero o diastereómero puede usarse en los procesos para preparar el presente compuesto. Cuando el presente compuesto se obtiene en forma de un diastereómero o enantiómero, pueden separarse por un método convencional tal como cromatografía o cristalización fraccionada.

45 Además, los compuestos de fórmula (I) incluyen una sal intramolecular, hidrato, solvato o polimorfismo de los mismos.

50 Los compuestos para su uso en los métodos de la presente invención están dirigidos al tratamiento y/o prevención (incluido el retraso en la progresión o aparición) de "trastornos relacionados con la glucosa". Como se usa en la presente, el término "**trastorno relacionado con la glucosa**" se definirá como cualquier trastorno que se caracteriza por o se desarrolle como consecuencia de niveles elevados de glucosa. Los trastornos relacionados con la glucosa incluirán diabetes mellitus, retinopatía diabética, neuropatía diabética, nefropatía diabética, curación de heridas retrasada, resistencia a la insulina, hiperglucemia, hiperinsulinemia, niveles elevados de ácidos grasos en sangre, niveles elevados de glucosa en sangre, hiperlipidemia, obesidad, hipertrigliceridemia, síndrome X, complicaciones diabéticas, aterosclerosis, o hipertensión. En particular, el "trastorno relacionado con la glucosa" es la diabetes mellitus (diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2, etc.), complicaciones diabéticas (como retinopatía diabética, neuropatía diabética, nefropatía diabética), obesidad o hiperglucemia posprandial.

60 En una realización de la presente invención, el trastorno relacionado con la glucosa se selecciona del grupo que consiste de diabetes mellitus, retinopatía diabética, neuropatía diabética, nefropatía diabética, curación de heridas retrasada, resistencia a la insulina, hiperglucemia, hiperinsulinemia, niveles elevados de ácidos grasos en sangre, hiperlipidemia, obesidad, hipertrigliceridemia, síndrome X, complicaciones diabéticas, aterosclerosis e hipertensión.

65 En otra realización de la presente invención, el trastorno relacionado con la glucosa se selecciona del grupo que consiste de diabetes mellitus tipo 1, diabetes mellitus tipo 2, retinopatía diabética, neuropatía diabética,



nefropatía diabética, obesidad e hiperglucemia posprandial. En otra realización de la presente invención, el trastorno relacionado con la glucosa se selecciona del grupo que consiste de diabetes mellitus tipo 1, diabetes mellitus tipo 2, retinopatía diabética, neuropatía diabética, nefropatía diabética, obesidad y curación de heridas retrasada. En otra realización de la presente invención, los trastornos relacionados con la glucosa se seleccionan del grupo que consiste de control glucémico deficiente, diabetes mellitus tipo 2, síndrome X, diabetes gestacional, resistencia a la insulina, hiperglucemia. En otra realización de la presente invención, el trastorno relacionado con la glucosa es diabetes mellitus tipo 2.

En otra realización, el trastorno relacionado con la glucosa se selecciona del grupo que consiste de nivel de glucosa elevado, prediabetes, tolerancia a la glucosa oral deteriorada, control glucémico deficiente, diabetes mellitus tipo 2, síndrome X (también conocido como síndrome metabólico), diabetes gestacional, resistencia a la insulina, e hiperglucemia.

El tratamiento de los trastornos relacionados con la glucosa puede comprender disminuir los niveles de glucosa, mejorar el control glucémico, disminuir la resistencia a la insulina y/o prevenir el desarrollo de un trastorno relacionado con la glucosa (por ejemplo, prevenir que un paciente que padece de tolerancia oral a la glucosa deteriorada o niveles elevados de glucosa desarrollen diabetes tipo mellitus 2).

Como se usa en la presente, los términos "**Síndrome X**", "**Síndrome metabólico**" y "**Síndrome metabólico X**" significarán un trastorno que presenta factores de riesgo para el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular y se caracteriza por resistencia a la insulina e hiperinsulinemia y puede ir acompañado de uno o más de los siguientes: (a) intolerancia a la glucosa, (b) diabetes tipo 2, (c) dislipidemia, (d) hipertensión y (e) obesidad.

El término "**sujeto**", como se usa en la presente, se refiere a un animal, preferiblemente un mamífero, lo más preferible un humano, que ha sido objeto de tratamiento, observación o experimento.

Como se usa en la presente, se pretende que el término "**composición**" abarque un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de combinaciones de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

Como se usa en la presente, a menos que se indique lo contrario, los términos "**tratar**", "**tratamiento**" y similares, incluirán el manejo y cuidado de un sujeto o paciente (preferiblemente mamífero, más preferiblemente humano) con el propósito de combatir una enfermedad, afección, o trastorno e incluye la administración de un compuesto de la presente invención para prevenir la aparición de los síntomas o complicaciones, aliviar los síntomas o complicaciones, o eliminar la enfermedad, afección o trastorno.

Como se usa en la presente, a menos que se indique lo contrario, el término "**prevención**" incluirá (a) la reducción en la frecuencia de uno o más síntomas; (b) reducción en la gravedad de uno o más síntomas; (c) el retraso o la evitación del desarrollo de síntomas adicionales; y/o (d) retraso o evitación del desarrollo del trastorno o afección.

Un experto en la técnica reconocerá que, en donde la presente invención está dirigida a métodos de prevención, un sujeto que la necesite (es decir, un sujeto que necesita prevención) incluirá cualquier sujeto o paciente (preferiblemente un mamífero, más preferiblemente un humano) que haya experimentado o mostrado por lo menos un síntoma del trastorno, enfermedad o afección a prevenir. Además, un sujeto con necesidad de ello puede ser adicionalmente un sujeto (preferiblemente un mamífero, más preferiblemente un humano) que no haya mostrado ningún síntoma del trastorno, enfermedad o afección a prevenir, pero que haya sido considerado por un médico, practicante clínico u otro profesional médico que está en riesgo de desarrollar dicho trastorno, enfermedad o afección. Por ejemplo, el sujeto puede ser considerado en riesgo de desarrollar un trastorno, enfermedad o afección (y, por lo tanto, necesita prevención o tratamiento preventivo) como consecuencia del historial clínico del sujeto incluyendo, pero no limitado a, antecedentes familiares, predisposición, trastornos o afecciones coexistentes (comórbidas), pruebas genéticas, y similares.

El término "**cantidad terapéuticamente eficaz**", como se usa en la presente, significa la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o medicinal en un sistema de tejido, animal o humano que se busca por un investigador, veterinario, médico u otro practicante clínico, que incluye el alivio de los síntomas de la enfermedad o trastorno a tratar.

Cuando la presente invención se dirige a co-terapia o terapia de combinación, que comprende la administración de (a) metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y (b) un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, "**cantidad terapéuticamente eficaz**" significará la cantidad de la combinación de agentes tomados en conjunto para que el efecto combinado provoque la respuesta biológica o medicinal deseada. Por ejemplo, la cantidad terapéuticamente eficaz de terapia de combinación que comprende la administración de (a) metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y (b) un compuesto de fórmula

(l) o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, sería la cantidad de (a) la metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y (b) el compuesto de fórmula (l) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que cuando se toman juntos o secuencialmente tienen un efecto combinado que es terapéuticamente eficaz. Además, un experto en la técnica reconocerá que en el caso de la terapia de combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz, como en el ejemplo anterior, la cantidad de (a) metformina o sal farmacéuticamente aceptable de la misma y/o la cantidad de (b) compuesto de fórmula (l) o sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede ser terapéuticamente eficaz o no.

Un experto en la técnica reconocerá además que el término "**cantidad terapéuticamente eficaz**" de terapia de combinación que comprende la administración de (a) gliburida, y (b) un compuesto de fórmula (l) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo significará esa cantidad de la gliburida y la cantidad del compuesto de fórmula (l) o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que cuando se toman juntos o secuencialmente tienen un efecto combinado que es terapéuticamente eficaz; y además que la cantidad de cada uno de dichos componentes puede o no ser terapéuticamente eficaz individualmente.

Un experto en la técnica reconocerá además que la "cantidad terapéuticamente eficaz" de terapia de combinación que comprende la administración de (a) metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, (b) un compuesto de fórmula (l) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y (c) una sulfonilurea (preferiblemente gliburida) o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma significará la cantidad de cada uno de los componentes que, cuando se toman juntos o secuencialmente tienen un efecto combinado que es terapéuticamente eficaz; y además que la cantidad de cada uno de los componentes individualmente puede ser o no terapéuticamente eficaz.

Como se usa en la presente, los términos "**co-terapia**" y "**terapia de combinación**" significará el tratamiento de un sujeto con necesidad de ella administrando (a) metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma (b) un compuesto de fórmula (l) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y opcionalmente (c) una sulfonilurea (preferiblemente gliburida) o sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde la (a) metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, el (b) compuesto de fórmula (l) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y opcionalmente (c) la sulfonilurea (preferiblemente gliburida) o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma se administran mediante cualquier medio adecuado, simultáneamente, secuencialmente, por separado o en una forma de dosificación farmacéutica individual. Cuando la (a) metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, el (b) compuesto de fórmula (l) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y opcionalmente (c) la sulfonilurea (preferiblemente gliburida) o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma se administran en formas de dosificación separadas, el número de dosificaciones administradas por día para cada compuesto puede ser igual o diferente. La (a) metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, el (b) compuesto de fórmula (l) o sal farmacéuticamente aceptable del mismo y opcionalmente (c) la sulfonilurea (preferiblemente gliburida) o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, pueden administrarse a través de la misma vía de administración o de diferentes vías. Los ejemplos de métodos de administración adecuados incluyen, pero no están limitados a, oral, intravenoso (iv), intramuscular (im), subcutáneo (sc), transdérmico y rectal. Los compuestos también pueden administrarse directamente al sistema nervioso, incluyendo, pero no limitados a, vías de administración intracerebral, intraventricular, intracerebroventricular, intratecal, intracisternal, intraespinal y/o peri-espinal mediante administración por medio de agujas intracraneales o intravertebrales y/o catéteres con o sin dispositivos de bombeo. La (a) metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, el (b) compuesto de fórmula (l) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y, opcionalmente, (c) la sulfonilurea (preferiblemente gliburida) o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, pueden administrarse simultáneamente o en regímenes alternos, en el mismo o en diferentes momentos durante el curso de la terapia, concurrentemente en formas divididas o individuales. Un experto en la técnica reconocerá además que la exposición anterior relacionada con la "**co-terapia**" y la "**terapia de combinación**" se aplicará de manera similar a la co-terapia o terapia de combinación para el tratamiento de un trastorno relacionado con la glucosa que comprende la administración a un sujeto con necesidad de ello de (a) gliburida y (b) un compuesto de fórmula (l) o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Para proporcionar una descripción más concisa, algunas de las expresiones cuantitativas en la presente se recitan como un intervalo de aproximadamente la cantidad X a aproximadamente la cantidad Y. Se entiende que en donde se enumera un intervalo, el intervalo no está limitado a los límites superior e inferior citados, sino que incluye el intervalo completo desde aproximadamente la cantidad X hasta aproximadamente la cantidad Y, o cualquier cantidad o intervalo rango en el mismo.

Para proporcionar una descripción más concisa, algunas de las expresiones cuantitativas que se ofrecen en la presente no están calificadas con el término "**aproximadamente**". Se entiende que si el término "aproximadamente" se usa explícitamente o no, cada cantidad dada en la presente pretende referirse al valor real dado, y también pretende referirse a la aproximación a dicho valor dado que se infiere razonablemente en base a la experiencia ordinaria en la técnica, incluyendo las aproximaciones debidas a las condiciones experimentales y/o de medición para dicho valor dado.

5 La presente invención comprende además composiciones farmacéuticas que contienen (a) metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y (b) un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con un excipiente farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención descritas en la presente como el ingrediente activo pueden prepararse mezclando concienzudamente la (a) metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y el compuesto (b) de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con un excipiente farmacéutico de acuerdo con las técnicas de composición farmacéutica convencionales.

10 La presente divulgación comprende además composiciones farmacéuticas que contienen (a) gliburida y (b) un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con un excipiente farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación descritas en la presente como el ingrediente activo pueden prepararse mezclando concienzudamente la (a) gliburida y el (b) compuesto de fórmula (I) o una de sal farmacéuticamente aceptable del mismo con un excipiente farmacéutico de acuerdo con técnicas de composición farmacéutica convencionales.

15 La presente invención comprende además composiciones farmacéuticas que contienen (a) metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, (b) un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, (c) una sulfonilurea o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma con un excipiente farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención descritas en la presente como el ingrediente activo pueden prepararse mezclando concienzudamente la (a) metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, el (b) compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y la (c) sulfonilurea o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma con un excipiente farmacéutico de acuerdo con técnicas de composición farmacéutica convencionales.

20 El excipiente farmacéuticamente aceptable puede tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la vía de administración deseada (por ejemplo, oral, parenteral). Por tanto, para preparaciones orales líquidas como suspensiones, elixires y soluciones, los excipientes y aditivos adecuados incluyen agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes aromatizantes, conservantes, estabilizantes, agentes colorantes y similares; para preparaciones orales sólidas como polvos, cápsulas y comprimidos, los excipientes y aditivos adecuados incluyen diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes, polímeros hidrófilos que controlan la liberación del fármaco, polímeros hidrófobos que controlan la liberación de fármacos, agentes humectantes y similares. Las preparaciones orales sólidas también pueden recubrirse con sustancias como azúcares, éteres celulósicos, y polímeros acrílicos para liberación prolongada o pueden recubrirse entéricamente para modular el sitio principal de absorción. Para administración parenteral, el excipiente generalmente consistirá de agua estéril y pueden añadirse otros ingredientes para aumentar la solubilidad o la conservación. También pueden prepararse suspensiones o soluciones inyectables utilizando excipientes acuosos junto con aditivos apropiados.

25 Para preparar las composiciones farmacéuticas, el compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y la (a) metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y/o la (b) sulfonilurea (preferiblemente gliburida) o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, como los ingredientes activos se mezclan concienzudamente con un excipiente farmacéutico de acuerdo con técnicas de composición farmacéutica convencionales, tal excipiente puede tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración, por ejemplo, oral o parenteral como intramuscular. Al preparar las composiciones en forma de dosificación oral, puede emplearse cualquiera de los medios farmacéuticos habituales. Por tanto, para preparaciones orales líquidas, como por ejemplo, suspensiones, elixires y soluciones, los excipientes y aditivos adecuados incluyen agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes aromatizantes, conservantes, agentes colorantes y similares; para preparaciones orales sólidas como, por ejemplo, polvos, cápsulas y comprimidos (incluyendo los comprimidos oblongos), los excipientes y aditivos adecuados incluyen diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes, polímeros hidrófilos que controlan la liberación de fármacos o polímeros hidrófobos que controlan la liberación de fármacos, agentes humectantes, y similares. Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y las cápsulas representan la forma unitaria de dosificación oral más ventajosa, en cuyo caso se emplean obviamente excipientes farmacéuticos sólidos. Si se desea, los comprimidos pueden estar recubiertos de azúcar o pueden estar recubiertos entéricamente mediante técnicas estándar. Para las parenterales, el excipiente comprenderá habitualmente agua estéril, aunque pueden incluirse otros ingredientes, por ejemplo, con propósitos como ayudar a la solubilidad o la conservación. También pueden prepararse suspensiones inyectables, en cuyo caso pueden emplearse excipientes líquidos, agentes de suspensión y similares apropiados. Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente contendrán, por unidad de dosificación, por ejemplo, comprimido, cápsula, polvo, inyección, cucharadita y similares, una cantidad del ingrediente(s) activo necesario para administrar una dosis eficaz como se ha descrito anteriormente. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención contendrán, por unidad de dosificación unitaria, por ejemplo, comprimido, cápsula, polvo, inyección, supositorio, cucharadita y similares, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 2.000 mg, o cualquier cantidad o intervalo en el mismo, independientemente, de cada uno de la (a) metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, el (b) compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y/o la (c) sulfonilurea (preferiblemente gliburida) o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente pueden administrarse a una dosificación terapéuticamente eficaz

adecuadamente seleccionada, que puede variar dependiendo del requisito de los pacientes, la gravedad de la afección que se está tratando y el compuesto que se está empleando. Puede emplearse el uso de o una administración diaria o una dosificación post-periódica.

5 Preferiblemente, estas composiciones farmacéuticas están en formas de dosificación unitaria como comprimidos, píldoras, cápsulas, polvos, gránulos, soluciones o suspensiones parenterales estériles, aerosoles medidos o espráis líquidos, gotas, ampollas, dispositivos de autoinyección o supositorios; para administración oral, parenteral, intranasal, sublingual o rectal, o para administración por inhalación o insuflación. Alternativamente, la composición farmacéutica puede presentarse en una forma adecuada para la administración una vez a la semana o  
10 una vez al mes; por ejemplo, una sal insoluble del compuesto(s) activo, como la sal de decanoato, puede adaptarse para proporcionar una preparación de depósito para inyección intramuscular.

15 Para preparar composiciones sólidas como comprimidos, el ingrediente(s) activo principal se mezcla con un excipiente farmacéutico, por ejemplo, ingredientes de formación de comprimidos convencionales como almidón de maíz, lactosa, sacarosa, sorbitol, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, fosfato dicálcico o gomas, y otros diluyentes farmacéuticos, por ejemplo, agua, para formar una composición de formulación sólida que contiene una mezcla del ingrediente(s) activo. Los comprimidos o píldoras de la composición farmacéutica de la presente invención pueden recubrirse o combinarse de otra manera para proporcionar una forma de dosificación que ofrezca la ventaja de una acción prolongada. Por ejemplo, el comprimido o píldora puede comprender una dosificación  
20 interna y un componente de dosificación externa, estando este último en forma de una envoltura sobre el primero. Los dos componentes pueden estar separados por una capa entérica que sirve para resistir la disgregación en el estómago y permite que el componente interno pase intacto al duodeno o se retrase en su liberación. Puede usarse una variedad de materiales para tales capas o recubrimientos entéricos, tales materiales incluyen una serie de ácidos poliméricos con materiales como goma laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

25 Las formas líquidas en las que pueden incorporarse las composiciones farmacéuticas de la presente invención para administración por vía oral o por inyección incluyen soluciones acuosas, jarabes adecuadamente aromatizados, suspensiones acuosas u oleosas y emulsiones aromatizadas con aceites comestibles como aceite de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco o aceite de cacahuete, así como elixires y vehículos farmacéuticos similares. Los agentes dispersantes o suspensores adecuados para suspensiones acuosas incluyen gomas sintéticas y naturales como tragacanto, acacia, alginato, dextrano, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, polivinilpirrolidona o gelatina.

35 Ventajosamente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden administrarse en una dosis diaria individual, o la dosis diaria total puede administrarse en dosis divididas de dos, tres o cuatro veces al día. Además, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden administrarse en forma intranasal a través del uso tópico de vehículos intranasales adecuados, o a través de parches cutáneos transdérmicos bien conocidos por los expertos en la técnica. Para ser administrada en forma de un sistema de administración transdérmica, la administración de la dosis será, por supuesto, continua en lugar de intermitente durante todo el régimen de dosificación.

40 En ciertas realizaciones, para la administración oral en forma de un comprimido o cápsula, el componente(s) activo del fármaco puede combinarse con un excipiente inerte farmacéuticamente aceptable, no tóxico, oral como etanol, glicerol, agua y similares. Además, cuando se desea o es necesario, también pueden incorporarse en la mezcla aglutinantes adecuados; lubricantes, agentes disgregantes y agentes colorantes. Los aglutinantes adecuados incluyen, sin limitación, almidón, gelatina, azúcares naturales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas como acacia, tragacanto u oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio, y similares. Los disgregantes incluyen, sin limitación, almidón, glicolato sódico de almidón, croscamelosa sódica, crospovidona, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantana, y similares. Las formas líquidas en agentes suspensores o dispersantes adecuadamente aromatizados como gomas sintéticas y naturales, por ejemplo, tragacanto, acacia, metilcelulosa y similares. Para administración parenteral, se desean suspensiones y soluciones estériles. Cuando se desea la administración intravenosa se emplean preparaciones isotónicas que generalmente contienen conservantes adecuados.

55 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden prepararse de acuerdo con métodos conocidos y empleando procesos y equipos conocidos, como se divulga, por ejemplo en *Pharmaceutical Sciences*, Remington, 17ª edición, págs. 1585-1594 (1985); *Chemical Engineers Handbook*, Perry, 6ª edición, págs. 21-13 a 21-19 (1984); *Journal of Pharmaceutical Sciences*, Parrot, Vol. 61, N° 6, págs. 813-829 (1974); y *Chemical Engineer*, Hixon, págs. 94-103 (1990).

60 Los gránulos para las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden prepararse, por ejemplo, por pulverización, que produce el tamaño deseado del ingrediente activo y el tamaño deseado de cualquier excipiente farmacéuticamente aceptable acompañante. Los medios adecuados para producir las partículas deseadas incluyen, pero no están limitados a, granulación, secado por pulverización, tamizado, liofilización,

65

aplastamiento, trituración, molienda por chorro, micronización y picado para producir el tamaño de partícula pretendido. El proceso puede realizarse con un equipo de reducción de tamaño, como un molino de micropulverización, un molino de molienda de energía fluida, un molino de molienda, un molino de rodillos, un molino de martillo, un molino de desgaste, un molino de rosca, un molino de bolas, un molino de bolas vibratorio, un molino pulverizador de impacto, un pulverizador centrífugo, una trituradora gruesa y una trituradora fina. El tamaño de la partícula puede determinarse mediante cribado, incluyendo una criba de parrilla, una criba plana, una criba vibratoria, una criba giratoria, una criba vibratoria, una criba oscilante y una criba de vaivén. Luego, los gránulos se presanan, por ejemplo, de acuerdo con métodos conocidos para producir un comprimido.

Los gránulos para las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden fabricarse alternativamente de acuerdo con la técnica de granulación húmeda. En la técnica de granulación húmeda, las partículas sólidas se humedecen y se unen entre sí mediante una solución aglutinante que consiste esencialmente en un solvente de granulación, un aglutinante y, opcionalmente, otros excipientes. El ingrediente activo (por ejemplo, el compuesto de fórmula (I-X) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) puede granularse como partículas sólidas junto con o sin otros excipientes sólidos, o se disuelve parcialmente en la solución de aglutinante. Las partículas sólidas pueden mezclarse por medio de agitación mecánica (usando, por ejemplo, un mezclador de cizallamiento bajo o alto) o pueden fluidizarse con un gas (como en la granulación en lecho fluido). El fluido de granulación se añade hasta que se produce una mezcla húmeda, dicha mezcla de masa húmeda se fuerza luego a través de una criba predeterminada y se seca en un secador de lecho fluido. La mezcla se seca durante aproximadamente 18 a aproximadamente 24 horas a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 24° C a aproximadamente 35° C en un horno de aire forzado. Los gránulos secos se dimensionan luego, de acuerdo con métodos conocidos. Luego se dimensionan los gránulos secos. Luego, se añaden a la granulación estearato de magnesio u otro lubricante adecuado (si se desea) y otros materiales excipientes (como sea apropiado), y la granulación se coloca en arena de jarra de molienda mezclada en un molino de jarra durante 10 minutos. Para la preparación de comprimidos, la composición resultante se presiona en una capa, por ejemplo, en una prensa Manesty® o una prensa Korsch LCT. En un ejemplo, la velocidad de la prensa se establece a 15 rpm y la carga máxima se establece en aproximadamente 4 toneladas.

Alternativamente, el ingrediente activo y el excipiente(s) pueden mezclarse como ingredientes en polvo en un granulador de lecho fluido. Después de que los ingredientes en polvo se mezclan en seco en el granulador, se pulveriza sobre los polvos un fluido de granulación, por ejemplo, polivinilpirrolidona en agua. Los materiales aglomerados resultantes se secan luego en el granulador. Este proceso granula todos los ingredientes presentes en el mismo mientras se añade el fluido de granulación. Después de que se han secado los gránulos se, se mezcla un lubricante, como ácido esteárico o estearato de magnesio, en la granulación usando un mezclador, por ejemplo, un mezclador en V o un mezclador de bolsa. Luego se presanan los gránulos y se recubren de la manera descrita anteriormente.

Los solventes ejemplares adecuados para fabricar los componentes de la composición farmacéutica comprenden solventes orgánicos acuosos o inertes que no dañan adversamente los materiales usados en el sistema. Los solventes incluyen ampliamente miembros seleccionados del grupo que consiste de solventes acuosos, alcoholes, cetonas, ésteres, éteres, hidrocarburos alifáticos, solventes halogenados, cicloalifáticos, aromáticos, solventes heterocíclicos y mezclas de los mismos. Los solventes típicos incluyen acetona, alcohol de diacetona, metanol, etanol, alcohol isopropílico, alcohol butílico, acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetato de n-butilo, metil isobutil cetona, metil propil cetona, n-hexano, n-heptano, monoetil éter de etilenglicol, monoetil acetato de etilenglicol, dicloruro de metileno, dicloruro de etileno, dicloruro de propileno, tetracloridenitroetano de carbono, tetracloroetano de nitropropano, éter etílico, éter isopropílico, ciclohexano, ciclooctano, benceno, tolueno, nafta, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, diglima, agua, solventes acuosos que contienen sales inorgánicas como cloruro de sodio, cloruro de calcio y similares, y mezclas de los mismos como acetona y agua, acetona y metanol, acetona y alcohol etílico, dicloruro de metileno y metanol, y dicloruro de etileno y metanol.

Cuando se desee, puede usarse un revestimiento de bombo para proporcionar una forma de dosificación completa. En el sistema de revestimiento de bombo, la composición de revestimiento se deposita mediante pulverización sucesiva sobre el comprimido ya comprimido, acompañada de volteo en un bombo rotatorio. Se usa comúnmente un recubrimiento en bombo debido a su disponibilidad a escala comercial. Se pueden usar otras técnicas para recubrir el comprimido. Una vez recubierto, el comprimido se seca, por ejemplo, en el mismo equipo de en un horno de aire forzado o en un horno de temperatura y humedad controladas para liberar la forma de dosificación del solvente(s) usado en la fabricación. Las condiciones de secado se eligen convencionalmente en base al equipo disponible, las condiciones ambientales, los solventes, los recubrimientos, el espesor del revestimiento y similares.

También se pueden emplear otras técnicas de recubrimiento. Por ejemplo, una técnica alternativa usa un procedimiento de suspensión en aire. Este procedimiento consiste de suspender y voltear el comprimido en una corriente de aire, hasta que se aplique un recubrimiento. El procedimiento de suspensión en aire se describe, por ejemplo, en la Patente de Estados Unidos N° 2.799.241; en J. Am. Farmacéutico Asoc., Vol. 48, pp. 451-459 (1959); y, ibid., vol. 49, pp. 82-84 (1960). El comprimido también se puede recubrir con un recubridor de suspensión

en aire Wurster® usando, por ejemplo, metanol dicloruro de metileno como co-solvente para el material de recubrimiento. Se puede usar un recubridor de suspensión en aire Aeromatic® empleando un co-solvente.

5 La terapia de combinación que comprende (a) metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y (b) un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de la presente invención puede administrarse en cualquiera de las composiciones anteriores y de acuerdo con los regímenes de dosificación establecidos en la técnica siempre que se requiera tratamiento de un trastorno relacionado con la glucosa.

10 La terapia de combinación que comprende (a) gliburida, y (b) un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de la presente invención puede administrarse en cualquiera de las composiciones anteriores y de acuerdo con los regímenes de dosificación establecidos en la técnica siempre que se requiera tratamiento de un trastorno relacionado con la glucosa.

15 La terapia de combinación que comprende (a) metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, (b) un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (c) una sulfonilurea (preferiblemente gliburida) o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, de la presente invención puede administrarse en cualquiera de las composiciones anteriores y de acuerdo con los regímenes de dosificación establecidos en la técnica siempre que se requiera tratamiento de un trastorno relacionado con la glucosa.

20 En una realización, para administración oral, las composiciones se proporcionan preferiblemente en forma de comprimidos que contienen 50, 100, 150, 200, 250, 500, 750, 850, 1000, 1500 o 2000 miligramos de metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma (preferiblemente clorhidrato de metformina); y que además contiene 1, 5, 10, 25, 50, 100, 150, 200, 250, 300 o 500 miligramos del compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En otra realización, para administración oral, las composiciones se proporcionan preferiblemente en forma de comprimidos que contienen 1,0, 2,5, 5,0, 7,5, 10,0, 12,5, 15 o 20 miligramos, de gliburida; y que contienen además 1, 5, 10, 25, 50, 100, 150, 200, 250, 300 o 500 miligramos del compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En otra realización, para administración oral, las composiciones se proporcionan preferiblemente en forma de comprimidos que contienen, 50, 100, 150, 200, 250, 500, 750, 850, 1000, 1500 o 2000 miligramos de metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma (preferiblemente clorhidrato de metformina); que contienen además 1, 5, 10, 25, 50, 100, 150, 200, 250, 300 o 500 miligramos del compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (preferiblemente un compuesto de fórmula (I-X) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un compuesto de fórmula (I-Y) o una de sal farmacéuticamente aceptable del mismo), y que contiene además 1,0, 2,5, 5,0, 7,5, 10,0, 12,5, 15, 20, 25, 50, 100, 250, 500 o 1000 miligramos de sulfonilurea o sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

35 Preferiblemente, la metformina o sal farmacéuticamente aceptable de la misma (más preferiblemente, clorhidrato de metformina) se administra a un nivel de dosificación de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 200 mg/kg de peso corporal por día, o de aproximadamente 0,5 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal por día, o cualquier cantidad o intervalo en los mismos. Preferiblemente, el intervalo es de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 50,0 mg/kg de peso corporal por día, o cualquier cantidad o intervalo en el mismo, más preferiblemente, de aproximadamente 5 mg/kg a aproximadamente 30 mg/kg, o cualquier cantidad o intervalo en el mismo, más preferiblemente, de aproximadamente 5 a aproximadamente 20 mg/kg de peso corporal por día, o cualquier cantidad o intervalo en el mismo. En una realización, una cantidad eficaz de la metformina o una de sal farmacéuticamente aceptable de la misma se suministra a un nivel de dosificación de 250 mg, 500 mg, 750 mg, 1000 mg o 2000 mg, o cualquier cantidad o intervalo en los mismos.

50 Preferiblemente, la gliburida se administra a un nivel de dosificación de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 0,5 mg/kg de peso corporal por día, o de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 0,3 mg/kg de peso corporal por día, o cualquiera cantidad o intervalo en los mismos. En una realización, una cantidad eficaz de la gliburida se suministra a un nivel de dosificación de 1,0 mg, 2,5 mg, 5,0 mg, 7,5 mg, 10,0 mg, 12,5 mg, 15 mg o 20 mg, o cualquier cantidad o intervalo de los mismos.

55 Preferiblemente, el compuesto de fórmula (I) o una de sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra a un nivel de dosificación de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 500 mg/kg de peso corporal por día, o de 0,01 mg/kg a aproximadamente 200 mg/kg de peso corporal por día, o cualquier cantidad o intervalo en los mismos. Preferiblemente, el intervalo es de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal por día, o cualquier cantidad o intervalo en el mismo, más preferiblemente, de aproximadamente 0,05 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg, o cualquier cantidad o intervalo en el mismo, más preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 mg/kg de peso corporal por día, o cualquier cantidad o intervalo en el mismo. En una realización, una cantidad eficaz del compuesto de fórmula (I) o sal farmacéuticamente aceptable del mismo se suministra a un nivel de dosificación de 10 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg o 300 mg, o cualquier cantidad o intervalo en el mismo. Preferiblemente, la sulfonilurea o sal farmacéuticamente aceptable de la misma se administra a un nivel de dosificación de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 200 mg/kg de peso corporal por día, o cualquier cantidad o intervalo en el mismo. Preferiblemente, el intervalo es de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal por día. En una realización, se suministra una cantidad eficaz

de la sulfonilurea o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma a un nivel de dosificación de 1,0 mg, 2,5 mg, 5,0 mg, 10 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg, 250 mg, 500 mg, 100 mg, o cualquier cantidad o intervalo en los mismos. La terapia de combinación de la presente invención puede administrarse en un régimen de 1 a 4 veces por día.

5 Los expertos en la técnica pueden determinar fácilmente las dosificaciones óptimas a administrar, y variarán, por ejemplo, con el modo de administración, la concentración de la preparación, el modo de administración y el avance de la enfermedad afección. Además, los factores asociados con el paciente en particular que se está tratando, incluyendo la edad del paciente, el peso, la dieta y el tiempo de administración, darán como resultado la necesidad de ajustar las dosis.

10 Un experto en la técnica reconocerá que, tanto los ensayos *in vivo* como los *in vitro* que usan modelos celulares y/o animales adecuados, conocidos y generalmente aceptados son predictivos de la capacidad de un compuesto de prueba o de una terapia de combinación para tratar o prevenir un trastorno dado. Un experto en la técnica reconocerá además que los ensayos clínicos en humanos que incluyendo los ensayos primero en humanos, de determinación de dosis y de eficacia, en pacientes sanos y/o aquellos que padecen un trastorno dado, pueden completarse de acuerdo con métodos bien conocidos en las técnicas clínicas y medicas.

15 Los siguientes ejemplos se exponen para ayudar en la comprensión de la invención, y no se pretende que sean y no deben interpretarse como limitativos de ninguna manera de la invención expuesta en las reivindicaciones que siguen a continuación.

20 La capacidad y el efecto sinérgico inesperado de la terapia de combinación de metformina y el compuesto de fórmula (I) para tratar trastornos relacionados con la glucosa, por ejemplo, diabetes mellitus tipo 2 y síndrome X, se basan en el siguiente estudio en animales.

#### **Ejemplo 1: Estudio de ratón *in vivo***

30 Se alimentaron ratones C57BL/6 macho (un total de 100 ratones) con una dieta rica en grasas desde las 3 semanas hasta las 6 semanas (total 3 semanas). Después de 3 semanas con una dieta rica en grasas, todos los ratones recibieron una inyección ip de una sola dosis de Steptozotocin (STZ) (100 mg/kg, en 0,05 mol/l de ácido cítrico, pH 4,5, 10 mg/ml). Todos los ratones se mantuvieron en una dieta rica en grasas durante otras 3 semanas. Los ratones con niveles de glucosa en sangre en ayunas >7 mM y <15 mM se seleccionaron para el estudio.

35 Al inicio del período de pre-dosis, a cada ratón se le asignó un número de predosis, que estaba indicado en su tarjeta de la jaula. Después de la asignación a los grupos de dosificación, a cada ratón se le asignó un número de identificación del estudio único (que se indicará en su tarjeta de la jaula) y se identificará por un marcador permanente en su cola. Los ratones se alojaron a 5 ratones por jaula en jaulas de acero inoxidable. La sala de estudio se mantuvo en un ciclo de luz/oscuridad de 12 horas (el ciclo de luz/oscuridad puede interrumpirse para actividades relacionadas con el estudio), dentro de un intervalo de temperatura de 64° F a 79° F, y un intervalo de humedad relativa del 30% al 70%. Los intervalos de temperatura y humedad serán monitorizados mediante un higrotermógrafo. Los ratones fueron alimentados a voluntad (excepto donde se indica) con una dieta rica en grasas preparada en la Southern University. Se proporcionó agua a voluntad mediante botellas de agua.

#### **Diseño del estudio:**

40 El período de cuarentena fue de 5 días. El compuesto de prueba o vehículo se administró por vía oral por alimentación forzada. Los niveles de dosificación se eligieron para representar un intervalo de exposiciones con efectos farmacológicos.

45 Los ratones se seleccionaron en base a las evaluaciones predosis en el día -1 y se asignaron aleatoriamente a grupos usando un método de aleatorización generado por ordenador basado en el peso corporal y los niveles de glucosa en sangre en ayunas. Los valores medios de peso corporal y nivel de glucosa en sangre en ayunas de cada grupo fueron similares (dentro de una variación <5%).

50 Los ratones se dividieron aleatoriamente en seis grupos de prueba de 10 ratones por grupo. Cada grupo fue tratado durante 3 semanas, mediante administración oral, con uno de los siguientes regímenes: (a) vehículo; (b) el compuesto de fórmula (I-Y) a 1 mg/kg; (c) el compuesto de fórmula (I-Y) a 10 mg/kg; (d) metformina a 500 mg/kg; (e) una combinación del compuesto de fórmula (I-Y) a 1 mg/kg y metformina a 500 mg/kg; y (f) una combinación del compuesto de fórmula (I-Y) a 10 mg/kg y metformina a 500 mg/kg.

60 En el día 1 (el primer día de la dosificación), se inició la dosificación a todos los niveles de dosis. Todos los grupos se dosificaron luego durante 20 días adicionales. Los siguientes parámetros farmacológicos se midieron durante y al final de este estudio: (a) la glucosa en sangre alimentados se midió el día 1, 7, 14 y 21 días antes de la

65

administración; (b) el peso corporal de cada ratón se midió en el día -1 (para agrupar), 1, 7, 14 y 21, después de la medición de la glucosa en sangre; y (c) se midió la ingesta de alimentos durante 24 horas (media de 5 ratones por jaula) el día 1, 7, 14 y 20.

5 En el día 18 de tratamiento, los ratones se mantuvieron en ayunas durante la noche (5 pm-8 am), después de un cambio a una nueva jaula. A la mañana siguiente, se determinó un nivel de referencia de glucosa en sangre en ayunas. Luego, se administró una solución de glucosa (20% de glucosa, 2 g/kg de peso corporal, 1 ml/100 g de peso corporal, recién preparada antes de la prueba de tolerancia oral a la glucosa, (OGTT) por alimentación forzada oral. Los niveles de glucosa en sangre se midieron usando sangre de la cola a los 30, 60 y 120 minutos después de la exposición a la glucosa. La comida se reemplazó después del último punto temporal de la medición de la glucosa en sangre.

15 La importancia farmacológica de cualquier descubrimiento se determinó en base al análisis estadístico y los datos de control histórico. Los análisis estadísticos se realizaron utilizando GraphPadPRISM.

Se probó el compuesto de fórmula (I-Y) solo y en combinación con metformina de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente, con los resultados enumerados en la Tabla 1, a continuación.

**Tabla 1: Resultados del ensayo en ratones *in vivo***

Tratamiento	Glucosa alimentados (mg/dl)	Glucosa en ayunas (mg/dl)	AUC de glucosa en sangre durante la OGTT (mg/dl*2h)
Vehículo	421.5 ± 25.9	87.0 ± 6.1	36951 ± 2592
Comp. (I-Y) (1 mg/kg)	360.7 ± 15.7	77.8 ± 4.9	31562 ± 1447
Comp. (I-Y) (10 mg/kg)	290.5 ± 24.8	66.9 ± 3.1	25209 ± 894
Metformina (500 mg/kg)	345.4 ± 28.4	74.7 ± 3.8	34023 ± 1618
Comp. (I-Y) (1 mg/kg) + Metformina (500 mg/kg)	290.0 ± 15.4	75.7 ± 11.3	28934 ± 1464
Comp. (I-Y) (10 mg/kg) + Metformina (500 mg/kg)	223.7 ± 12.2	54.1 ± 4.1	19395 ± 584
Tratamiento	Glucosa alimentados (% en relación al vehículo)	Glucosa en ayunas (% en relación al vehículo)	AUC de glucosa en sangre durante la OGTT (% en relación al vehículo)
Vehículo	100% ± 6%	100.0% ± 7.0%	100% ± 7%
Comp. (I-Y) (1 mg/kg)	86% ± 4%	89.4% ± 5.7%	85% ± 4%
Comp. (I-Y) (10 mg/kg)	69% ± 6%	76.9% ± 3.6%	68% ± 2%
Metformina (500 mg/kg)	82% ± 7%	85.9% ± 4.4%	92% ± 4%
Comp. (I-Y) (1 mg/kg) + Metformina (500 mg/kg)	69% ± 4%	87.0% ± 13.0%	78% ± 4%
Comp. (I-Y) (10 mg/kg) + Metformina (500 mg/kg)	53% ± 3%	62.2% ± 4.7%	52% ± 2%

### **Ejemplo 2: Estudio en ratones *in vivo***

Se alojaron ratones ob/ob machos (8 semanas de edad, ~50 g) a 2 ratones por jaula en una habitación con temperatura controlada con un ciclo de luz/oscuridad de 12 horas. A los ratones se les permitió acceso a voluntad a agua y alimento (dieta suministrada comercialmente). Los ratones se agruparon en 6 grupos de prueba en base a su peso corporal y los niveles de glucosa en sangre alimentados, como se indica en la Tabla 2, a continuación.

**Tabla 2: Grupos de tratamiento de ratones**

Grupo	Tratamiento
1	Vehículo (0,5% Methocel) 1 ml/100 g, P.O.
2	Compuesto de fórmula (I-X) a 1.0 mpk: 1 ml/100 g, P.O.
3	Compuesto de fórmula (IX) a 10.0 mpk: 1 ml/100 g, P.O.
4	HCl de Metformina: 250 mpk: 1 ml/100 g, P.O.
5	Compuesto de fórmula (IX) a 1 mpk de HCl de metformina: 250 mpk, 1 ml/100 g, P.O.
6	Compuesto de fórmula (IX) a 10 mpk de HCl de metformina: 250 mpk, 1 ml/100 g, P.O.

65 Diseño del estudio:



En la primera mañana, los ratones se agruparon como se ha indicado anteriormente y de glucosa alimentada. Luego, a los ratones se les dosificó un vehículo o compuesto(s) de prueba mediante alimentación forzada a las 4:00 p.m. cada día durante 22 días q.d.. El compuesto de fórmula (I-X) se dosificó a 1 mg/kg o 10 mg/kg (como se indica en la tabla de resultados a continuación) con o sin tratamiento con HCl de metformina a una dosis de 250 mg/kg.

Se midieron semanalmente el peso corporal, la ingesta de alimentos y los niveles de glucosa en sangre. Se realizó una prueba de tolerancia oral a la glucosa (OGTT) en los ratones el día 18, después de un ayuno nocturno. Las concentraciones de glucosa de 0,5 g/kg de peso corporal y los niveles de glucosa en sangre de OGTT se midieron usando un glucómetro en  $t_0$  (antes de la dosificación de glucosa),  $t_{30}$ ,  $t_{60}$  y  $t_{120}$  correspondientes a 30, 60 y 120 minutos después de la administración. La solución de glucosa administrada se preparó a 0,5 g/kg usando 12,5% de glucosa, 1 ml/250 g de peso corporal.

Después de la finalización del estudio, se recogieron el peso corporal y el nivel de glucosa en sangre finales y los ratones de cada grupo se sacrificaron para recoger sangre para el análisis bioquímico, incluyendo los niveles de glucosa en sangre alimentados, los niveles de glucosa en sangre en ayunas, los niveles de glucosa en sangre durante la OGTT, la insulina en plasma y cambio en el peso corporal.

Se probó el compuesto de fórmula (I-X) solo y en combinación con metformina de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente, con los resultados enumerados en la Tabla 3, a continuación.

**Tabla 3: Resultados del ensayo en ratones *in vivo* ob/ob**

Tratamiento	Glucosa alimentados (mg/dl)	Glucosa en ayunas (mg/dl)	AUC de glucosa en sangre durante la OGTT (mg/dl*2h)
Vehículo	345 ± 19	174 ± 11	100 ± 5
Comp. (I-X) (1 mg/kg)	312 ± 34	159 ± 12	80 ± 4
Comp. (I-X) (10 mg/kg)	254 ± 22	86 ± 4	48 ± 3
HCl de Metformina (250 mg/kg)	371 ± 35	166 ± 16	91 ± 9
Comp. (I-X) (1 mg/kg) + HCl de metformina (250 mg/kg)	285 ± 23	153 ± 12	77 ± 7
Comp. (I-X) (10 mg/kg) + HCl de metformina (250 mg/kg)	216 ± 10	110 ± 11	56 ± 3
Tratamiento	Insulina en plasma (ng/dl)		Peso corporal (g)
Vehículo	38.6 ± 3.3		54 ± 0.8
Comp. (I-X) (1 mg/kg)	46.3 ± 3.5		53 ± 0.8
Comp. (I-X) (10 mg/kg)	44.0 ± 3.6		54 ± 0.8
HCl de Metformina (250 mg/kg)	48.4 ± 2.0		52 ± 0.9
Comp. (I-X) (1 mg/kg) + HCl de metformina (250 mg/kg)	52.6 ± 1.2		53 ± 0.8
Comp. (I-X) (10 mg/kg) + HCl de metformina (250 mg/kg)	53.1 ± 1.4		51 ± 1.0

Los resultados en la Tabla 3 anterior indican que el compuesto de fórmula (I-X) a 10 mg/kg redujo significativamente los niveles de glucosa en sangre y mejoró la excursión de glucosa durante la OGTT. Los resultados no mostraron además ningún efecto aditivo o sinérgico en ratones tratados con la combinación de metformina y el compuesto de fórmula (I-X). Además, los resultados muestran que la metformina a 250 mg/kg no tuvo un efecto sobre el control de la glucosa en sangre, sugiriendo que el ratón ob/ob no es un modelo animal adecuado para demostrar la actividad de la metformina (dado el mecanismo por el cual la metformina actúa sobre los niveles de glucosa). Por lo tanto, se cree que la falta de un efecto aditivo y/o sinérgico para la combinación del compuesto de fórmula (I-X) y la metformina es un resultado de la limitación de este modelo para demostrar la actividad antidiabética conocida.

### Ejemplo 3

#### **Composición farmacéutica - Combinación de clorhidrato de metformina y el compuesto de fórmula (I-X)**

Se preparó una composición farmacéutica que comprende clorhidrato de metformina y el compuesto de fórmula (I-X) como sigue, con la Tabla 4, a continuación, que enumera los componentes en la formulación. El HCl de metformina se adquirió como una sustancia farmacéutica (DS) disponible comercialmente de Solmag S.P.A.

Mulazzano (Via Della Vittoria 89, 26837 Cassino d 'Alberi, Mulazzano, Italia).

Tabla 4: Formulación de comprimidos de combinación

Descripción	Función	mg/comprimido	% p/p	Cantidad/lote (g)
Adiciones intragranulares				
Compuesto de Fórmula (I-X)	Sustancia de fármaco -1	200.0	14.69	132.2
HCl de metformina	Sustancia de fármaco -2	1000.0	73.46	660.8
Celulosa microcristalina	Relleno	59.2	4.35	39.1
Povidona (K29/32) <sup>1</sup>	Aglutinante	54.50	4.00	36.0
Croscarmelosa sódica	Disgregante	40.80	3.00	27.3
Agua <sup>2</sup>	N/A	N/A		
Adiciones extragranulares				
Estearato de magnesio, 2257	Lubricante	6.8	0.50	4.5
Totales	100.0	1361.3	100.0	899.6
<sup>1</sup> Añadido como 6% de sólidos en solución.				
<sup>2</sup> No en formulación final				

El clorhidrato de metformina, el compuesto de fórmula (I-X), la celulosa microcristalina (MCC) y la croscarmelosa sódica se seleccionaron y mezclaron en un mezclador de contenedor bohle (L.B. Bohle Maschinen + Verfhren GmbH, Ennigerloh, Alemania). Los materiales resultantes se fluidificaron en un procesador de lecho fluido Glatt (Glatt Air Techniques, Ramsay, NJ) con una boquilla de 1,0 mm y un ajuste de cabezal de aire de 2. El aglutinante (Povidone K29/32), como una solución de sólidos al 6% p/p en agua, se pulverizó luego sobre los gránulos resultantes. Durante el proceso se monitorizaron el nivel de humedad y el crecimiento de la granulación, con muestras tomadas cada 10 minutos del proceso. Se usó el equilibrio de humedad para determinar la pérdida en el secado (LOD).

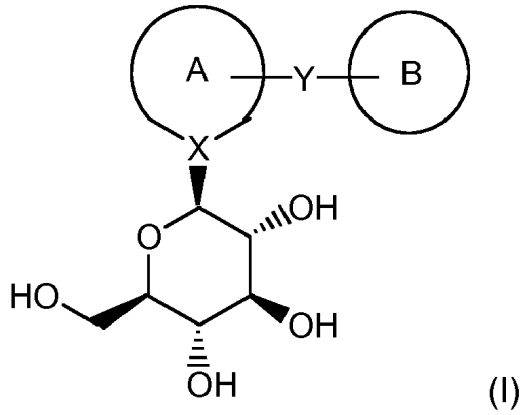
La granulación seca se lubricó luego con estearato de magnesio tamizado en un mezclador de contenedor bohle. La mezcla final se comprimió en comprimidos en una prensa rotatoria, Fette 1200i (Fette GmbH, Schwarzenbek, Alemania) equipada con herramientas D de 0,830" X 0,4095" y un alimentador de baja cantidad. El lote se comprimió usando dos estaciones para el peso del comprimido objetivo. Se usaron cinco perfiles de compresión diferentes para producir comprimidos.

Para los cinco sub-lotes de perfil de compresión, la variación del peso del comprimido fue menor del 1% y la friabilidad fue menor del 0,5%. La dureza del comprimido aumentó con la compresión de 16 kp a 14,6 KN de compresión a 25 kp a 31,3 KN de compresión, y el espesor correspondiente del comprimido disminuyó de 7,32 ± 0,3 mm a 14,6 KN a 6,84 ± 0,3 mm a 31,3 KN. El tiempo de disgregación aumentó con la compresión de aproximadamente 4:50 min a 14,6 KN de compresión hasta aproximadamente 9:40 min a 31,3 KN. Una medida de la velocidad de disolución mostró que a los 30 minutos, se liberó entre aproximadamente el 85% y aproximadamente el 93% del compuesto de fórmula (I-X), y entre aproximadamente el 94% y aproximadamente el 99% del clorhidrato de metformina.

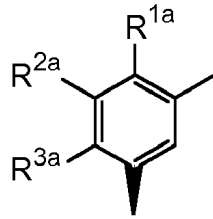
REIVINDICACIONES

1. Metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso en un método para tratar un trastorno relacionado con la glucosa, dicho método comprendiendo administrar a un sujeto con necesidad de ello una composición farmacéutica que comprende

- (a) metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma;
- (b) un compuesto de fórmula (I)

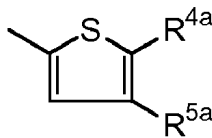


en donde el anillo A es



en donde R<sup>1a</sup> es un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior o un grupo alcoxi inferior, y R<sup>2a</sup> y R<sup>3a</sup> son átomos de hidrógeno;

y el anillo B es



en donde R<sup>4a</sup> es un grupo fenilo opcionalmente sustituido por un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo halo-alcoxi inferior, un grupo mono- o di-alquilamino inferior, un grupo carbamoilo, y un grupo mono- o di-alquilcarbamoilo inferior; o un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo carbamoilo o un grupo mono- o di-alquilcarbamoilo inferior, y R<sup>5a</sup> es un átomo de hidrógeno; y

Y es -CH<sub>2</sub>-;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

(c) entre el 5% y el 50% en peso de diluyente seleccionado de la lista que comprende lactosa, celulosa microcristalina, fosfato dicálcico y almidón;

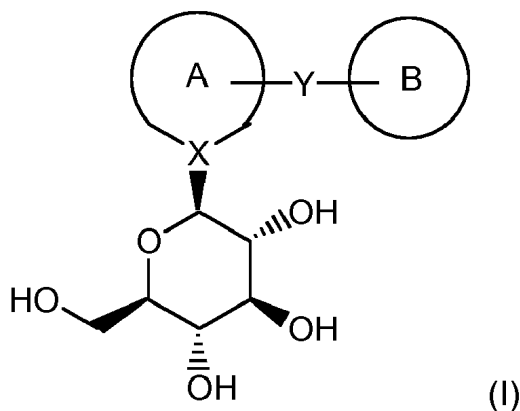
(d) entre el 1% y el 10% en peso de aglutinante; y

(e) entre el 1% y el 10% en peso de disgregante seleccionado de la lista que comprende glicolato de almidón sódico, croscarmelosa sódica y crospovidona;

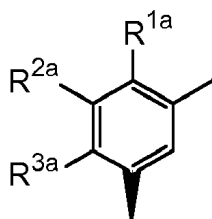
en donde la metformina o sal farmacéuticamente aceptable de la misma está en una cantidad en el intervalo de 500 mg a 2000 mg; y el compuesto de fórmula (I) está en una cantidad en el intervalo de 10 mg a 300 mg.

2. Un compuesto de fórmula (I) para su uso en un método para tratar un trastorno relacionado con la glucosa, dicho método comprendiendo administrar a un sujeto con necesidad de ello una composición farmacéutica que comprende

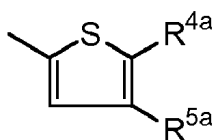
- (a) metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma;  
 (b) un compuesto de fórmula (I)



en donde el anillo A es



en donde  $R^{1a}$  es un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior o un grupo alcoxi inferior, y  $R^{2a}$  y  $R^{3a}$  son átomos de hidrógeno;  
 y el anillo B es



en donde  $R^{4a}$  es un grupo fenilo opcionalmente sustituido por un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo halo-alcoxi inferior, un grupo mono- o di-alquilamino inferior, un grupo carbamoilo y un grupo mono- o di-alquilcarbamoilo inferior; o un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo carbamoilo o un grupo mono- o di-alquilcarbamoilo, y  $R^{5a}$  es un átomo de hidrógeno; y Y es  $-CH_2-$ ;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

(c) entre el 5% y el 50% en peso de diluyente seleccionado de la lista que comprende lactosa, celulosa microcristalina, fosfato dicálcico, y almidón;

(d) entre el 1% y el 10% en peso de aglutinante; y

(e) entre el 1% y el 10% en peso de disgregante seleccionado de la lista que comprende glicolato de almidón sódico, croscarmelosa sódica y crospovidona;

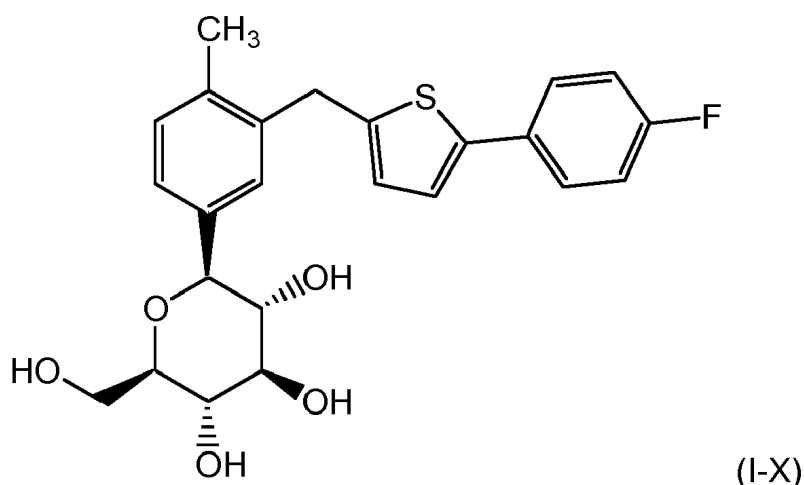
en donde la metformina o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma está en una cantidad en el intervalo de 500 mg a 2000 mg; y el compuesto de fórmula (I) está en una cantidad en el intervalo de 10 mg a 300 mg.

3. Metformina para el uso de la reivindicación 1 o un compuesto de fórmula (I) para el uso de la reivindicación 2, en donde el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (I-X).

5

10

15



20 o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. Metformina o un compuesto de fórmula (I-X) para el uso de la reivindicación 3, en donde el compuesto de fórmula (I-X) es un hemihidrato cristalino.

25 5. Clorhidrato de metformina para su uso en un método para tratar un trastorno relacionado con la glucosa, dicho método comprendiendo administrar a un sujeto con necesidad de ello una composición farmacéutica que comprende

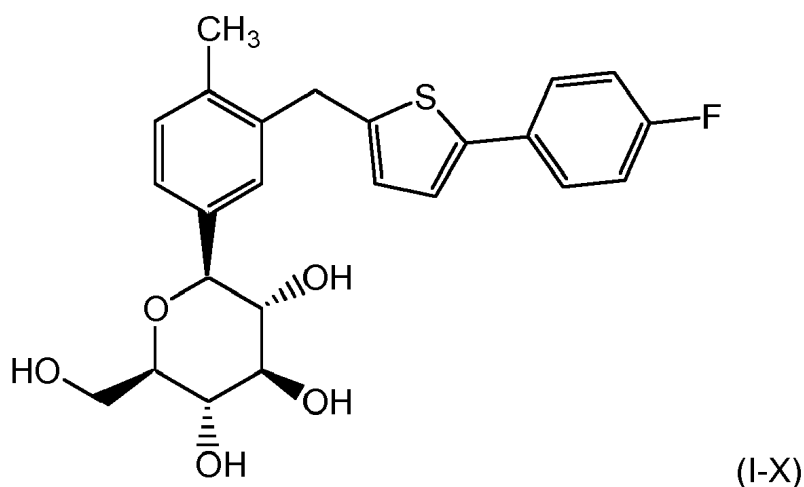
- (a) clorhidrato de metformina en una dosificación de 250 mg a 2000 mg;  
 (b) un compuesto de fórmula (I-X)

30

35

40

45



50 o una sale farmacéuticamente aceptable del mismo en un intervalo de dosificación de 25 mg a 300 mg  
 (c) entre el 5% y el 50% en peso de diluyente seleccionado de la lista que comprende lactosa, celulosa microcristalina, fosfato dicálcico y almidón;  
 (d) entre el 1% y el 10% en peso de aglutinante; y  
 (e) entre el 1% y el 10% en peso de disgregante seleccionado de la lista que comprende glicolato de almidón sódico, croscarmelosa sódica y crospovidona.

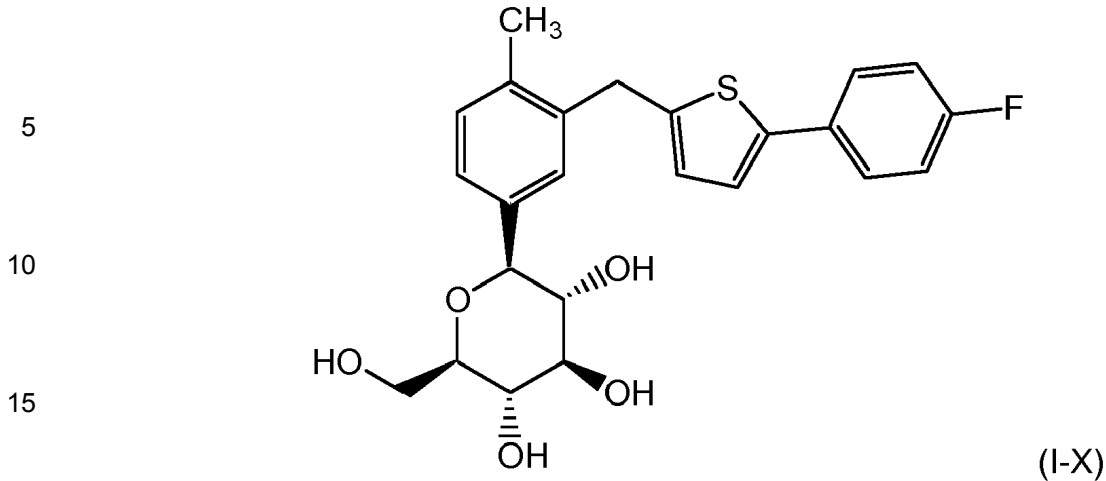
55

6. Un compuesto de fórmula (I-X) para su uso en un método para tratar un trastorno relacionado con la glucosa, dicho método comprendiendo administrar a un sujeto con necesidad de ello una composición farmacéutica que comprende

60

- (a) clorhidrato de metformina en una dosificación de 250 mg a 2000 mg;  
 (b) un compuesto de fórmula (I-X)

65

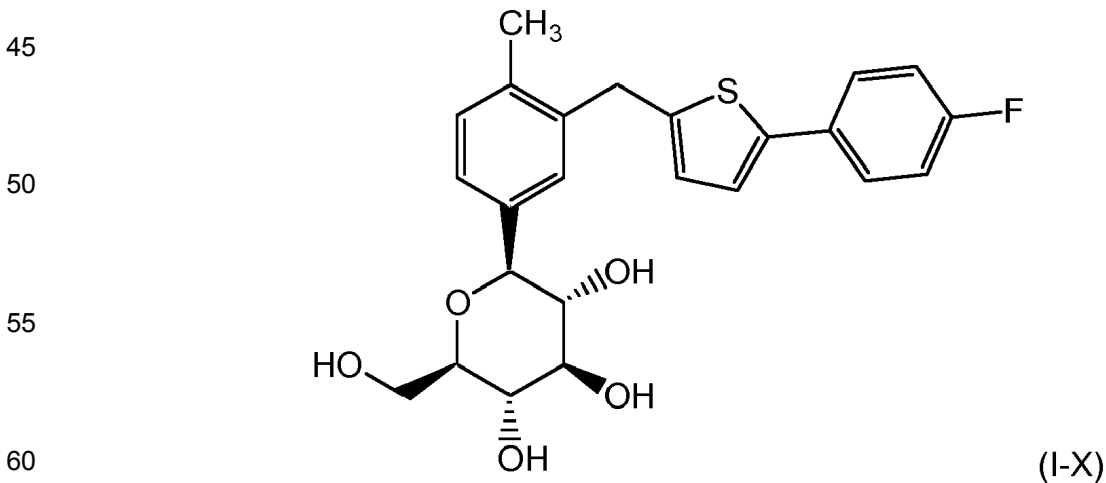


20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en un intervalo de dosificación de 25 mg a 300 mg  
 (c) entre el 5% y el 50% en peso de diluyente seleccionado de la lista que comprende lactosa, celulosa  
 microcristalina, fosfato dicálcico y almidón;  
 (d) entre el 1% y el 10% en peso de aglutinante; y  
 (e) entre el 1% y el 10% en peso de disgregante seleccionado de la lista que comprende glicolato de almidón  
 sódico, croscarmelosa sódica y crospovidona.

25 **7.** Metformina para el uso de la reivindicación 1, clorhidrato de metformina para el uso de la reivindicación 5, un  
 compuesto de fórmula (I) para el uso de la reivindicación 2 o un compuesto de fórmula (I-X) para el uso de la  
 reivindicación 6, en donde el trastorno relacionado con la glucosa se selecciona del grupo que consiste de diabetes  
 mellitus, retinopatía diabética, neuropatía diabética, nefropatía diabética, curación retrasada de heridas, resistencia a  
 la insulina, hiperglucemia, hiperinsulinemia, niveles en sangre elevados de ácidos grasos, niveles en sangre  
 30 elevados de glucosa, hiperlipidemia, obesidad, hipertrigliceridemia, síndrome X, complicaciones diabéticas,  
 aterosclerosis e hipertensión.

35 **8.** Metformina para el uso de la reivindicación 1, clorhidrato de metformina para el uso de la reivindicación 5, un  
 compuesto de fórmula (I) para el uso de la reivindicación 2 o un compuesto de fórmula (I-X) para el uso de la  
 reivindicación 6, en donde el trastorno relacionado con la glucosa es diabetes mellitus tipo 2.

40 **9.** Una composición farmacéutica que comprende  
 (a) metformina o un sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde la metformina o sal  
 farmacéuticamente aceptable de la misma se administra a una dosificación de 100 mg a 2000 mg;  
 (b) un compuesto de fórmula (I-X)

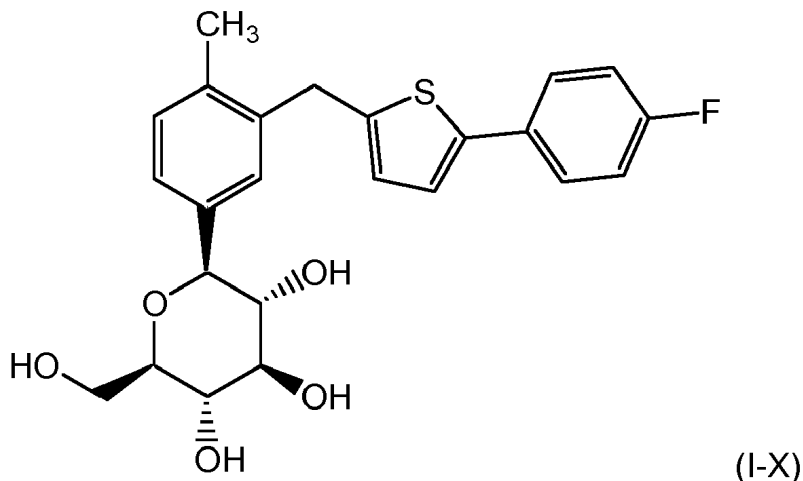


65 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de 25 mg a 300 mg;  
 (c) entre el 5% y el 50% en peso de diluyente seleccionado de la lista que comprende lactosa, celulosa  
 microcristalina, fosfato dicálcico y almidón;  
 (d) entre el 1% y el 10% en peso de aglutinante; y

(e) entre el 1% y el 10% en peso de disgregante seleccionado de la lista que comprende glicolato de almidón sódico, croscarmelosa sódica y fosfato dicálcico.

10. Un producto que comprende

- (a) metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde la metformina o sal farmacéuticamente aceptable de la misma se administra a una dosificación de 100 mg a 2000 mg;  
 (b) un compuesto de fórmula (I-X)

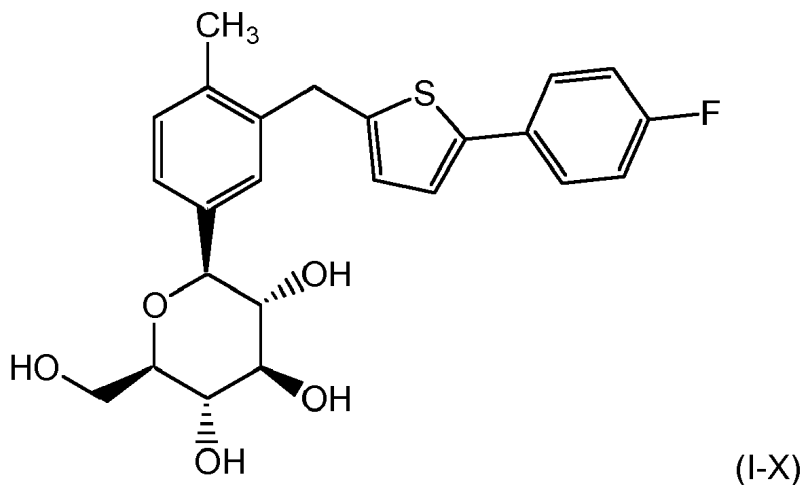


- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de 25 mg a 300 mg;  
 (c) entre el 5% y el 50% en peso de diluyente seleccionado de la lista que comprende lactosa, celulosa microcristalina, fosfato dicálcico y almidón;  
 (d) entre el 1% y el 10% en peso de aglutinante; y  
 (e) entre el 1% y el 10% en peso de disgregante que comprende el seleccionado de la lista que comprende glicolato de almidón sódico, croscarmelosa sódica, y crospovidona como una preparación combinada para su uso en un método para tratar un trastorno relacionado con la glucosa.

11. Una composición farmacéutica como en la reivindicación 9, en la que la metformina es clorhidrato de metformina y está presente en una cantidad de 250 mg, 500 mg, 750 mg, 850 mg o 1000 mg; y en la que el compuesto de fórmula (I-X) o sal farmacéuticamente aceptable del mismo está presente en una cantidad de 50 mg, 100 mg, 150 mg o 300 mg.

12. Una composición farmacéutica que comprende

- (a) metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en una cantidad en el intervalo de 100 mg a 2000 mg;  
 (b) un compuesto de fórmula (I-X)



- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una cantidad en el intervalo de 25 mg a 300 mg;  
 (c) una sulfonilurea o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma;  
 (c) entre el 5% y el 50% en peso de diluyente;  
 (d) entre el 1% y el 10% en peso de aglutinante; y  
 (e) entre el 1% y el 10% en peso de disgregante.

5

13. Un producto farmacéutico que comprende

10

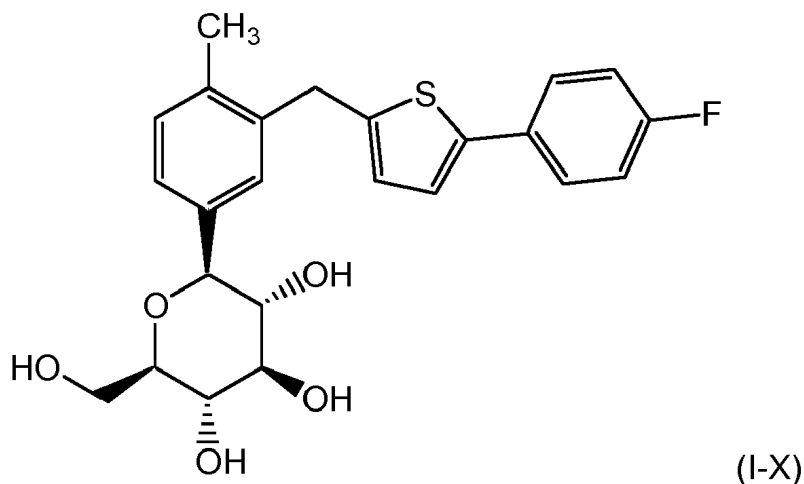
- (a) metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en una cantidad en el intervalo de 100 mg a 2000 mg;  
 (b) un compuesto de fórmula (IX)

15

20

25

30



35

- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una cantidad en el intervalo de 25 mg a 300 mg;  
 (c) una sulfonilurea o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma;  
 (d) entre el 5% y el 50% en peso de diluyente;  
 (e) entre el 1% y el 10% en peso de aglutinante; y  
 (f) entre el 1% y el 10% en peso de disgregante como preparación combinada para su uso en un método para tratar un trastorno relacionado con la glucosa.

40

14. Una composición farmacéutica como en la reivindicación 12, o un producto para su uso de acuerdo con la reivindicación 13, en donde la sulfonilurea se selecciona del grupo que consiste de clorpropamida, tolazamida, tolbutamida, gliburida, glipizida y glimepirida.

45

15. Una composición farmacéutica como en la reivindicación 12 o un producto para su uso de acuerdo con la reivindicación 13, en donde la metformina o sal farmacéuticamente aceptable de la misma es clorhidrato de metformina; y en donde la sulfonilurea es gliburida.

50

55

60

65