



No. 12-002313-00000-0000

Fecha: 2012-01-06 15:44:24 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Ene: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 113



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

54. TITULO: TERAPIA DE COMBINACIÓN PARA EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES

51. CLASIFICACION INTRNACIONAL C04B 28/04

71. SOLICITANTE: JANSSEN PHARMACEUTICA NV

DOMICILIO: BEERSE, BÉLGICA

74. APODERADO DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

22. BOGOTÁ, D.C. ENERO 6, 2012



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-002313- -00000-0000

Fecha: 2012-01-06 15:44:24 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 113

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE REGISTRO DE:

1

☒

Patente de Invención

☐

Patente Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I

☐

Capítulo II

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: JANSSEN PHARMACEUTICA NV

Dirección: Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Bélgica.

Nacionalidad o domicilio: Beerse, Bélgica.

Lugar de Constitución: Bélgica.

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual _____

Número _____

3

REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)

Nombre: DILIA MARÍA RODRIGUEZ D'ALEMAN

Dirección: Carrera 11 No. 86-53, piso 6

Teléfono: 6 181088 Fax: 6350824

E-mail: clarkemodet@clarkemodet.com.co

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual _____

Número 41.654.882

TP 20824 CSJ

4

INVENTOR(ES)
(72)

Nombre: VER ANEXOS

Dirección:

Nacionalidad o domicilio:

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2010/041136 Fecha 07 de julio de 2010.

Publicación Internacional No. WO 2011/005811 A1 Fecha 13 de enero de 2011

Título (54) TERAPIA DE COMBINACIÓN PARA EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES

Clasificación Internacional (51) C04B 28/04

8 Prioridad

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

SI

☒

NO

☐

Estados Unidos de América

08 de julio de 2009

61/223.881

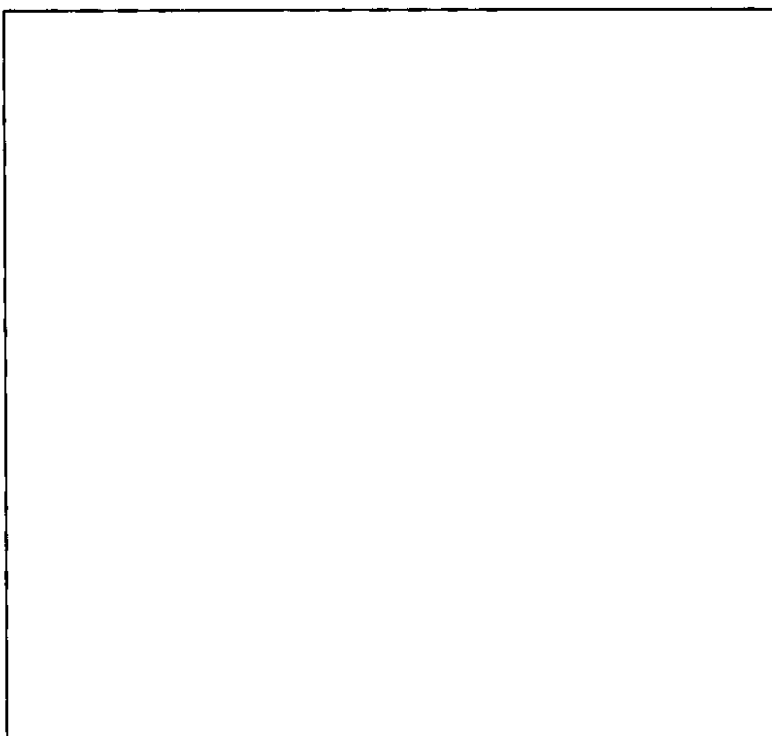
Estados Unidos de América

06 de julio de 2010

12/830.479

9 Comprobante de pago No. 12-000679, 12000910, 12-000768, 12-00095, 12-000640, 12-000913

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Poderes si fuese el caso
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de examen preliminar (IPER)
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia de contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12x12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☐ Otros Opinión escrita

11 FIGURA CARACTERISTICA**12 Solicito la concesión de la patente,****NOMBRE: DILIA MARIA RODRIGUEZ DÁLEMAN****FIRMA:****C.C. 41.654.882****T.P. 20824**

ANEXO
INVENTORES

- 1.) **LIANG, Yin**
(Welsh & Mckean Roads, Spring House, Pennsylvania 19477, Estados Unidos de América);
- 2.) **RYAN, John**
(1431 Angela Court, Jamison, Pennsylvania 18929, Estados Unidos de América);
- 3.) **WOLDU, Abraham, B.**
(Welsh & Mckean Roads, Spring House, Pennsylvania 19477, Estados Unidos de América);
- 4.) **WU, Lisa, E.**
(Welsh & Mckean Roads, Spring House, Pennsylvania 19477, Estados Unidos de América).

000002

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

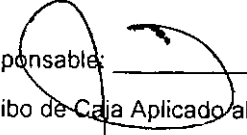
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 12 - 000679
		Bogotá D.C., Enero 03 de 2012 - 16:38:29

RECIBIDO DE : CLARKE MODET	NI 830.008.643
----------------------------	----------------

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	426526122	03/01/2012	102.665.000.00

*** Conceptos Pagados ***				
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-08	PRORROGA DE TERMINOS	1609 S.DISTINTIVOS PRORROGA DE TERMINOS O PLAZO ADICIONAL	100.000.00
				100.000.00
				\$100.000.00
=====				

SON: **CIEN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: 
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 12-002313- -00000-0000
Fecha: 2012-01-06 15:44:24 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 113

000003

P: 3126
P: 3194

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 12 - 000910

Bogotá D.C., Enero 03 de 2012 - 16:38:29

RECIBIDO DE : CLARKE MODET NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	426526122	03/01/2012	102.665.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICACIONES EN CREACION CORRECCION A SOLICITUD EN TRAMITE / MODIFICA	120.000.00	120.000.00
				\$120.000.00

SON: **CIENTO VEINTE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-002313-00000-0000

Fecha: 2012-01-06 15:44:24 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eva: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 113

000004

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: Info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Enero 3 de 2012 - 16:40:17

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 12 - 000768
		Bogotá D.C., Enero 03 de 2012 - 16:38:29

RECIBIDO DE : CLARKE MODET	NI 830.008.643
----------------------------	----------------

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	426526122	03/01/2012	102.665.000.00

*** Conceptos Pagados ***				
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1642 S.DISTINTIVO CAMBIOO TITULARIDAT-TRANSFERENCIA INSCRIPC	370.000.00	370.000.00
				\$370.000.00
=====				

SON: **TRESCIENTOS SETENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 12-002313- -00000-0000
Fecha: 2012-01-06 15:44:24 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 113

000005

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 12 - 000995

Bogotá D.C., Enero 03 de 2012 - 16:38:29

RECIBIDO DE : CLARKE MODET

NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	426526122	03/01/2012	102.665.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	50.000.00	50.000.00
				\$50.000.00

SON: **CINCUENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 12-002313- -00000-0000

Fecha: 2012-01-06 15:44:24 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 113

000006

P 3794

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 12 - 000640

Bogotá D.C., Enero 03 de 2012 - 16:38:29

RECIBIDO DE : CLARKE MODET

NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	426526122	03/01/2012	102.665.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. LINDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-08	PRORROGA DE TERMINOS	100.000.00	100.000.00
		1609 S. DISTINTIVOS PRORROGA DE TERMINOS O PLAZO ADICIONAL		\$100.000.00
			=====	

SON: **CIEN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-002313- -00000-0000

Fecha: 2012-01-06 15:44:24

Tra. 11 PATENTEIYII

Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Eve: 378 FASENACIONALI

Folios: 113

000007

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C. - Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Enero 3 de 2012 - 16:40:07

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 12 - 000913
		Bogotá D.C., Enero 03 de 2012 - 16:38:29

RECIBIDO DE : CLARKE MODET	NI 830.008.643
----------------------------	----------------

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	426526122	03/01/2012	102.665.000.00

*** Conceptos Pagados ***				
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICACIONES EN CREACION CORRECCION A SOLICITUD EN TRAMITE / MODIFICA		120.000.00	120.000.00
				\$120.000.00
=====				

SON: **CIENTO VEINTE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 12-002313- -00000-0000
Fecha: 2012-01-06 15:44:24 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 113

000308

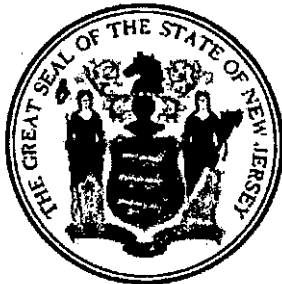
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
AMANDA LIN HAYNES
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
AMANDA LIN HAYNES, NOTARY

CERTIFIED

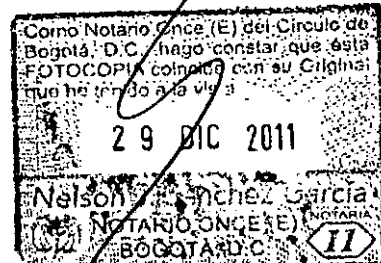
5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 24TH DAY OF JUNE 2009
7. BY: R. David Rousseau, NEW JERSEY TREASURER
8. NO: A367051
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



Certificate Number: 1146991910

Verify this certificate at
https://www1.state.nj.us/TYTR_StandingCert/JSP/Verify_Cert.jsp

A handwritten signature in black ink, appearing to be "R. David Rousseau", written over a horizontal line.



000009

COLOMBIA

Carrera 11 N° 86-53 Piso 6 Bogotá Colombia Tel: (57 1) 6181088 Fax: (57 1) 6350824 Email: info@clarkemodet.com.co

PODER

Yo (nosotros), abajo firmante(s)

en mi (nuestro) carácter de representante(s) legales de JANSSEN
PHARMACEUTICA NV

una sociedad organizada y existente de acuerdo con las leyes de

y en actual cumplimiento de su objeto social, con domicilio en Turnhout-
seweg 30, B-2340 Beerse, Bélgica.

por el presente instrumento confiero (conferimos) poder especial a favor de
DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, con Cédula de Ciudadanía
No. 41.654.882 de Bogotá, y tp. 20824 y CLAUDIA LUCIA CARO
RAMIREZ, con Cédula de Ciudadanía No. 40.017.374 de Tunja, y tp.
36448, con domicilio en Bogotá, Colombia, para que actuando en su orden
en nombre del (de la) otorgante le (la) representen ante cualquier entidad,
autoridad y/o persona, especialmente ante las del orden Administrativo,
Contencioso Administrativo, Judicial, Tribunales de Arbitramento y/o
cualquier otro en lo referente a los siguientes asuntos:

- 1) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar cualquiera de las modalidades de
Propiedad Industrial, tales como: patentes de invención, modelos de
utilidad, diseños industriales, variedades vegetales, marcas, lemas, nombres
y enseñas comerciales y denominaciones de origen, así como sus renovacio-
nes, prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y
licencias.
- 2) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar derechos de autor, en cualquiera
de sus presentaciones así como la protección de secretos industriales y
know-how.
- 3) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar registros sanitarios, permisos y/o
licencias de funcionamiento, así como sus renovaciones o prórrogas,
transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
- 4) Ejercer acciones de oposición, observación, reclamos, reconsideración,
reposición, apelación, cancelación administrativa o judicial, nulidad,
protección al consumidor, concesión de licencias, protección de secretos
industriales y demás acciones y recursos relacionados con derechos
derivados de los asuntos arriba indicados y en contra de la competencia
desleal, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias,
acciones de indemnización de perjuicios. También podrá(n) intervenir en
juicios civiles, comerciales, penales, contencioso-administrativos, tutelias y
de policía; en acciones o juicios promovidos por el (la) mandante o en
contra el (ella).
- 5) Registrar nombres de dominio ante la entidad competente.
- 6) En el ejercicio de este mandato los mandatarios arriba mencionados
quedan facultados para: conciliar, cancelar, transigir, comprometer en
árbitros, desistir, recibir y tomar posesión de la cosa objeto de litigio y
renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión, admitir
los hechos del proceso.
- 7) Ratificar o no la agencia oficiosa.
- 8) Así mismo faculta (facultamos) a los mencionados apoderados para
recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales,
sustituir el presente poder y revocar las sustituciones que hicieren.

Dado y firmado en

a los días de


Firma / signature

PETER L HERRIDGE, POWER OF ATTORNEY

POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned PETER L HERRIDGE

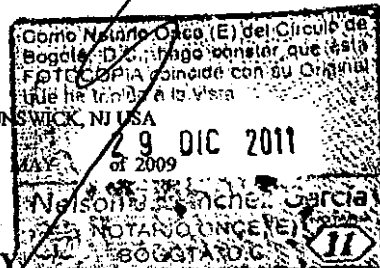
legal representative(s) of de JANSSEN PHARMACEUTICA NV

an organization existing under the laws of BELGIUM

and in present execution of its business activity, domiciled Turnhoutseweg 30,
B-2340 Beerse, Belgium.

do hereby grant POWER OF ATTORNEY to DILIA MARIA RODRIGUEZ
D'ALEMAN, identification card No. 41.654.882 of Bogotá, and tp. 20824 and
CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ, tp. 36448, identification card No.
40.017.374 of Tunja, residing in Bogotá, Colombia, to act in the order of their
appointment in behalf of grantor before any entity, authority and/or natural or
juridical person, specially before those Administrative, Administrative-
Contentious, Judicial, arbitration courts, and/or any other, in all matters
concerning the following:

- 1) To apply, process, obtain and/or register any of the modalities of Industrial
Property, such as: Patents of Invention, Utility Models, Designs, plant varieties,
Marks, Slogans, Trade Names and emblems and appellations of Origin, as well as
their renewals, assignments, changes of name and/or domicile, agreements and
licenses.
- 2) To apply, process, obtain and/or register copyrights of any kind as well as
protection of industrial secrets or know-how.
- 3) To apply, process, obtain and/or register sanitary registrations, operating
authorizations and/or licenses, as well as their renewals or assignments, changes
of name and/or domicile, agreements and licenses.
- 4) To bring actions of opposition, observations, claims, reconsideration, appeal or
legal remedies, cancellations, nullity, protection to the consumer, granting of
licenses, protection of trade secrets and other actions related with rights derived
from the above-mentioned matters and against the unfair competition, actions
resulting from the obtaining or exploitation of licenses, recovering damages
actions. They can also intervene or participate in Civil, Commercial, Criminal or
Contentious-Administrative Trials, the actions for writ mandamus, police
actions; in actions, lawsuits or litigations instituted by the grantor or against him.
- 5) To register domain names before the competent entity.
- 6) To the effect of this mandate the above-named proxy are empowered to:
conciliate, cancel, settle, submit to arbitration, withdraw and to receive and take
possession of the litigation related object and waive or renounce the rights granted
or in process of granting, admit the facts of the case.
- 7) To ratify or not the officious agency.
- 8) I (we) hereby appoint the afore mentioned attorneys with powers to receive
notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys, substitute this
Power of Attorney and to revoke such substitutions.



000010

CERTIFICADO NOTARIAL

(Cuando el solicitante es SOCIEDAD)

(Poderes otorgados en: El Salvador, Estados Unidos, México y Venezuela)

A los _____ días del mes de _____ de _____
el Notario que suscribe DA FE de que:

1. _____
(nombre de la persona que firma el poder)

mayor de edad y domiciliado en _____
firmó de su puño
y letra el documento que antecede.

2. Conoce al (a la) otorgante y que este (a) está legalmente capacitado para el otorgamiento.

3. El otorgante ha firmado el referido documento en su carácter de _____
de la persona jurídica de de JANSSEN PHARMACEUTICA NV

4. La citada persona jurídica con sede en Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgium, está legalmente constituida, que tiene actualmente existencia legal y que el acto para el cual se ha otorgado este poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.
5. El otorgante tiene efectivamente la representación que ostenta, que esta es legítima y que está facultado para otorgar este poder.
6. Las anteriores certificaciones de los puntos 3, 4 y 5, me constan porque he tenido a la vista los documentos auténticos.

AMANDA LIN HAYNES
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
Comisión Expires 10/28/2013

NOTA: A continuación de lo anterior, el Cónsul de Colombia debe autenticar la firma del Notario Público.

CERTIFICADO NOTARIAL (Cuando el solicitante es INDIVIDUO)

A los _____ días del mes de _____ de _____
el Notario que suscribe DA FE de que:

1. _____
(nombre de la persona que firma el poder)

mayor de edad y domiciliado en _____
firmó en su presencia

el documento que antecede, conozco al otorgante y que este está legalmente capacitado para el otorgamiento.

Notario Público

NOTA: A continuación de lo anterior, el Cónsul de Colombia debe autenticar la firma del Notario Público.

Para todos los demás países el Señor Cónsul de Colombia o ante quien se otorgue, debe expedir una certificación dejando constancia 1) de la existencia legal de la sociedad, 2) de que esta ejerce actualmente su objeto social, y 3) de que la persona o personas que otorgan el poder están facultadas para hacerlo, dejando constancia así mismo de que tuvo a la vista las pruebas que acrediten tales circunstancias.

LEGALIZACIÓN POR EL CONSUL DE COLOMBIA
O POR APOSTILLA

NOTARIAL CERTIFICATE

(When the applicant is a CORPORATION)

(Powers of attorney granted in: El Salvador, Mexico, U.S.A. and Venezuela)

This 27 day of MAY, 2009
the undersigned Notary CERTIFIES that:

1. PETER L HERRIDGE
(name of the person who signs the power of attorney)

of legal age and domiciled in NEW BRUNSWICK, NJ USA set his hand on the foregoing document.

2. The grantor is to him personally known and that he/she has legal capacity to execute the document.

3. The grantor has executed the foregoing document in his capacity of POWER OF ATTORNEY
of the juridical JANSSEN PHARMACEUTICA NV

4. The mentioned juridical person with place of Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgium, is duly organized, has actual legal existence and that the purposes for which the power of attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

5. The grantor has in fact the referred quality and that his/her representation is legal and that he/she is empowered to grant this power of attorney.

6. I have based the above certifications 3, 4 and 5, on the authentic documents which for such purpose were exhibited to me.


Notary Public

NOTA: Then the Colombian Consul must legalize the signature of the Notary Public.

NOTARIAL CERTIFICATE (When the applicant is an INDIVIDUALS)

On this _____ day of _____
the undersigned Notary CERTIFIES that:

1. _____
(name of the person who signs the Power of Attorney)

of legal age and domiciled at _____

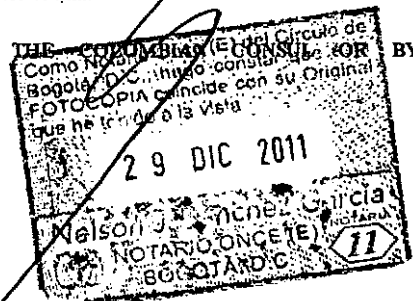
_____ signed in his presence the foregoing document, the grantor is to him personally known and that he/she has legal capacity to execute the document.

Notary Public

NOTA: Then the Colombian Consul must legalize the signature of the Notary Public.

For all other countries the Colombian Consul or before who it is granted must issue a certification stating 1) the legal existence of the corporation, 2) that the corporate purposes are actually being accomplished, 3) that the person or persons who grant this Power of Attorney are empowered to do it. The Consul will certify also that the documents evidencing those circumstances were exhibited to him.

LEGALIZATION BY THE COLOMBIAN CONSUL (BY APOSTILLE)



000011

Traducción oficial hecha por Jimena Escobar Uribe, traductora e intérprete oficial según resolución No. 0369 del Ministerio de Justicia, del documento legalizado mediante la APOSTILLA No. A-367051 de 24 de junio de 2009 expedida en Estados Unidos de América (Nueva Jersey) correspondiente a un documento de poder y una certificación notarial en inglés con su correspondiente traducción al español (razón por la cual no se hace su traducción), otorgado a la sociedad JANSSEN PHARMACEUTICA NV., domiciliada en Beerse, Bélgica

Documento de poder firmado el 27 de mayo de 2009 por Peter L. Herridge, con poder de Abogado.

Sello notarial: Amanda Lin Haynes, Notario Público de Nueva Jersey, comisión termina el 10/28/2013.

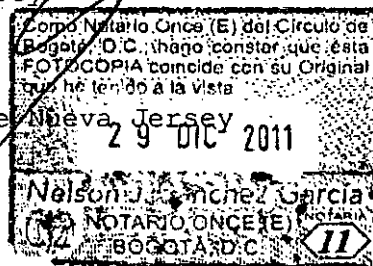
APOSTILLA

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

1. País: Estados Unidos de América
2. Este documento público ha sido firmado por AMANDA LIN HAYNES
3. Actuando en su calidad de Notario Público de Nueva Jersey
4. Lleva el sello/estampilla de AMANDA LIN HAYNES, notario

CERTIFICADO

5. En Trenton, Nueva Jersey
6. El 24 de junio de 2009
7. Por R. David Rousseau, Tesorero de Nueva Jersey
8. Certificado No. A367051
9. Sello/Estampilla: El Gran Sello del Estado de Nueva Jersey



Jimena Escobar Uribe
JIMENA ESCOBAR URIBE
Traductor e Intérprete Oficial
Resolución No. 0369 Min. Justicia 1995

000012

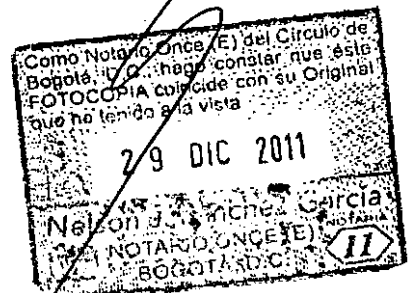
10. Firma: Firma ilegible

Número de certificado: 1146991910

Verifique este certificado en línea:

<https://www1.state.nj.us/TYTR StandingCert/JSP/Verify Cert.jsp>

Jimena Escobar Uribe
JIMENA ESCOBAR URIBE
Traductor e Intérprete Oficial
Resolución No. 0369 Min. Justicia 1995



000013

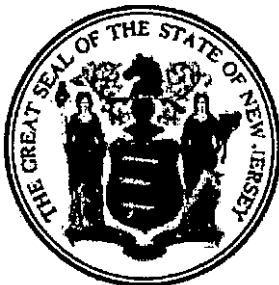
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
GERALDINE A BAILEY
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
GERALDINE A BAILEY, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 13TH DAY OF JULY 2009
7. BY: R. David Rousseau, NEW JERSEY TREASURER
8. NO: A368604
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE

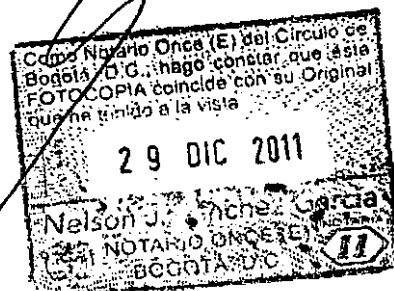


Certificate Number: 1148251010

Verify this certificate at

https://www1.state.nj.us/TYTR_StandingCert/JSP/Verify_Cert.jsp

A handwritten signature in black ink, appearing to be "R. David Rousseau", written over a horizontal line.



000014

CERTIFICATION

I certify that **Peter L. Herridge, Power of Attorney of Janssen Pharmaceutica NV**, a corporation existing, duly organized and complying with its corporate purposes in conformity with the laws of **Belgium**, whose home office is located in **Beerse, Belgium**. I further certify that said individual is duly authorized to sign any and all instruments in his capacity as officer of the company and that the purposes for which are within the scope of the objects or activities of said corporation.

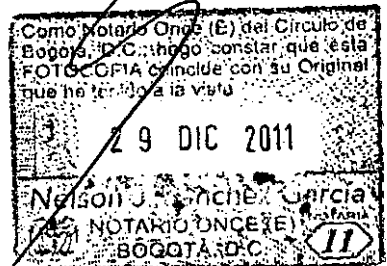
[Signature]

Sworn to and subscribed
before me this
18th day of July, 2009

[Signature]

GERALDINE A. BAILEY
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
Commission Expires 1/14/2014

**Esta certificación notarial debe ser llenada en su totalidad y legalizarse por
Apostilla**
This notarial certification must be filled in completely and be legalized by Apostille



000015

Traducción oficial hecha por Jimena Escobar Uribe, traductora e intérprete oficial según resolución No. 0369 del Ministerio de Justicia, del documento legalizado mediante la APOSTILLA No. A-368604 de 13 de julio de 2009 expedida en Estados Unidos de América (Nueva Jersey) correspondiente a una certificación notarial relacionada con la sociedad JANSSEN PHARMACEUTICA., domiciliada en Beerse, Bélgica.

CERTIFICACIÓN

Yo certifico que Peter L. Herridge, con Poder de Abogado de Janssen Pharmaceutica NV, una sociedad existente, debidamente constituida y cumpliendo con sus objetos corporativos de acuerdo con las leyes de Bélgica, cuya casa matriz está localizada en Beerse, Bélgica. Además certifico que dicho individuo está debidamente autorizado para firmar cualquier y todos los instrumentos en su capacidad como funcionario de la sociedad y que los propósitos para los cuales están dentro del espectro de los objetivos o actividades de dicha sociedad.

Firmado: Firma ilegible

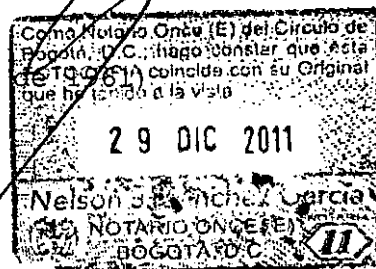
Sello: Juramentado y suscrito ante mí este día 10 de julio de 2009.

Firmado: Geraldine A. Bailey, notario público de Nueva Jersey, comisión termina 1/14/2014.

APOSTILLA

(Convención de la Haya de 5 de octubre

1. País: Estados Unidos de América



Jimena Escobar Uribe
JIMENA ESCOBAR URIBE
Traductor Intérprete Oficial
Resolución No. 0369 Min. Justicia 1995

000016

2. Este documento público ha sido firmado por GERLADINE A. BAILEY

3. Actuando en su calidad de Notario Público de Nueva Jersey

4. Lleva el sello/estampilla de GERLADINE A. BAILEY, notario

CERTIFICADO

5. En Trenton, Nueva Jersey

6. El 13 de julio de 2009

7. Por R. David Rousseau, Tesorero de Nueva Jersey

8. Certificado No. A368604

9. Sello/Estampilla: El Gran Sello del Estado de Nueva Jersey

10. Firma: Firma ilegible

Número de certificado: 1148251010

Verifique este certificado en línea:

<https://www1.state.nj.us/TYTR StandingCert/JSP/Verify Cert.jsp>

018434
JIMENA ESCOBAR

SECRET
JAN 10 1954
100-101010

Como Notario Once (E) del Circuito de
Bogotá, D.C., hago constar, que esta
FOTOCOPIA coincide con su Original
que he tenido a la vista

29 DIC 2011

Nelson J. García
NOTARIO ONCE (E)
BOGOTÁ D.C.

11

000017

Chen daniel
JIMENA MORALES CHEN
Traductor Intérprete Oficial
Resolución No. 0369 Min. Justicia, 1995

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención se dirige a la coterapia y los métodos para el tratamiento y la prevención de trastornos relacionados con la glucosa tales como la diabetes mellitus tipo 2 y el síndrome X; dicho método comprende administrar
5 a un sujeto con necesidad de este una cantidad terapéuticamente efectiva de coterapia que comprende (a) metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta; y (b) un compuesto de la Fórmula (I). La presente invención se dirige, además, a las composiciones farmacéuticas para la coterapia de los trastornos relacionados con la glucosa.

000018

TERAPIA DE COMBINACIÓN PARA EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

Esta aplicación reivindica el beneficio de la solicitud provisional núm.
5 61/223,881, presentada el 8 de julio de 2009, la cual se incorpora como
referencia en la presente descripción en su totalidad.

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se dirige a la coterapia y los métodos para el
10 tratamiento y prevención de los trastornos relacionados con la glucosa tales
como diabetes mellitus tipo 2 y síndrome X. La presente invención se dirige,
además, a las composiciones farmacéuticas para la coterapia y los métodos
descritos en la presente descripción.

15 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La diabetes mellitus es un término médico para la presencia elevada de
glucosa en la sangre. Las personas con diabetes no producen insulina, producen
poca insulina o no responden a la insulina, lo que resulta en la acumulación de
glucosa en la sangre. La forma más común de diabetes es la diabetes tipo 2,
20 conocida como diabetes de aparición en el adulto o diabetes no dependiente de
insulina (NIDDM por sus siglas en inglés), la que puede representar el >90 % de la
diabetes en los adultos. Sin embargo, como la población más joven se está
convirtiendo en obesa o ganando sobrepeso, la diabetes tipo 2 se está haciendo
más prevalente en adolescentes y niños. La diabetes también puede referirse a la
25 diabetes gestacional, diabetes tipo 1 o diabetes autoinmune, conocida como
diabetes de aparición en la juventud y diabetes tipo 1 1/2, también conocida como
diabetes autoinmune latente en adultos o LADA. La diabetes puede producirse
debido a malos hábitos alimenticios o carencia de actividad física (por ejemplo,
modo de vida sedentario), mutaciones genéticas, daño al páncreas, fármacos (por
30 ejemplo, terapias contra el SIDA) o exposición química (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 son los
llamados diabetes del adulto de aparición en el joven (MODY, por sus siglas en
inglés) y diabetes mellitus atípica (ADM).

000019

La diabetes mellitus tipo 2 (diabetes mellitus no dependiente de insulina o NIDDM) es un trastorno metabólico que incluye la desregulación del metabolismo de la glucosa y la resistencia a la insulina, y complicaciones a largo plazo que incluyen los ojos, riñones, nervios, y vasos sanguíneos. La diabetes mellitus tipo 2 se desarrolla, usualmente, en la adultez (a mitad de la vida o después) y se describe como la incapacidad del cuerpo de fabricar suficiente insulina (secreción anormal de insulina) o su incapacidad para usar efectivamente la insulina (resistencia a la acción de la insulina en órganos y tejidos objetivos). Más particularmente, los pacientes que padecen de diabetes mellitus tipo 2 tienen una deficiencia de insulina relativa. Es decir, en estos pacientes, los niveles de insulina en plasma son de normales a altos en términos absolutos, aunque son más bajos que lo que se predijo para los niveles de glucosa en plasma presentes.

La diabetes mellitus tipo 2 se caracteriza por los siguientes signos o síntomas clínicos: concentración de glucosa en plasma persistentemente elevada o hiperglicemia; poliuria; polidipsia y/o polifagia; complicaciones microvasculares crónicas tales como retinopatía, nefropatía y neuropatía; y complicaciones macrovasculares tales como hiperlipidemia e hipertensión que puede llevar a la ceguera, enfermedad renal en etapa terminal, amputación de miembros e infarto del miocardio.

El síndrome X, también conocido como síndrome de resistencia a la insulina (IRS, por sus siglas en inglés), 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 e incluye intolerancia a la glucosa, hiperinsulinemia y resistencia a la insulina, hipertrigliceridemia, hipertensión y obesidad.

El diagnóstico de la diabetes mellitus tipo 2 incluye la evaluación de los síntomas y la medición de glucosa en la 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 método de uso estándar. Sin embargo, se considera que la prueba de tolerancia oral a la glucosa (OGTT, por sus siglas en inglés) es más sensible que el nivel de glucosa en sangre en ayunas. La diabetes mellitus tipo 2 se asocia con la tolerancia oral a la glucosa alterada (OGT, por sus siglas en inglés). La OGTT puede ayudar en el diagnóstico de la diabetes mellitus tipo 2, aunque, generalmente, no es necesaria para el diagnóstico de la diabetes (Emancipator K, Am J Clin Pathol 1999 nov; 112(5):665-74; Type 2 Diabetes Mellitus, Decision Resources Inc., marzo de

2000). La OGTT tiene en cuenta una estimación de la función secretora de la célula beta pancreática y la sensibilidad a la insulina, que ayuda en el diagnóstico de la diabetes mellitus tipo 2 y la evaluación de la gravedad o progreso 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 útil para establecer el grado de hiperglicemia en pacientes con niveles de glucosa en sangre en ayunas limítrofes múltiples que no se han diagnosticado como diabéticos. Además, la OGTT es útil para probar pacientes con síntomas de diabetes mellitus tipo 2 cuando se ha establecido o refutado claramente el posible diagnóstico de metabolismo anormal de carbohidratos.

Así, la tolerancia a la glucosa alterada se diagnostica en individuos que tienen niveles de glucosa en sangre en ayunas menores que los requeridos para un diagnóstico de la diabetes mellitus tipo 2, pero tienen una respuesta a la glucosa en plasma durante la OGTT entre normal y diabéticos. La tolerancia a la glucosa alterada se considera una afección prediabética, y la tolerancia a la glucosa alterada (según se define por la OGTT) es un indicador fuerte para el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 (Haffner SM, Diabet Med, agosto de 1997; 14 Supl. 3:S12-8).

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, agravados por el aumento de los niveles de glucosa en plasma. Así, la diabetes mellitus tipo 2 generalmente tiene una fase prediabética prolongada y varios mecanismos patofisiológicos pueden conducir a la hiperglicemia patológica y tolerancia a la glucosa alterada, por ejemplo, anormalidades en el uso 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 jul; 82(4):805-21).

El estado pre-diabético asociado con la intolerancia a la glucosa puede asociarse, además, con una predisposición a la obesidad abdominal, resistencia a la insulina, hiperlipidemia, y presión sanguínea alta, o sea, síndrome X (Groop L, Forsblom C, Lehtovirta M, Am J Hypertens 1997 sep; 10(9 Pt 2):172S-180S; Haffner SM, J Diabetes Complications 1997 mar-abr; 11(2):69-76; Beck-Nielsen H, Henriksen JE, Alford F, Hother-Nielsen O, Diabet Med sep. de 1996; 13(9 Supl. 6):S78-84).

Así, el metabolismo defectuoso de carbohidratos es fundamental en la patogénesis de la diabetes mellitus tipo 2 y la tolerancia a la glucosa alterada (Dinneen SF, Diabet Med, agosto de 1997; 14 supl. 3:S19-24). De hecho, existe una continuidad de la tolerancia a la glucosa alterada y la glucosa alterada en

ayunas a la diabetes mellitus tipo 2 definitiva (Ramlo-Halsted BA, Edelman SV, Prim Care 1999 dic.; 26(4):771-89).

La intervención temprana en individuos con riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2, enfocada en reducir la hiperglicemia patológica o la tolerancia a la glucosa alterada puede prevenir o retrasar el progreso hacia la diabetes mellitus tipo 2 y complicaciones asociadas y/o síndrome X. Por lo tanto, por medio del tratamiento efectivo de la tolerancia oral a la glucosa alterada y/o niveles de glucosa en sangre elevados, se puede prevenir o inhibir el progreso del trastorno a la diabetes mellitus tipo 2 o síndrome X.

El tratamiento típico de los trastornos de la glucosa, incluso la diabetes mellitus tipo 2 y el síndrome X, se enfoca en mantener el nivel de glucosa en sangre tan cerca de lo normal como sea posible e incluye dieta y ejercicios y, cuando es necesario, tratamiento con agentes antidiabéticos, insulina o una combinación de estos. La diabetes mellitus tipo 2 que no puede controlarse por el manejo de la dieta se trata con agentes antidiabéticos orales que incluyen, pero no se limitan a, sulfonilureas (por ejemplo, sin limitarse 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), alfa-glucosidasa inhibidores (por ejemplo, acarbosa, miglitol), meglitinidos (por ejemplo, repaglinida), otros compuestos sensibles a la insulina, y /o otros agentes anti-obesidad (por ejemplo, orlistat o sibutramina). Para el síndrome X, los agentes antidiabéticos son además combinados con agentes farmacológicos para el tratamiento de las co-morbididades concomitantes (por ejemplo, antihipertensivos para la hipertensión, agentes hipolipidémicos para la hiperlipidemia).

Las terapias de primera línea incluyen, típicamente, metformina y sulfonilureas así como tiazolidinedionas. La monoterapia con metformina es una selección de primera línea, particularmente para tratar a los pacientes diabéticos Tipo 2 quienes son también obesos y/o dislipidémicos. La carencia de una respuesta adecuada a la metformina se sigue a menudo con el tratamiento con metformina en combinación con sulfonilureas, tiazolidinedionas, o insulina. La monoterapia con sulfonilurea (incluso todas las generaciones de fármacos) también es una opción de primera línea común. Otra selección de terapia de primera línea pueden ser las tiazolidinedionas. Los pacientes que no responden adecuadamente a la monoterapia antidiabética oral reciben combinaciones de

000022

esos agentes. Cuando el control glicémico no puede mantenerse con antidiabéticos orales solos, la terapia con insulina se usa como una monoterapia, o en combinación con agentes antidiabéticos orales. Estas mismas estrategias, opcionalmente en combinación con estrategias adicionales (por ejemplo, antihipertensivo), pueden usarse para el tratamiento del síndrome X.

Los agentes antidiabéticos incluyen, pero no se limitan a:

(a) sulfonilureas, que aumentan la producción de insulina por la estimulación de las células beta pancreáticas y, por lo tanto, actúan como secretagogos de insulina. El mecanismo de acción primario de las sulfonilureas es cerrar los canales de potasio sensibles a ATP en la membrana del plasma de las células beta, lo que inicia una cadena de eventos que resultan en la liberación de insulina. Los ejemplos adecuados de sulfonilureas incluyen, pero no se limitan a, clorpropamida, tolazamida, tolbutamida, gliburida, glipizida, glimepirida, y similares.

(b) Meglitinidos, otra clase de secretagogos de la insulina, que tienen un mecanismo de acción distinto al de las sulfonilureas. Los ejemplos adecuados de meglitinidos incluyen, pero no se limitan a, repaglinida.

(c) Agentes que modifican la secreción de insulina tales como el péptido 1 similar al glucagon (GLP-1 por sus siglas en inglés) y sus miméticos, péptido insulínotropo-dependiente de glucosa (GIP por sus siglas en inglés) y sus miméticos, exendina y sus miméticos, e inhibidores de la dipeptil proteasa (DPP-IV por sus siglas en inglés).

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

(e) Tiazolidinedionas, fármacos sensibles a la insulina que disminuyen la resistencia periférica a la insulina al mejorar los efectos de la insulina en los órganos y tejidos objetivos. Estos fármacos se unen y activan el receptor nuclear, receptor gamma activado por el proliferador de peroxisoma (PPAR-gamma por sus siglas en inglés) que aumenta la transcripción de genes específicos de respuesta a la insulina. Los ejemplos adecuados de agonistas de PPAR-gamma son las tiazolidinedionas que incluyen, pero no se limitan 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. Además, las no tiazolidinedionas también actúan como fármacos sensibles a la insulina, e incluyen, pero no se limitan a, GW2570, y similares.

(f) Los moduladores de los receptores de retinoides x (RXR por sus siglas en inglés), también fármacos sensibles a la insulina, que incluyen, pero no se limitan a, targretina, ácido 9-cis-retinoico, y similares.

(g) Otros agentes sensibles a la insulina incluyen, pero no se limitan a, INS-1, inhibidores de PTP-1B, inhibidores de GSK3, inhibidores de glucógeno-fosforilasa a, inhibidores de fructosa-1,6-bisfosfatasa, y similares.

(h) Inhibidores de la alfa-glucosidasa que actúan para inhibir la alfa-glucosidasa. La alfa-glucosidasa convierte la fructosa a glucosa, así, esos inhibidores retardan la digestión de los carbohidratos. Los carbohidratos no digeridos se descomponen posteriormente en el intestino, lo que reduce de esta forma el pico de glucosa postprandial. Los ejemplos adecuados incluyen, pero no se limitan a, acarbosa y miglitol.

(i) Insulinas, incluso insulinas regulares o de acción corta, acción intermedia, y acción larga, insulina inhalada y análogos de la insulina tales como moléculas de insulina con menos diferencias en la secuencia de aminoácido natural. Estas insulinas modificadas pueden tener un inicio de la acción más rápida y/o duración de la acción más corta.

(j) Las moléculas pequeñas miméticas de la insulina, incluyen, pero no se limitan a, L-783281, TE-17411, y similares.

(k) Inhibidores co-transportadores de Na-glucosa que inhiben la reabsorción renal de glucosa tales como T-1095, T-1095A, floricina, y similares.

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

(k) Antagonistas del glucagon tales como AY-279955, y similares.

Adicionalmente a los agentes antidiabéticos, las terapias pueden incluir adicionar al tratamiento agentes anti-obesidad tales como orlistat, un inhibidor de la lipasa pancreática, que previene la descomposición y absorción de grasa; o sibutramina, un supresor del apetito e inhibidor de la recaptación de serotonina, norepinefrina y dopamina en el cerebro. Otros agentes de adición potenciales anti-obesidad incluyen, pero no se limitan a, supresores del apetito que actúan a través de mecanismos adrenérgicos tales como benzfetamina, fenmetrazina, fentermina, dietilpropion, mazindol, sibutramina, fenilpropanolamina o, efedrina; agentes supresores del apetito que actúan a través de mecanismos serotoninérgicos tales como quipazina, fluoxetina, sertralina, fenfluramina o dexfenfluramina; agentes supresores del apetito que actúan a través de mecanismos de la dopamina, por

ejemplo, apomorfina; agentes supresores del apetito que actúan a través de mecanismos histaminérgicos (por ejemplo, miméticos de la histamina, moduladores del receptor H3); mejoradores de gasto de energía tales como los agonistas adrenérgicos beta-3 y estimuladores de la función de la proteína de desacoplamiento; leptina y miméticos de leptina; antagonistas del neuropéptido Y; 5 moduladores del receptor de melanocortina-1, 3 y 4; agonistas de colecistoquinina; miméticos del péptido 1 similar al glucagon (GLP-1) y análogos (por ejemplo, Exendina); andrógenos (por ejemplo, deshidroepiandrosterona y derivados tales como eticolandiona), testosterona, esteroides anabólicos (por ejemplo, 10 oxandrolona), y hormonas esteroides; antagonistas del receptor de galanina; agentes de la citocina tales como factor neurotrófico ciliar; inhibidores de amilasa; agonistas/miméticos de la enterostatina; antagonistas de orexina/hipocretina; antagonistas de urocortina; agonistas de bombesina; moduladores de la proteína cinasa A; miméticos del factor de relación de la corticotropina; miméticos del 15 transcrito regulado por cocaína y anfetamina; miméticos del péptido relacionado con el gen de calcitonina; e inhibidores de la sintasa de ácido graso.

Existe aún una necesidad de proporcionar un tratamiento efectivo para los trastornos relacionados con la glucosa tales como niveles de glucosa elevados, diabetes mellitus tipo 2, síndrome X, y similares. Además, persiste una 20 necesidad de proporcionar un tratamiento efectivo para los trastornos relacionados con la glucosa, que también retrasan o previenen el progreso y/o el desarrollo de la diabetes mellitus tipo 2.

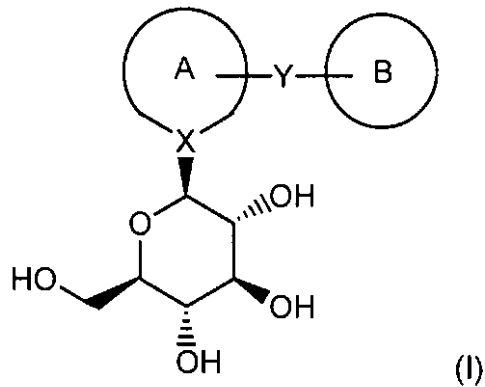
BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

25 La presente invención se dirige a los métodos de coterapia para el tratamiento y prevención de los trastornos relacionados con la glucosa, dichos métodos comprenden administrar a un sujeto con necesidad de este una cantidad terapéuticamente efectiva de coterapia que comprende (a) metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta y (b) un compuesto de la Fórmula (I)

30

000025

5



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

10 (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 heterobícíclico fundido insaturado opcionalmente sustituido, o un anillo de benceno opcionalmente sustituido; o

15 (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 heterobícíclico fusionado insaturado opcionalmente sustituido, en donde Y está enlazado al anillo heterocíclico del anillo heterobícíclico fusionado; o

20 (3) el anillo A es un anillo heterobícíclico fusionado insaturado opcionalmente sustituido, en donde tanto la porción del azúcar X-(azúcar) como la porción -Y-(anillo B) están en el mismo anillo heterocíclico del anillo heterobícíclico fusionado y el anillo B es un anillo heterocíclico monocíclico insaturado opcionalmente sustituido, un anillo heterobícíclico fusionado insaturado opcionalmente sustituido o un anillo de benceno opcionalmente sustituido;

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

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

o una sal farmacéuticamente aceptable de este o un profármaco de este

La presente invención se dirige, además, a los métodos de coterapia para el tratamiento y prevención de los trastornos relacionados con la glucosa, dichos métodos comprenden administrar a un sujeto con necesidad de este una cantidad terapéuticamente efectiva de coterapia que comprende (a) gliburida y 30 (b) un compuesto de la Fórmula (I) o sal farmacéuticamente aceptable de este.

La presente invención se dirige además a (a) un compuesto de la Fórmula (I) o sal farmacéuticamente aceptable de este en combinación con (b) metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta para uso en el 35 tratamiento y prevención de los trastornos relacionados con la glucosa

La presente invención se dirige, además, a (a) un compuesto de la Fórmula (I) o sal farmacéuticamente aceptable de este en combinación con (b) metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta y (c) una sulfonilurea (preferentemente gliburida) o sal farmacéuticamente aceptable de esta para uso
5 en el tratamiento y prevención de los trastornos relacionados con la glucosa.

La presente invención se dirige, además, a los métodos de coterapia para el tratamiento y la prevención de los trastornos relacionados con la glucosa, dichos métodos comprenden administrar a un sujeto con necesidad de este una cantidad terapéuticamente efectiva de coterapia que comprende (a) metformina
10 o una sal farmacéuticamente aceptable de esta y (b) un compuesto de la Fórmula (I) o sal farmacéuticamente aceptable de esta y (c) una sulfonilurea (preferentemente gliburida) o sal farmacéuticamente aceptable de esta.

La presente invención se dirige, además, a una composición farmacéutica que comprende (a) metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, (b) un
15 compuesto de la Fórmula (I) o sal farmacéuticamente aceptable de este y (c) un excipiente farmacéuticamente aceptable. Una ilustración de la invención es una composición farmacéutica hecha por mezclado que comprende (a) metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, (b) un compuesto de la Fórmula (I) o sal farmacéuticamente aceptable de este y (c) un excipiente farmacéuticamente
20 aceptable. Una ilustración de la invención es un proceso para hacer una composición farmacéutica que comprende mezclar (a) metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, (b) un compuesto de la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este y (c) un excipiente farmacéuticamente aceptable.

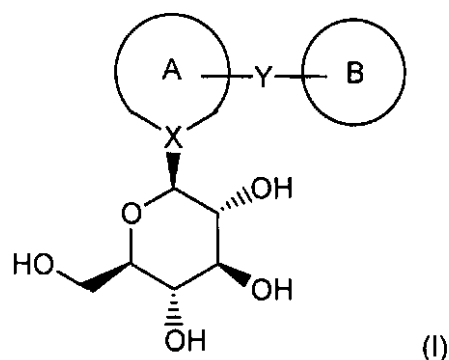
La presente invención se dirige, además, a una composición farmacéutica
25 que comprende (a) una sulfonilurea (preferentemente gliburida) o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, (b) un compuesto de la Fórmula (I) o sal farmacéuticamente aceptable de este y (c) un excipiente farmacéuticamente aceptable. Una ilustración de la invención es una composición farmacéutica hecha por mezclado que comprende (a) una sulfonilurea (preferentemente,
30 gliburida) o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, (b) un compuesto de la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este y (c) un excipiente farmacéuticamente aceptable. Una ilustración de la invención es una composición farmacéutica que comprende mezclar (a) una sulfonilurea (preferentemente, gliburida) o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, (b)

un compuesto de la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este y (c) un excipiente farmacéuticamente aceptable.

La presente invención se dirige, además, a una composición farmacéutica que comprende (a) metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, (b) un compuesto de la Fórmula (I) o sal farmacéuticamente aceptable de este, (c) una sulfonilurea o sal farmacéuticamente aceptable de esta, y (d) un excipiente farmacéuticamente aceptable. Una ilustración de la invención es una composición farmacéutica hecha por mezclado que comprende (a) metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, (b) un compuesto de la Fórmula (I) o sal farmacéuticamente aceptable de este, (c) una sulfonilurea o sal farmacéuticamente aceptable de esta, y (d) un excipiente farmacéuticamente aceptable. Una ilustración de la invención es un proceso para hacer una composición farmacéutica que comprende mezclar (a) metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, (b) un compuesto de la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este, (c) una sulfonilurea o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, y (d) un excipiente farmacéuticamente aceptable.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

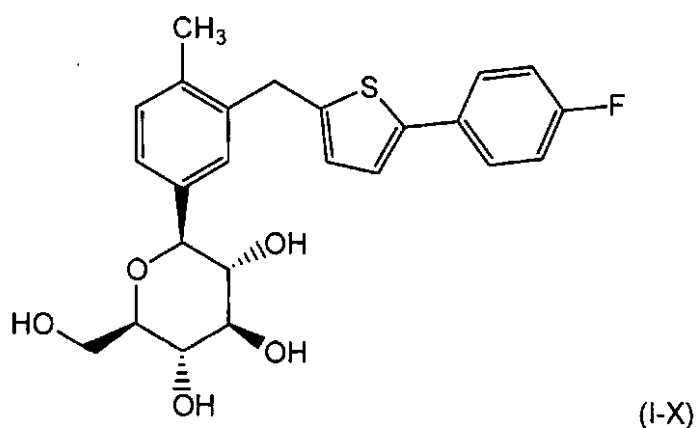
La presente invención se dirige a los métodos para el tratamiento y prevención de los trastornos relacionados con la glucosa; los métodos comprenden administrar a un sujeto con necesidad de este una cantidad terapéuticamente efectiva de coterapia que comprende (a) metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta y (b) un compuesto de la Fórmula (I)



en donde el anillo A, el anillo B, X y Y son como se definen en la presente descripción; o una sal farmacéuticamente aceptable de esta.

Los compuestos de la Fórmula (I) exhiben una actividad inhibidora contra el transportador de glucosa dependiente de sodio, tal como, por ejemplo, SGLT2. Los compuestos de la Fórmula (I) exhiben una actividad inhibidora contra el transportador de glucosa dependiente de sodio, presente en el intestino y los riñones de especies mamíferas, y exhiben, además, un efecto reductor de glucosa en sangre. Los compuestos de la Fórmula (I) pueden prepararse de acuerdo con los procesos descritos en Nomura, S. y otros, publicación de patente de Estados Unidos núm. US 2005/0233988 A1, publicada el 20 de octubre de 2005, que se incorpora como referencia en la presente descripción.

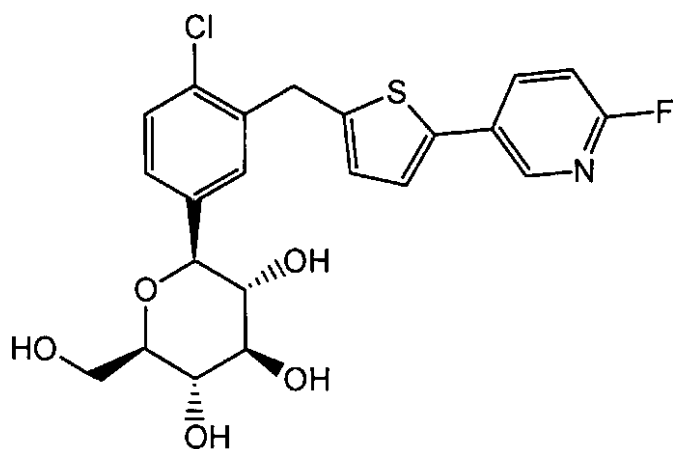
En una modalidad la presente invención se dirige a los métodos para el tratamiento y la prevención de los trastornos relacionados con la glucosa; los métodos comprenden administrar a un sujeto con necesidad de este una cantidad terapéuticamente efectiva de coterapia que comprende (a) metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta y (b) un compuesto de la Fórmula (I-X)



000029

o una sal farmacéuticamente aceptable de esta. En algunas modalidades preferidas, el compuesto de la Fórmula (I-X) es la forma cristalina del hemihidrato del compuesto de la Fórmula (I-X), como se describe en la patente núm. WO 2008/069327, cuya descripción se incorpora en la presente descripción como referencia en su totalidad.

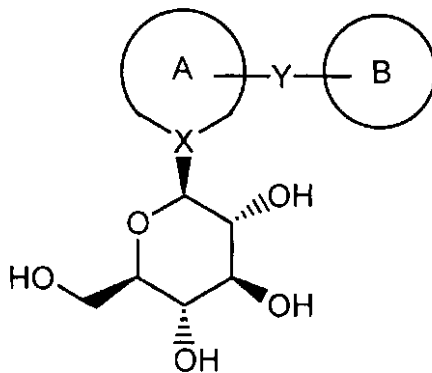
En otra modalidad, la presente invención se dirige a los métodos para el tratamiento y la prevención de los trastornos relacionados con la glucosa; los métodos comprenden administrar a un sujeto con necesidad de este una cantidad terapéuticamente efectiva de coterapia que comprende (a) metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta y (b) un compuesto de la Fórmula (I-Y)



(I-Y)

o una sal farmacéuticamente aceptable de esta.

La presente invención se dirige, además, a los métodos para el tratamiento y la prevención de los trastornos relacionados con la glucosa; los métodos comprenden administrar a un sujeto con necesidad de este una cantidad terapéuticamente efectiva de coterapia que comprende (a) una sulfonilurea (preferentemente gliburida) o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, y (b) un compuesto de la Fórmula (I)



(I)

000030

5

en donde el anillo A, el anillo B, X y Y son como se definen en la presente descripción; o una sal farmacéuticamente aceptable de esta. En otra modalidad, la presente invención se dirige a los métodos para el tratamiento y la prevención de los trastornos relacionados con la glucosa; los métodos comprenden administrar a un sujeto con necesidad de este una cantidad terapéuticamente efectiva de coterapia que comprende (a) una sulfonilurea (preferentemente, gliburida) o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, y (b) un compuesto de la Fórmula (I-X) o sal farmacéuticamente aceptable de este. En otra modalidad, la presente invención se dirige a los métodos para el tratamiento y la prevención de los trastornos relacionados con la glucosa; los métodos comprenden administrar a un sujeto con necesidad de este una cantidad terapéuticamente efectiva de coterapia que comprende (a) una sulfonilurea (preferentemente, gliburida) o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, y (b) un compuesto de la Fórmula (I-Y) o sal farmacéuticamente aceptable de este.

La metformina y, más particularmente, el hidrocloreuro de metformina (también conocido por los nombres comerciales GLUCOFAGE, RIOMET, FORTAMET, GLUMETZA, OBIMET, DIANBEN, DIABEX, DIAFORMIN, y otros) es un fármaco antidiabético oral de la clase biguanida. La metformina es una terapia de primera línea para la diabetes mellitus tipo 2, particularmente en las personas con sobrepeso y obesas. La dosis de partida usual de metformina (por ejemplo, como tabletas de hidrocloreuro de metformina) en los Estados Unidos y algunos otros países es 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 a la semana o 850 mg cada 2 semanas, hasta un total de 2000 mg por día, administrada en dosis divididas. Los pacientes también pueden evaluarse desde 500 mg dos veces al día hasta 850 mg dos veces al día

000031

después de 2 semanas. Para estos pacientes que requieren un control glicémico adicional, la metformina puede administrarse hasta una dosis diaria máxima de 2550 mg por día. Las dosis mayores que 2000 mg pueden tolerarse mejor, administradas tres veces al día con las comidas. Preferentemente, la metformina
5 o la sal farmacéuticamente aceptable de esta es hidrocloreuro de metformina.

La gliburida (también conocida como glibenclamida, y conocida, además, por los nombres comerciales DIABETA, GLYNASE PRESTAB, MICRONASE y otros) es un antidiabético oral de la clase sulfonilurea. La gliburida se usa para el tratamiento de diabetes mellitus tipo II y funciona por la inhibición de los canales
10 de potasio sensibles a ATP en células beta pancreáticas. Esta inhibición provoca la despolarización de la membrana celular, que provoca que los canales de calcio dependientes de voltaje se abran, lo que a su vez provoca un aumento en el calcio intracelular en la célula beta, lo que estimula la liberación de insulina. La dosificación de partida para la gliburida es, típicamente, 2,5 mg a 5 mg
15 (1,5 gm a 3 mg, si se administra como gliburida micronizada) tomada diariamente con las comidas. Según se necesite, las dosificaciones de gliburida pueden aumentarse gradualmente (por pasos de 2,5 mg o menos por semana) hasta 20 mg diariamente (o hasta 12 mg diariamente si se administra como gliburida micronizada). La gliburida puede administrarse, además, en
20 combinación con metformina, y está disponible en combinación con metformina bajo los nombres comerciales GLUCOVANCE y GLIBOMET.

La presente invención se dirige, además, a los métodos para el tratamiento y la prevención de los trastornos relacionados con la glucosa; los métodos comprenden administrar a un sujeto con necesidad de este una
25 cantidad terapéuticamente efectiva de coterapia que comprende (a) metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta y (b) un compuesto de la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y (c) una sulfonilurea o una sal farmacéuticamente aceptable de esta.

En una modalidad, la presente invención se dirige a los métodos para el tratamiento y la prevención de los trastornos relacionados con la glucosa; los
30 métodos comprenden administrar a un sujeto con necesidad de este una cantidad terapéuticamente efectiva de coterapia que comprende (a) metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta y (b) un compuesto de la Fórmula (I-X) o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y (c) una
35 sulfonilurea o una sal farmacéuticamente aceptable de esta.

000032

En otra modalidad, la presente invención se dirige a los métodos para el tratamiento y la prevención de los trastornos relacionados con la glucosa; los métodos comprenden administrar a un sujeto con necesidad de este una cantidad terapéuticamente efectiva de coterapia que comprende(a) metformina o
5 una sal farmacéuticamente aceptable de esta y (b) un compuesto de la Fórmula (I-Y) o sal farmacéuticamente aceptable de este, y (c) una sulfonilurea o una sal farmacéuticamente aceptable de esta.

La presente invención se dirige, además, a los métodos para el tratamiento y la prevención de los trastornos relacionados con la glucosa; los
10 métodos comprenden administrar a un sujeto con necesidad de este una cantidad terapéuticamente efectiva de coterapia que comprende (a) metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta y (b) un compuesto de la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y (c) gliburida.

En otra modalidad, la presente invención se dirige a los métodos para el tratamiento y la prevención de los trastornos relacionados con la glucosa; los
15 métodos comprenden administrar a un sujeto con necesidad de este una cantidad terapéuticamente efectiva de coterapia que comprende (a) metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta y (b) un compuesto de la Fórmula (I-X) o sal farmacéuticamente aceptable de este, y (c) gliburida.

En otra modalidad, la presente invención se dirige a los métodos para el tratamiento y la prevención de los trastornos relacionados con la glucosa; los
20 métodos comprenden administrar a un sujeto con necesidad de este una cantidad terapéuticamente efectiva de coterapia que comprende (a) metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta y (b) un compuesto de la Fórmula (I-Y) o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y (c) gliburida.
25

Las sulfonilureas son una clase de compuestos farmacéuticos que aumentan la producción de insulina por la estimulación de las células beta pancreáticas y, por lo tanto, actúan como secretagogos de la insulina. El mecanismo de acción primario de las sulfonilureas consiste en cerrar los canales
30 de potasio sensibles a ATP en la membrana del plasma de las células beta, lo que inicia una cadena de eventos que resultan en la liberación de insulina. Los ejemplos adecuados de sulfonilureas incluyen, pero no se limitan a, clorpropamida, tolazamida, tolbutamida, gliburida, glipizida, glimepirida, y similares. Una persona con experiencia en la materia puede determinar fácilmente
35 las dosificaciones y regímenes para la administración de sulfonilureas, por

ejemplo, al consultar la literatura para los fármacos requerida por la FDA y/o la PDR (Physician's Desk Reference) incluso con el agente farmacéutico. Por ejemplo, una dosificación representativa para la clorpropamida (DIABINESE®) es 100-250 mg QD; para la tolazamida (TOLINASE®) es 250 mg QD o BID; para la
5 tolbutamida (ORINASE®) es 1000 mg BID o TID; para la glimepirida (AMARIL®) es 2 mg QD; para la glipizida (GLUCOTROL®) es 5-10 mg QD o BID; y para la gliburida (DIABETA®, MICRONASE®) es 2,5-5 mg QD o BID.

En una modalidad de la presente invención, la sulfonilurea se selecciona del grupo que consiste de clorpropamida, tolazamida y tolbutamida; en donde la
10 sulfonilurea está presente en (administrada en) una cantidad en el intervalo de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 3000 mg, o cualquier cantidad o intervalo dentro de este, preferentemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 1000 mg, o cualquier cantidad o intervalo dentro de este. En otra modalidad de la presente invención, la
15 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 dentro de este, preferentemente, en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1,0 mg a aproximadamente 50 mg, con mayor preferencia, en una cantidad en el
20 intervalo de aproximadamente 2,0 mg a aproximadamente 25 mg, o cualquier cantidad o intervalo dentro de este.

En otra modalidad 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 diariamente, o cualquier
25 cantidad o intervalo dentro de este, preferentemente, en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 2,5 mg a aproximadamente 20 mg, diariamente, o cualquier cantidad o intervalo dentro de este, con mayor preferencia, en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 2,5 mg a aproximadamente 10 mg diariamente, o cualquier cantidad o intervalo dentro de este, con mayor preferencia,
30 en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 2,5 mg a aproximadamente 5 mg diariamente, o cualquier cantidad o intervalo dentro de este.

La presente invención se dirige, además, a una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de coterapia que comprende (a) metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta; y (b) un compuesto de la
35 Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este. La presente invención se

000034

dirige, además, a una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de coterapia que comprende (a) gliburida; y (b) un compuesto de la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

La presente invención se dirige, además, a una composición farmacéutica
5 que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de coterapia que comprende (a) metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta; (b) un compuesto de la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y (c) una sulfonilurea o una sal farmacéuticamente aceptable de esta.

En una modalidad, la presente invención se dirige a una composición
10 farmacéutica que comprende (a) metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta y (b) un compuesto de la Fórmula (I-X) o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En otra modalidad, la presente invención se dirige a una composición farmacéutica que comprende (a) metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta y (b) un compuesto de la Fórmula (I-Y)
15 o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En otra modalidad de la presente invención, la composición farmacéutica es una forma de dosificación de liberación inmediata. En otra modalidad de la presente invención, la composición farmacéutica es una forma de dosificación de liberación prolongada, en donde la forma de dosificación libera una o más de los
20 ingredientes activos por un período de tiempo de aproximadamente 8 a aproximadamente 24 horas, o cualquier cantidad o intervalo dentro de este.

En una modalidad, la presente invención se dirige a una composición farmacéutica que comprende (a) gliburida y (b) un compuesto de la Fórmula (I-X) o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En otra modalidad, la presente
25 invención se dirige a una composición farmacéutica que comprende (a) gliburida y (b) un compuesto de la Fórmula (I-Y) o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En otra modalidad de la presente invención, la composición farmacéutica es una forma de dosificación de liberación inmediata. En otra modalidad de la presente invención, la composición farmacéutica es una forma de dosificación de
30 liberación prolongada, en donde la forma de dosificación libera una o más de los ingredientes activos por un período de tiempo en el intervalo de aproximadamente 8 a aproximadamente 24 horas, o cualquier cantidad o intervalo dentro de este.

En una modalidad, la presente invención se dirige a una composición farmacéutica que comprende (a) metformina o una sal farmacéuticamente aceptable
35 de esta, (b) un compuesto de la Fórmula (I-X) o una sal farmacéuticamente aceptable

de este, y (c) una sulfonilurea o una sal farmacéuticamente aceptable de esta. En otra modalidad, la presente invención se dirige a una composición farmacéutica que comprende (a) metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, (b) un compuesto de la Fórmula (I-Y) o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y (c) una sulfonilurea o una sal farmacéuticamente aceptable de esta. En otra modalidad de la presente invención, la composición farmacéutica es una forma de dosificación de liberación inmediata. En otra modalidad de la presente invención, la composición farmacéutica es una forma de dosificación de liberación prolongada, en donde la forma de dosificación libera una o más de los ingredientes activos por un período de tiempo en el intervalo de aproximadamente 8 a aproximadamente 24 horas, o cualquier cantidad o intervalo dentro de este, preferentemente por un tiempo en el intervalo de aproximadamente 8 horas a aproximadamente 12 horas, o cualquier cantidad o intervalo dentro de este.

En una modalidad, la presente invención se dirige a una composición farmacéutica en donde la metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta es hidrocloreto de metformina. En otra modalidad, la presente invención se dirige a una composición farmacéutica en donde el hidrocloreto de metformina está presente en una cantidad de dosificación en el intervalo de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 2000 mg, preferentemente, de aproximadamente 250 mg a aproximadamente 2000 mg, preferentemente, de aproximadamente 250 mg a aproximadamente 1000 mg, o cualquier cantidad o intervalo dentro de este. En otra modalidad, la presente invención se dirige a una composición farmacéutica en donde el hidrocloreto de metformina está presente en una cantidad de dosificación seleccionada del grupo que consiste de 250 mg, 500 mg, 750 mg, 850 mg, 1000 mg, 1700 mg y 2000 mg.

En una modalidad, la presente invención se dirige a una composición farmacéutica, en donde la gliburida está presente en una cantidad de dosificación en el intervalo de aproximadamente 1,0 mg a aproximadamente 20,0 mg, preferentemente de aproximadamente 2,5 mg a aproximadamente 20,0 mg, con mayor preferencia de aproximadamente 2,5 mg a aproximadamente 10,0 mg, o cualquier cantidad o intervalo dentro de este. En otra modalidad, la presente invención se dirige a una composición farmacéutica en donde 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.

000036

En una modalidad, la presente invención se dirige a una composición farmacéutica, en donde el compuesto de la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este se selecciona del grupo que consiste de un compuesto de la Fórmula (I-X) o una sal farmacéuticamente aceptable de este; y un compuesto de la
5 Fórmula (I-Y) o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En otra modalidad, la presente invención se dirige a una composición farmacéutica en donde el compuesto de la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este es el compuesto de la Fórmula (I-X) o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En otra modalidad, la presente invención se dirige a una composición
10 farmacéutica, en donde el compuesto de la Fórmula (I-X) o una sal farmacéuticamente aceptable de este está presente en una cantidad de dosificación en el intervalo de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 500 mg, preferentemente, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 300 mg, preferentemente, de aproximadamente 25 mg a aproximadamente
15 300 mg, o cualquier cantidad o intervalo dentro de este. En otra modalidad, la presente invención se dirige a una composición farmacéutica en donde el compuesto de la Fórmula (I-X) o una sal farmacéuticamente aceptable de este está presente en una cantidad de dosificación en el intervalo de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 300 mg, preferentemente, seleccionada del grupo que
20 consiste de 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg y 300 mg.

En otra modalidad, la presente invención se dirige a una composición farmacéutica, en donde el compuesto de la Fórmula (I-Y) o una sal farmacéuticamente aceptable de este está presente en una cantidad de dosificación en el intervalo de 1 mg a aproximadamente 500 mg, preferentemente,
25 de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg, o de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 50 mg, o cualquier cantidad o intervalo dentro de este. En otra modalidad, la presente invención se dirige a una composición farmacéutica en donde el compuesto de la Fórmula (I-Y) o una sal farmacéuticamente aceptable de este está presente en una cantidad de dosificación seleccionada del grupo que
30 consiste de 1 mg, 5 mg, 10 mg, 25 mg, 50 mg y 100 mg.

Aun en otra modalidad, la presente invención se dirige a una composición farmacéutica que comprende:

- (a) metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta;
- (b) un compuesto de la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente
35 aceptable de este seleccionado del grupo que consiste de un compuesto de la

Fórmula (I-X) o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un compuesto de la Fórmula (I-Y) o una sal farmacéuticamente aceptable de este;

en donde la metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta está presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 100 mg a
5 aproximadamente 2000 mg, preferentemente, de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 1000 mg, o cualquier cantidad o intervalo dentro de este; y

en donde el compuesto de la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este está presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 1000 mg, o cualquier cantidad o intervalo dentro de este
10 (preferentemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 500 mg, o cualquier cantidad o intervalo dentro de este, con mayor preferencia, en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 300 mg, o cualquier cantidad o intervalo dentro de este).

Todavía en otra modalidad, la presente invención se dirige a una
15 composición farmacéutica que comprende:

(a) gliburida, en donde la gliburida está presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1,0 mg a aproximadamente 20 mg, preferentemente, de aproximadamente 2,5 mg a aproximadamente 20 mg, o cualquier cantidad o intervalo dentro de este; y

20 (b) un compuesto de la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este (en donde el compuesto de la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este se selecciona, preferentemente, del grupo que consiste de un compuesto de la Fórmula (I-X) o una sal farmacéuticamente aceptable de este; y un compuesto de la Fórmula (I-Y) o una sal farmacéuticamente aceptable de este); en
25 donde el compuesto de la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este está presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 1000 mg, o cualquier cantidad o intervalo dentro de este (preferentemente, en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 500 mg, o cualquier cantidad o intervalo dentro de este, con
30 mayor preferencia, en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 300 mg, o cualquier cantidad o intervalo dentro de este).

En una modalidad de la presente invención, el compuesto de la Fórmula (I) es un compuesto de la Fórmula (I-X) y está presente en la composición farmacéutica en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1 mg a
35 aproximadamente 1000 mg, o cualquier cantidad o intervalo dentro de este,

000038

preferentemente, en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 300 mg, o cualquier cantidad o intervalo dentro de este. En otra modalidad de la presente invención, el compuesto de la Fórmula (I) es un compuesto de la Fórmula (I-Y) y está presente en la composición farmacéutica en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 1000 mg, o cualquier cantidad o intervalo dentro de este, preferentemente, en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg, o cualquier cantidad o intervalo dentro de este, con mayor preferencia, en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 50 mg, o cualquier intervalo dentro de este.

Aun en otra modalidad, la presente invención se dirige a una composición farmacéutica que comprende:

(a) metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, en donde la metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta está presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 2000 mg, preferentemente, de aproximadamente 500 mg o aproximadamente 1000 mg, o cualquier cantidad o intervalo dentro de este;

(b) un compuesto de la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este (en donde el compuesto de la Fórmula (I) se selecciona, preferentemente, del grupo que consiste de un compuesto de la Fórmula (I-X) o una sal farmacéuticamente aceptable de este; y un compuesto de la Fórmula (I-Y) o una sal farmacéuticamente aceptable de este); en donde el compuesto de la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este está presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 1000 mg, o cualquier cantidad o intervalo dentro de este (preferentemente, en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 500 mg, o cualquier cantidad o intervalo dentro de este, con mayor preferencia, en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 300 mg, o cualquier cantidad o intervalo dentro de este); 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, preferentemente, de aproximadamente 2,5 mg a aproximadamente 20 mg, o cualquier cantidad o intervalo dentro de este.

000039

En una modalidad, la presente invención se dirige a una composición farmacéutica que comprende (a) hidrocloreto de metformina; (b) un compuesto de la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este, seleccionado del grupo que consiste de un compuesto de la Fórmula (I-X) o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un compuesto de la Fórmula (I-Y) o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Los excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, desintegradores, aglutinantes, diluyentes, lubricantes, estabilizadores, antioxidantes, surfactantes, colorantes, plastificantes, recubrimientos y similares. Más particularmente, los excipientes farmacéuticos adecuados comprenden uno o más de los siguientes: (i) diluyentes tales como lactosa, celulosa microcristalina, fosfato dicálcico, almidón y similares; (ii) aglutinantes tales como polivinilpirrolidona (tal como POVIDONE), metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa (tal como METHOCEL™ E-5), y similares; (iii) desintegradores tales como glicolato sódico de almidón, croscarmelosa sódica, crospovidona y similares; (iv) agentes humectantes tal como surfactantes, tales como lauril estearato de sodio, polisorbato 20, y similares; (v) lubricantes tales como estearato magnésico, estearil fumarato de sodio, talco, y similares; (vi) promotores de flujo o agentes de deslizamiento tales como dióxido de silicio coloidal, talco y similares; y otros excipientes conocidos por ser útiles en la preparación de composiciones farmacéuticas. Los excipientes farmacéuticos adecuados adicionales y sus propiedades pueden encontrarse en textos tales como 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 Real Sociedad Farmacéutica de Gran Bretaña). En otra modalidad, la presente invención se dirige a una composición farmacéutica como la descrita anteriormente, que comprende además, una sulfonilurea o una sal farmacéuticamente aceptable de esta.

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

000040

Los aglutinantes para usar en las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen los aglutinantes usados comúnmente en la formulación de productos farmacéuticos. Los ejemplos de aglutinantes para usar de acuerdo con la presente invención incluyen, pero no se limitan a, derivados de

5 celulosa (incluso hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, y carboximetil celulosa de sodio), glicol, sacarosa, dextrosa, jarabe de maíz, polisacáridos (incluso acacia, tragacanto, guar, alginatos y almidón), almidón de maíz, almidón pregelatinizado, almidón de maíz modificado, gelatina, polivinilpirrolidona, polietileno, polietilenglicol, combinaciones de estos y similares.

10 Los desintegradores para usar en las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen los desintegradores comúnmente usados en la formulación de los productos farmacéuticos. Los ejemplos de desintegradores para usar de acuerdo con la presente invención incluyen, pero no se limitan a, almidones, y almidones reticulados, celulosas y polímeros, combinaciones de estos

15 y similares. Los desintegradores representativos incluyen celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, ácido algínico, alginato de sodio, crospovidona, celulosa, agar y gomas relacionadas, almidón glicolato de sodio, almidón de maíz, almidón de papa, almidón glicolato de sodio, Veegum HV, metilcelulosa, agar, bentonita, carboximetilcelulosa sódica, carboximetilcelulosa de calcio, carboximetilcelulosa,

20 ácido algínico, goma guar, combinaciones de estos, y similares.

Los lubricantes, agentes de deslizamiento o agentes antipegajosos para usar en las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen los lubricantes, agentes de deslizamiento y agentes antipegajosos comúnmente usados en la formulación de productos farmacéuticos. Los ejemplos para usar

25 de acuerdo con la presente invención incluyen, pero no se limitan a, carbonato magnésico, laurilsulfato de magnesio, silicato cálcico, talco, dióxido de silicio ahumado, combinaciones de estos, y similares. Otros lubricantes útiles incluyen, pero no se limitan a, estearato magnésico, estearato cálcico, ácido esteárico, estearil fumarato de sodio, polietilenglicol, lauril sulfato de sodio, lauril sulfato de

30 magnesio, benzoato sódico, dióxido de silicio coloidal, óxido magnésico, silicato magnésico, aceite mineral, aceites vegetales hidrogenados, ceras, gliceril behenato, polietilenglicol, y combinaciones de estos, y similares.

Los surfactantes para usar en las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen surfactantes comúnmente usados en la formulación de

35 productos farmacéuticos. Los ejemplos de surfactantes para usar de acuerdo con la

presente invención incluyen, pero no se limitan a, surfactantes iónicos y no iónicos o agentes humectantes comúnmente usados en la formulación de productos farmacéuticos, tales como aceite castor etoxilado, glicéridos poliglicolizados, monoglicéridos acetilados, ésteres de sorbitán de ácido graso, poloxámeros, polioxietileno ésteres de sorbitán de ácido graso, derivados de polioxietileno, monoglicéridos o derivados etoxilados de estos, diglicéridos o derivados de polioxietileno de estos, docusato de sodio, laurilsulfato de sodio, ácido cólico o derivados de este, lecitinas, fosfolípidos, combinaciones de estos, y similares.

Otros polímeros comúnmente usados como excipientes en las composiciones farmacéuticas incluyen, pero no se limitan a, metilcelulosa (MC), etilcelulosa (EC), hidroxietilcelulosa (HEC), metil hidroxietilcelulosa (MHEC), hidroxipropil celulosa (HPC), hidroxipropil metilcelulosa (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 sódico, palmitato de ascorbilo, metabisulfito potásico, AETD disódico (ácido etilenodiamina tetraacético, conocido, además, como edentato disódico), EDTA, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido cítrico monohidrato, y sulfito sódico.

Las composiciones farmacéuticas pueden comprender, además, opcionalmente uno o más reguladores de flujo (o agentes de deslizamiento). Los reguladores de flujo pueden estar presentes en polvos o gránulos y se mezclan para aumentar la fluidez de la composición durante la fabricación, particularmente en la preparación de tabletas producidas presionando los polvos o gránulos. Los reguladores de flujo que pueden emplearse incluyen, pero no se limitan a, dióxido de silicio altamente disperso (Aerosil) o almidón seco.

Una persona con experiencia en la materia reconocerá rápidamente que los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados se seleccionan de manera que sean compatibles con otros excipientes y no se unan con el (los) ingrediente(s) activo(s) del(de los) compuesto(s) del fármaco o provoquen la degradación del fármaco.

Las composiciones de tableta pueden comprender, además, opcionalmente un recubrimiento. Los recubrimientos adecuados incluyen, pero no se limitan a, polímeros formadores de película, tales como, por ejemplo, los del grupo de los

derivados de celulosa, dextrinas, almidones, gomas naturales, tales como, por ejemplo, goma arábica, xantanas, alginatos, alcohol polivinílico, polimetacrilatos y derivados de estos, tales como, por ejemplo, Eudragit®, que puede aplicarse a las tabletas como soluciones o suspensiones por medio de varios métodos farmacéuticos convencionales, tales como, por ejemplo, recubrimiento de 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 tales como hidrofilizadores, plastificantes, surfactantes, colorante y pigmentos blancos, tales como, por ejemplo, dióxido de titanio.

En algunas modalidades de la presente invención, la composición farmacéutica comprende, preferentemente, entre aproximadamente 5 % y aproximadamente 50 % por peso de diluyentes (con relación al peso total de la composición o la capa de la composición), con mayor preferencia, entre aproximadamente 5 % y aproximadamente 25 % en peso de diluyente, con mayor preferencia, aproximadamente 7 % de diluyente.

En modalidades adicionales de la presente invención, la composición farmacéutica preferentemente comprende entre aproximadamente 1 % y aproximadamente 10 % en peso de aglutinante (con relación al peso total de la composición o la capa de la composición), con mayor preferencia, entre aproximadamente 3 % y aproximadamente 5 % en peso del aglutinante, con mayor preferencia aún, aproximadamente 4 % de aglutinante.

En modalidades adicionales de la presente invención, la composición farmacéutica comprende, preferentemente, entre aproximadamente 1 % y aproximadamente 10 % en peso del desintegrador (con relación al peso total de la composición o la capa de la composición), con mayor preferencia, entre aproximadamente 2 % y aproximadamente 5 % en peso del desintegrador, con mayor preferencia, aproximadamente 3 % del desintegrador.

En modalidades adicionales de la presente invención, la composición farmacéutica comprende, preferentemente, entre aproximadamente 0 % y aproximadamente 5 % en peso del agente humectante (con relación al peso total de la composición o la capa de la composición), con mayor preferencia, entre aproximadamente 0,1 % y aproximadamente 2 % en peso del agente humectante, con mayor preferencia, aproximadamente 0,3 % del agente humectante.

En modalidades adicionales de la presente invención, la composición farmacéutica preferentemente comprende entre aproximadamente 0 % y

aproximadamente 3 % en peso de lubricante (con relación al peso total de la composición o la capa de la composición), con mayor preferencia, entre aproximadamente 0,1 % y aproximadamente 2 % en peso de lubricante, con mayor preferencia, aproximadamente 0,5 % de lubricante.

5

Definiciones

El término “**átomo de halógeno**” o “**halo**” se refiere a cloro, bromo, flúor, y yodo, y se prefieren el cloro y el flúor.

El término “**grupo alquilo**” se refiere una cadena de hidrocarburo monovalente saturado lineal o ramificada de 1 a 12 átomos de carbono. Se prefiere el grupo alquilo de cadena lineal o ramificada con 1 a 6 átomos de carbono y, con mayor preferencia, el grupo alquilo de cadena lineal o ramificada con 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de estos 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 estos. Además, si fuera necesario, el grupo alquilo puede estar opcional e independientemente sustituido por 1 a 4 sustituyentes, como se enumera más abajo.

El término “**grupo alquileo**” o “**alquileo**” se refiere a una cadena de hidrocarburo divalente saturado lineal o ramificada de 1 a 12 átomos de carbono. Se prefiere el grupo alquileo de cadena lineal o de cadena ramificada con 1 a 6 átomos de carbono y, con mayor preferencia, el grupo alquileo de cadena lineal o de cadena ramificada con 1 a 4 átomos de carbono. Algunos ejemplos de estos son el grupo metileno, grupo etileno, grupo propileno, grupo trimetileno, etc. De ser necesario, el grupo alquileo podría ser, opcionalmente, sustituido de la misma manera que el “grupo alquilo” antes mencionado. En donde los grupos alquileo, como se definieron anteriormente, se adhieren a dos átomos diferentes de carbono del anillo de benceno, forman un carbociclo de cinco, seis o siete miembros anillado junto con los átomos de carbono a los cuales se adhieren, y pueden ser, opcionalmente, sustituidos por uno o más de los sustituyentes definidos debajo.

El término “**grupo alquenilo**” se refiere a una cadena de hidrocarburo monovalente lineal o ramificada de 2 a 12 átomos de carbono y que tiene por lo menos un enlace doble. Se prefiere el grupo alquenilo que es un grupo alquenilo de cadena lineal o cadena ramificada con 2 a 6 átomos de carbono y, con mayor

preferencia, el grupo alquenilo de cadena lineal o cadena ramificada con 2 a 4 átomos de carbono. Algunos ejemplos de estos son el grupo vinilo, grupo 2-propenilo, grupo 3-butenilo, grupo 2-butenilo, grupo 4-pentenilo, grupo 3-pentenilo, grupo 2-hexenilo, grupo 3-hexenilo, grupo 2-heptenilo, grupo 3-heptenilo, grupo 4-heptenilo, grupo 3-octenilo, grupo 3-nonenilo, grupo 4-decenilo, grupo 3-undecenilo, grupo 4-dodecenilo, grupo 4,8,12-tetradecatrienilo, etc. El grupo alquenilo puede ser, opcional e independientemente, sustituido por 1 a 4 sustituyentes como se menciona más abajo, de ser necesario.

El término “**grupo alquenileno**” se refiere a una cadena de hidrocarburo divalente lineal o ramificada de 2 a 12 átomos de carbono y que tiene por lo menos un enlace doble. Se prefiere el grupo alquenileno de cadena lineal o de cadena ramificada con 2 a 6 átomos de carbono y, con mayor preferencia, el grupo alquenileno de cadena lineal o de cadena ramificada con 2 a 4 átomos de carbono. Algunos ejemplos de estos son el grupo vinileno, grupo propenileno, grupo butadienileno, etc. De ser necesario, el grupo alquileno puede sustituirse, opcionalmente, por 1 a 4 sustituyentes como se menciona más abajo. En donde los grupos alquenilenos, como se definió anteriormente, se unen a dos átomos diferentes de carbono del anillo de benceno, estos forman un carbociclo anelado de cinco, seis o siete miembros (es decir, un anillo de benceno fusionado) junto con los átomos de carbono a los cuales se unen y pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes definidos más abajo.

El término “**grupo alquinilo**” se refiere a una cadena de hidrocarburo monovalente lineal o ramificada con por lo menos un enlace triple. Se prefiere el grupo alquinilo que es un grupo alquinilo de cadena lineal o de cadena ramificada con 2 a 6 átomos de carbono y, con mayor preferencia, el grupo alquinilo de cadena lineal o de cadena ramificada con 2 a 4 átomos de carbono. Algunos ejemplos de estos 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-heptinilo, grupo 3-heptinilo, grupo 4-heptinilo, grupo 3-octinilo, grupo 3-noninilo, grupo 4-decinilo, grupo 3-undecinilo, grupo 4-dodecinilo, etc. De ser necesario, el grupo alquinilo puede ser, opcional e independientemente, sustituido por 1 a 4 sustituyentes, como se menciona más abajo.

El término “**grupo cicloalquilo**” se refiere a un anillo de hidrocarburo saturado monovalente monocíclico o bicíclico con 3 a 12 átomos de carbono, y es más preferible el grupo de hidrocarburo saturado monocíclico con 3 a 7 átomos de

carbono. Algunos ejemplos de estos son un grupo alquilo monocíclico y un grupo alquilo bicíclico, tales como el grupo ciclopropilo, grupo ciclobutilo, grupo ciclopentilo, grupo ciclohexilo, grupo cicloheptilo, grupo ciclooctilo, grupo ciclodecilo, etc. De ser necesario, estos grupos pueden ser, opcional e independientemente, sustituidos por 1 a 4 sustituyentes, como se menciona más abajo. El grupo cicloalquilo puede estar opcionalmente condensado con un anillo de hidrocarburo saturado o un anillo de hidrocarburo insaturado (el 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 SO₂ dentro del anillo, si fuera necesario), y el anillo de hidrocarburo saturado condensado y el anillo de hidrocarburo insaturado condensado pueden estar opcional e independientemente sustituidos por 1 a 4 sustituyentes como se describe más abajo.

El término “**grupo cicloalquilideno**” se refiere a un anillo monocíclico o bicíclico hidrocarburo divalente saturado de 3 a 12 átomos de carbono y se prefiere el grupo hidrocarburo monocíclico saturado de 3 a 6 átomos de carbono. Algunos ejemplos de estos son un grupo alquilideno monocíclico y un grupo alquilideno bicíclico, tales como el grupo ciclopropilideno, grupo ciclobutilideno, grupo ciclopentilideno, grupo ciclohexilideno, etc. Estos grupos pueden ser, opcional o independientemente, sustituidos por 1 a 4 sustituyentes como se menciona más abajo, de ser necesario. Además, el grupo cicloalquilideno puede estar opcionalmente condensado con un anillo de hidrocarburo saturado o un anillo de hidrocarburo insaturado (el 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 SO₂ dentro del anillo, si fuera necesario) y el anillo de hidrocarburo saturado condensado y el anillo de hidrocarburo insaturado pueden estar opcional e independientemente sustituidos por 1 a 4 sustituyentes como se describe más abajo.

El término “**grupo cicloalquenilo**” se refiere a un anillo de hidrocarburo insaturado monovalente monocíclico o bicíclico con 4 a 12 átomos de carbono y con por lo menos un enlace doble. El grupo cicloalquenilo preferible es un grupo de hidrocarburo insaturado monocíclico con 4 a 7 átomos de carbono. Algunos ejemplos de estos son los grupos alquenilo monocíclicos, tales como el grupo ciclopentenilo, el grupo ciclopentadienilo, el grupo ciclohexenilo, etc. Estos grupos pueden ser, opcional e independientemente sustituidos por 1 a 4 sustituyentes como se menciona más abajo, de ser necesario. Además, el grupo cicloalquenilo

puede estar opcionalmente condensado con un anillo de hidrocarburo saturado o un anillo de hidrocarburo insaturado (el 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 SO₂ dentro del anillo, si fuera necesario) y el anillo de hidrocarburo saturado condensado y el anillo de hidrocarburo insaturado pueden estar opcional e independientemente sustituidos por 1 a 4 sustituyentes como se describe más abajo.

El término “**grupo cicloalquinilo**” se refiere a un anillo de hidrocarburo insaturado monocíclico o bicíclico con 6 a 12 átomos de carbono, y con por lo menos un enlace triple. El grupo cicloalquinilo preferible es un grupo de hidrocarburo insaturado monocíclico con 6 a 8 átomos de carbono. Ejemplos de estos son los grupos alquinilo monocíclicos, tales como el grupo ciclooctinilo, grupo ciclodecinilo. Estos grupos pueden estar opcionalmente sustituidos por 1 a 4 sustituyentes como se describe más abajo, si fuera necesario. Además, el grupo cicloalquinilo puede estar opcional e independientemente condensado con un anillo de hidrocarburo saturado o un anillo de hidrocarburo insaturado (el 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 SO₂ dentro del anillo, si fuera necesario) y el anillo de hidrocarburo saturado condensado o el anillo de hidrocarburo insaturado puede estar opcional e independientemente sustituido por 1 a 4 sustituyentes como se describe más abajo.

El término “**grupo arilo**” se refiere a un grupo hidrocarburo aromático monovalente monocíclico o bicíclico de 6 a 10 átomos de carbono. Ejemplos de estos son el grupo fenilo, grupo naftilo (incluso grupo 1-naftilo y grupo 2-naftilo). Si fuera necesario, estos grupos pueden estar opcional e independientemente sustituidos por 1 a 4 sustituyentes como se describe más abajo. Además, el grupo arilo puede estar opcionalmente condensado con un anillo de hidrocarburo saturado o un anillo de hidrocarburo insaturado (el 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 SO₂ dentro del anillo, si fuera necesario) y el anillo de hidrocarburo saturado condensado o el anillo de hidrocarburo insaturado puede estar opcional e independientemente sustituido por 1 a 4 sustituyentes como se describe más abajo.

El término “**anillo heterocíclico monocíclico insaturado**” se refiere a un anillo de hidrocarburo insaturado que contiene 1-4 heteroátomos

independientemente seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, y se prefiere un anillo de hidrocarburo saturado o insaturado de 4 a 7 miembros que contiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre. Algunos ejemplos de estos son piridina, pirimidina, pirazina, furano, tiofeno, pirrol, imidazol, pirazol, oxazol, isoxazol, 4,5-dihidrooxazol, tiazol, isotiazol, tiadiazol, triazol, tetrazol, etc. Entre estos, preferentemente, se puede usar 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 describe más abajo, si fuera necesario.

El término “**anillo heterobicíclico fusionado insaturado**” se refiere a un anillo hidrocarburo que comprende un anillo hidrocarburo saturado o insaturado condensado con el anillo monocíclico heterocíclico insaturado, en donde dicho anillo hidrocarburo saturado y dicho anillo hidrocarburo insaturado pueden contener, opcionalmente, un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre, SO, o SO₂ dentro del anillo, de ser necesario. El “anillo heterobicíclico fusionado insaturado” incluye por ejemplo, benzotiofeno, indol, tetrahydrobenzotiofeno, benzofurano, isoquinolina, tienotiofeno, tienopiridina, quinolina, indolina, isoindolina, benzotiazol, benzoxazol, indazol, dihidroisoquinolina, etc. Además, el “anillo heterocíclico incluye, además, posibles N- o S-óxidos de estos.

El término “**heterociclilo**” se refiere a un grupo monovalente del anillo monocíclico heterocíclico insaturado o anillo heterobicíclico fusionado insaturado mencionado anteriormente y un grupo monovalente de la versión saturada del anillo monocíclico heterocíclico insaturado o el anillo heterobicíclico fusionado insaturado mencionado anteriormente. Si fuera necesario, el heterociclilo puede estar opcional e independientemente sustituido por 1 a 4 sustituyentes como se describe más abajo.

El término “**grupo alcanilo**” se refiere a un grupo formilo y los formados por unión de un “grupo alquilo” a un grupo carbonilo.

El término “**grupo alcoxi**” se refiere a los grupos formados por enlace de un “grupo alquilo” a un átomo de oxígeno.

El sustituyente para cada grupo anterior incluye, por ejemplo, un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo oxo, un grupo hidroxilo, un grupo mercapto, un grupo carboxilo, un grupo sulfo, un grupo alquilo, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquilidenometilo, un grupo cicloalquenilo, un grupo cicloalquinilo, un

grupo arilo, un grupo heterociclilo, un grupo alcoxi, un grupo alqueniloxi, un grupo alquiniloxi, un grupo cicloalquiloxi, un grupo cicloalqueniloxi, un grupo cicloalquiniloxi, un grupo ariloxi, un grupo heterocicliloxi, un grupo alcanoilo, un grupo alquenilcarbonilo, un grupo alquinilcarbonilo, un grupo cicloalquilcarbonilo, un grupo cicloalquenilcarbonilo, un grupo cicloalquinilcarbonilo, un grupo arilcarbonilo, un grupo heterociclilcarbonilo, un grupo alcoxicarbonilo, un grupo alqueniloxicarbonilo, un grupo alquiniloxicarbonilo, un grupo cicloalquiloxicarbonilo, un grupo cicloalqueniloxicarbonilo, un grupo cicloalquiniloxicarbonilo, un grupo ariloxicarbonilo, un grupo heterocicliloxicarbonilo, un grupo alcanoiloxi, un grupo alquenilcarboniloxi, un grupo alquinilcarboniloxi, un grupo cicloalquilcarboniloxi, un grupo cicloalquenilcarboniloxi, un grupo cicloalquinilcarboniloxi, un grupo arilcarboniloxi, un grupo heterociclilcarboniloxi, un grupo alquiltio, un grupo alqueniltio, un grupo alquiniltio, un grupo cicloalquiltio, un grupo cicloalqueniltio, un grupo cicloalquiniltio, un grupo ariltio, un grupo heterociciltio, un grupo amino, un grupo mono- o di-alquilamino, un grupo mono- o di-alcanoilamino, un grupo mono- o di-alcoxicarbonilamino, un grupo mono- o di-arilcarbonilamino, un grupo alquilsulfinilamino, un grupo alquilsulfonilamino, un grupo arilsulfinilamino, un grupo arilsulfonilamino, un grupo carbamoilo, un grupo mono- o di-alquilcarbamoilo, un grupo mono- o di-arilcarbamoilo, un grupo alquilsulfinilo, un grupo alquenilsulfinilo, un grupo alquinilsulfinilo, un grupo cicloalquilsulfinilo, un grupo cicloalquenilsulfinilo, un grupo cicloalquinilsulfinilo, un grupo arilsulfinilo, un grupo heterocicilsulfinilo, un grupo alquilsulfonilo, un grupo alquenilsulfonilo, un grupo alquinilsulfonilo, un grupo cicloalquilsulfonilo, un grupo cicloalquenilsulfonilo, un grupo cicloalquinilsulfonilo, un grupo arilsulfonilo, y un grupo heterocicilsulfonilo. Cada grupo, como se mencionó anteriormente, puede estar opcionalmente sustituido por estos sustituyentes.

Además, los términos tales como un grupo haloalquilo, un grupo haloalquilo inferior, un grupo haloalcoxi, un grupo haloalcoxi inferior, un grupo halofenilo, o un grupo haloheterociclilo se refieren a un grupo alquilo, un grupo alquilo inferior, un grupo alcoxi, un grupo alcoxi inferior, un grupo fenilo o un grupo heterociclilo (de aquí en adelante mencionado como un grupo alquilo, etc.) que se sustituye por uno o más átomos de halógeno, respectivamente. Los grupos preferidos son un grupo alquilo, etc. que son sustituidos por 1 a 7 átomos de halógeno, y los más preferidos son un grupo alquilo, etc. que son sustituidos por 1 a 5 átomos de halógeno. Del mismo modo, los términos tales como un grupo hidroxialquilo, un grupo hidroxialquilo inferior, un grupo hidroxialcoxi, un grupo hidroxialcoxi inferior y un

grupo hidroxifenilo se refieren a un grupo alquilo, etc., que son sustituidos por uno o más grupos hidroxilo. Los grupos preferidos son un grupo alquilo, etc., que son sustituidos por 1 a 4 grupos hidroxilo, y los más preferidos son un grupo alquilo, etc., que son sustituidos por 1 a 2 grupos hidroxilo. Además, los términos tales como un grupo alcoxialquilo, un grupo alcoxialquilo inferior, un grupo alcoxialquilo inferior, un grupo inferior de alcoxialquilo inferior, un grupo alcoxialcoxi, un grupo alcoxialcoxi inferior, un grupo alcoxialcoxi inferior, un grupo inferior de alcoxialcoxi inferior, un grupo alcoxifenilo y un grupo alcoxifenilo inferior se refieren a un grupo alquilo, etc., que son sustituidos por uno o más grupos alcoxi. Los grupos preferidos son un grupo alquilo, etc., que son sustituidos por 1 a 4 grupos alcoxi, y los más preferidos son un grupo alquilo, etc., que son sustituidos por 1 a 2 grupos alcoxi.

Los términos “**arilaquilo**” y “**arilalcoxi**” usados solos o como parte de otro grupo se refieren a grupos alquilo y grupos alcoxi como se describen anteriormente con un sustituyente arilo.

El término “**inferior**” usado en las definiciones de las fórmulas en la presente especificación se refiere a una cadena de carbono lineal o ramificada con 1 a 6 átomos de carbono, a menos que se defina de otra manera. Con mayor preferencia, se refiere a una cadena de carbono lineal o ramificada con 1 a 4 átomos de carbono.

Los ejemplos del anillo heterocíclico monocíclico insaturado opcionalmente sustituido de la presente invención incluyen un anillo heterocíclico monocíclico insaturado el cual puede estar opcionalmente sustituido por 1-5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de un átomo de halógeno, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo oxo, un grupo hidroxilo, un grupo mercapto, un grupo carboxilo, un grupo sulfo, un grupo alquilo, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquilidenometilo, un grupo cicloalquenilo, un grupo cicloalquinilo, un grupo arilo, un grupo heterociclilo, un grupo alcoxi, un grupo alqueniloxi, un grupo alquiniloxi, un grupo cicloalquiloxi, un grupo cicloalqueniloxi, un grupo cicloalquiniloxi, un grupo ariloxi, un grupo heterocicliloxi, un grupo alcanoilo, un grupo alquenilcarbonilo, un grupo alquinilcarbonilo, un grupo cicloalquilcarbonilo, un grupo cicloalquenilcarbonilo, un grupo cicloalquinilcarbonilo, un grupo arilcarbonilo, un grupo heterociclilcarbonilo, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo alqueniloxycarbonilo, un grupo alquiniloxycarbonilo, un grupo cicloalquiloxycarbonilo, un grupo cicloalqueniloxycarbonilo, un grupo cicloalquiniloxycarbonilo, un grupo ariloxycarbonilo, un grupo heterocicliloxycarbonilo, un grupo alcanoiloxi, un grupo alquenilcarboniloxi, un grupo alquinilcarboniloxi, un grupo cicloalquilcarboniloxi, un

000050

000051

grupo cicloalquiniltio, un grupo ariltio, un grupo heterocicliltio, un grupo amino, un grupo mono- o di-alquilamino, un grupo mono- o di- alcanoilo, un grupo mono- o di-alcoxicarbonilamino, un grupo mono- o di-arilcarbonilamino, un grupo alquilsulfinilamino, un grupo alquil- sulfonilamino, un grupo arilsulfinilamino, un grupo arilsulfonilamino, un grupo carbamoilo, un grupo mono- o di-alquilcarbamoilo, un grupo mono- o di-arilcarbamoilo, un grupo alquilsulfinilo, un grupo alquenilsulfinilo, un grupo alquinilsulfinilo, un grupo cicloalquilsulfinilo, un grupo ciclo- alquenilsulfinilo, un grupo cicloalquinilsulfinilo, un grupo arilsulfinilo, un grupo heterociclilsulfinilo, un grupo alquilsulfonilo, un grupo alquenilsulfonilo, un grupo alquinilsulfonilo, un grupo cicloalquilsulfonilo, un grupo ciclo-alquenilsulfonilo, un grupo cicloalquinilsulfonilo, un grupo arilsulfonilo, y un grupo heterociclilsulfonilo, en donde cada sustituyente puede estar sustituido opcionalmente, además, por estos sustituyentes.

Los ejemplos del anillo de benceno opcionalmente sustituido de la presente invención incluyen un anillo de benceno el cual puede estar opcionalmente sustituido por 1-5 sustituyentes seleccionado del grupo que consiste de un átomo de halógeno, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo mercapto, un grupo carboxilo, un grupo sulfo, un grupo alquilo, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquilidenometilo, un grupo cicloalquenilo, un grupo cicloalquinilo, un grupo arilo, un grupo heterociclilo, un grupo alcoxi, un grupo alqueniloxi, un grupo alquiniloxi, un grupo cicloalquiloxi, un grupo cicloalqueniloxi, un grupo cicloalquiniloxi, un grupo ariloxi, un grupo heterocicliloxi, un grupo alcanoilo, un grupo alquenilcarbonilo, un grupo alquinilcarbonilo, un grupo cicloalquilcarbonilo, un grupo cicloalquenilcarbonilo, un grupo cicloalquinilcarbonilo, un grupo arilcarbonilo, un grupo heterocicililcarbonilo, un grupo alcoxicarbonilo, un grupo alqueniloxicarbonilo, un grupo alquiniloxicarbonilo, un grupo cicloalquiloxicarbonilo, un grupo cicloalqueniloxicarbonilo, un grupo cicloalquiniloxicarbonilo, un grupo ariloxicarbonilo, un grupo heterocicililoxicarbonilo, un grupo alcanoiloxi, un grupo alquenilcarboniloxi, un grupo alquinilcarboniloxi, un grupo cicloalquilcarboniloxi, un grupo cicloalquenilcarboniloxi, un grupo cicloalquinilcarboniloxi, un grupo arilcarboniloxi, un grupo heterocicililcarboniloxi, un grupo alquiltio, un grupo alqueniltio, un grupo alquiniltio, un grupo cicloalquiltio, un grupo cicloalqueniltio, un grupo cicloalquiniltio, un grupo ariltio, un grupo heterocicliltio, un grupo amino, un grupo mono- o di-alquilamino, un grupo mono- o di-alcanoilamino, un grupo mono- o di-alcoxicarbonilamino, un grupo mono- o di-arilcarbonilamino, un grupo

000052

alquilsulfinilamino, un grupo alquilsulfonilamino, un grupo arilsulfinilamino, un grupo arilsulfonilamino, un grupo carbamoilo, un grupo mono- o di-alquilcarbamoilo, un grupo mono- o di-arilcarbamoilo, un grupo alquilsulfinilo, un grupo alquenilsulfinilo, un grupo alquinilsulfinilo, un grupo cicloalquilsulfinilo, un grupo cicloalquenilsulfinilo, un grupo cicloalquinilsulfinilo, un grupo arilsulfinilo, un grupo heterociclilsulfinilo, un grupo alquilsulfonilo, un grupo alquenilsulfonilo, un grupo alquinilsulfonilo, un grupo cicloalquilsulfonilo, un grupo cicloalquenilsulfonilo, un grupo cicloalquinilsulfonilo, un grupo arilsulfonilo, un grupo heterociclilsulfonilo, un grupo alquilenos, un grupo alquilenooxi, un grupo alquilenodioxo, y un grupo alquilenos en donde cada sustituyente puede estar sustituido opcionalmente, además, por estos sustituyentes. Adicionalmente, los ejemplos del anillo de benceno opcionalmente sustituido incluyen un anillo de benceno sustituido con un grupo alquilenos para formar un carbociclo anillado junto con los átomos de carbono a los que están unidos, y también incluyen un anillo de benceno sustituido con un grupo alquilenos para formar un carbociclo anillado, tal como un anillo de benceno fusionado junto con los átomos de carbono a los que están unidos.

Los ejemplos preferidos del anillo heterocíclico monocíclico insaturado opcionalmente sustituido incluyen un anillo heterocíclico monocíclico insaturado que puede estar opcionalmente sustituido con 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 alquenos, un grupo alquenos, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquilidenometilo, un grupo cicloalquenos, un grupo cicloalquilo, un grupo arilo, un grupo arilo, un grupo arilalcoxi, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo amino, un grupo mono o dialquilamino, un grupo alcanoilamino, un grupo alcovicarbonilamino, un grupo carboxilo, un grupo alcovicarbonilo, un grupo carbamoilo, un grupo mono o dialquilcarbamoilo, un grupo alcanoilo, un grupo alquilsulfonilamino, un grupo arilsulfonilamino, un grupo alquilsulfinilo, un grupo alquilsulfonilo, un grupo arilsulfonilo, un grupo heterociclilo y un grupo oxo.

Los ejemplos preferidos del anillo heterobícíclico fusionado insaturado opcionalmente sustituido incluyen un anillo heterobícíclico fusionado insaturado que puede estar opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes independientemente 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 cicloalquilidenometilo, 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 dialquilamino, un grupo alcanoilamino, un grupo
 5 alcoxycarbonilamino, un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo carbamoilo, un grupo mono o dialquilcarbamoilo, un grupo alcanilo, un grupo alquilsulfonilamino, un grupo arilsulfonilamino, un grupo alquilsulfinilo, un grupo alquilsulfonilo, un grupo arilsulfonilo, un grupo heterocíclico y un grupo oxo.

Los ejemplos preferidos del anillo de benceno opcionalmente sustituido
 10 incluyen un anillo de benceno que puede estar opcionalmente sustituido con 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
 15 cicloalquilidenometilo, 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 dialquilamino, un grupo alcanoilamino, un grupo alcoxycarbonilamino, un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo carbamoilo, un grupo mono o dialquilcarbamoilo, un grupo alcanilo, un grupo
 20 alquilsulfonilamino, un grupo arilsulfonilamino, un grupo alquilsulfinilo, un grupo alquilsulfonilo, un grupo arilsulfonilo, un grupo heterocíclico, un grupo alquilenilo, un grupo alquilenooxi, un grupo alquilenodioxi y un grupo alquilenilo.

Preferentemente, el anillo heterocíclico monocíclico insaturado opcionalmente sustituido es un anillo heterocíclico monocíclico insaturado el cual puede estar
 25 opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes, independientemente 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 cicloalquilidenometilo, un grupo alcoxi, un grupo alcanilo, un grupo alquiltio, un grupo alquilsulfonilo, un grupo alquilsulfinilo, un grupo amino, un
 30 grupo mono- o di-alquilamino, un grupo alcanoilamino, un grupo alcoxycarbonilamino, 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 heterocíclico, y un grupo oxo;

000054

El anillo heterobícíclico fundido insaturado opcionalmente sustituido es un anillo heterobícíclico fundido insaturado el cual 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 alqueno, un grupo alquino, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquilidenometilo, un grupo alcoxi, un grupo alquiltio, un grupo alquilsulfonilo, un grupo alquilsulfinilo, un grupo amino, un grupo mono- o di-alquilamino, un grupo alcanoilamino, un grupo alcóxicarbonilamino, un grupo sulfamoilo, un grupo mono- o di-alquil- sulfamoilo, un grupo carboxilo, un grupo alcóxicarbonilo, un grupo carbamoilo, un grupo mono- o di-alquilcarbamoilo, un grupo alcanoilo, un grupo alquilsulfonilamino, un grupo fenilo, un grupo fenoxi, un grupo fenilsulfonilamino, un grupo fenilsulfonilo, un grupo heterocíclico, y un grupo oxo; y

el anillo de benceno opcionalmente sustituido es un anillo de benceno el cual puede estar opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes, independientemente seleccionados 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 cicloalquilidenometilo, un grupo alcoxi, un grupo alcanoilo, un grupo alquiltio, un grupo alquilsulfonilo, un grupo alquilsulfinilo, un grupo amino, un grupo mono- o di-alquilamino, un grupo alcanoilamino, un grupo alcóxicarbonilamino, un grupo sulfamoilo, un grupo mono- o di-alquilsulfamoilo, un grupo carboxilo, un grupo alcóxicarbonilo, 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 heterocíclico, un grupo alquileo, y un grupo alquilenilo;

en donde cada uno de los sustituyentes mencionados anteriormente en el anillo heterocíclico monocíclico insaturado, el anillo heterobícíclico fundido insaturado y el anillo de benceno puede estar sustituido adicionalmente por 1-3 sustituyentes, independientemente seleccionados 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 alquiltio, un grupo alquilsulfonilo, un grupo mono- o di-alquilamino, un grupo carboxilo, un grupo alcóxicarbonilo, un grupo fenilo, un grupo alquilenooxi, un grupo alquilenodioxo, un grupo oxo, un grupo carbamoilo, y un grupo mono- o di-alquilcarbamoilo.

Preferentemente, el anillo heterocíclico monocíclico insaturado opcionalmente sustituido es un anillo heterocíclico monocíclico insaturado que

000055

puede ser opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo, un grupo alcoxi, un grupo alcanilo, un grupo mono o dialquilamino, un grupo alcanilamino, un grupo alcóxicarbonilamino, un grupo

5 carboxilo, un grupo alcóxicarbonilo, un grupo carbamilo, un grupo mono o dialquilcarbamilo, un grupo fenilo, un grupo heterociclilo, y un grupo oxo;

el anillo heterobícíclico fusionado insaturado opcionalmente insaturado es un anillo heterobícíclico fusionado insaturado que puede ser, opcionalmente, sustituido por 1-3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo

10 que consiste de un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo, un grupo alcoxi, un grupo alcanilo, un grupo mono o di-alquil-amino, un grupo alcanilamino, un grupo alcóxicarbonilamino, un grupo carboxi, un grupo alcóxicarbonilo, un grupo carbamilo, un grupo mono o di-alquilcarbamilo, un grupo fenilo, un grupo heterociclilo, y un grupo oxo; y

15 y el anillo de benceno opcionalmente sustituido es un anillo de benceno que puede ser opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes, independientemente seleccionados del grupo que consiste de un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo, un grupo alcoxi, un grupo alcanilo, un grupo mono o dialquilamino, un grupo alcanilamino, un grupo alcóxicarbonilamino, un grupo carboxilo, un grupo

20 alcóxicarbonilo, un grupo carbamilo, un grupo mono o dialquilcarbamilo, un grupo fenilo, un grupo heterociclilo, un grupo alquilenilo, y un grupo alquilenilo;

en donde cada uno de los sustituyentes mencionados anteriormente en el anillo heterocíclico monocíclico insaturado, el anillo heterobícíclico fundido insaturado y el anillo de benceno pueden estar sustituidos adicionalmente con 1-3 sustituyentes

25 independientemente seleccionados 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 dialquilamino, un grupo carboxilo, un grupo hidroxilo, un grupo fenilo, un grupo alquilenodioxo, un grupo alquilenooxi, un grupo alcóxicarbonilo, un grupo carbamilo, y un grupo mono o dialquilcarbamilo.

30 En una modalidad preferida de la presente invención, en el compuesto de la Fórmula (I),

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

35 un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo alquilo, un grupo alquilenilo, un grupo

000056

alquinilo, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquilidenometilo, un grupo alcoxi, un grupo alcanilo, un grupo alquiltio, un grupo alquilsulfonilo, un grupo alquilsulfinilo, 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 alquilsufonilamino, 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 heterobicíclico fundido insaturado, o un anillo de benceno, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes, independientemente 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 cicloalquilidenometilo, un grupo alcoxi, un grupo alcanilo, un grupo alquiltio, un grupo alquilsulfonilo, un grupo alquilsulfinilo, 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 alquilsufonilamino, un grupo fenilo, un grupo fenoxi, un grupo fenilsulfonilamino, un grupo fenilsulfonilo, un grupo heterociclilo, un grupo alquilenilo, y un grupo alquenilenilo;

(2) el anillo A es un anillo de benceno el cual puede estar opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes, independientemente 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 cicloalquilidenometilo, un grupo alcoxi, un grupo alcanilo, un grupo alquiltio, un grupo alquilsulfonilo, un grupo alquilsulfinilo, un grupo amino, un grupo mono- o di-alquilamino, un grupo alcanilamino, 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 alquilsufonilamino, un grupo fenilo, un grupo fenoxi, un grupo fenilsulfonilamino, un grupo fenilsulfonilo, un grupo heterociclilo, un grupo alquilenilo, y un grupo alquenilenilo, y

el anillo B es un anillo heterocíclico monocíclico insaturado o un anillo heterobicíclico fundido insaturado, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes, independientemente 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

000057

alquinilo, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquilidenometilo, un grupo alcoxi, un grupo alcanilo, un grupo alquiltio, un grupo alquilsulfonilo, un grupo alquilsulfinilo, 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 alquilsufonilamino, un grupo fenilo, un grupo fenoxi, un grupo fenilsulfonilamino, un grupo fenilsulfonilo, un grupo heterociclilo, un grupo alquilenos y un grupo oxo; o

(3) el anillo A es un anillo heterobíciclico fundido insaturado el cual puede estar opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes, independientemente seleccionados 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 alquinilo, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquilidenometilo, un grupo alcoxi, un grupo alcanilo, un grupo alquiltio, un grupo alquilsulfonilo, un grupo alquilsulfinilo, 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 alquilsufonilamino, 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 heterobíciclico fundido insaturado, o un anillo de benceno, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes, independientemente seleccionados 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 alquinilo, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquilidenometilo, un grupo alcoxi, un grupo alcanilo, un grupo alquiltio, un grupo alquilsulfonilo, un grupo alquilsulfinilo, 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 alquilsufonilamino, un grupo fenilo, un grupo fenoxi, un grupo fenilsulfonilamino, un grupo fenilsulfonilo, un grupo heterociclilo, un grupo alquilenos y un grupo oxo;

en donde cada uno de los sustituyentes mencionado anteriormente en el anillo A y el anillo B pueden estar sustituidos adicionalmente con 1-3 sustituyentes independientemente seleccionados 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 dialquilamino, un grupo carboxilo, un

grupo hidroxilo, un grupo fenilo, un grupo alquilendioxi, un grupo alquilenoxi, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo carbamoilo, y un grupo mono o dialquilcarbamoilo.

En otra modalidad preferida de la presente invención, en el compuesto de la Fórmula (I), el anillo A y el anillo B son

- 5 (1) el anillo A es un anillo heterocíclico monocíclico insaturado el cual 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 el cual 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 el cual 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 el cual puede estar sustituido con un átomo de halógeno, 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 el cual puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de un átomo de halógeno, grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, o un grupo mono- o di-alquilamino inferior; o (c) un anillo heterobicíclico fundido insaturado el cual puede estar opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado de un átomo de halógeno, 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 el cual puede estar opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, 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 el cual puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de un

átomo de halógeno, 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 el cual puede estar opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo halo-
 5 alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo fenilo, o un grupo alquenileno inferior, y el anillo B es (a) un anillo heterocíclico monocíclico insaturado el cual puede estar opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno; un grupo ciano; un grupo alquilo inferior; un grupo halo-alquilo inferior; un grupo fenil-
 10 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
 15 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; (b) un anillo heterobicíclico fundido insaturado el cual puede estar opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado de un átomo de
 20 halógeno, 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 el cual puede estar
 opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, grupo ciano, un grupo
 alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, o un grupo
 25 mono- o di-alquilamino inferior; y un grupo heterociclilo el cual puede estar
 opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de un átomo de halógeno,
 grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un grupo
 alcoxi inferior, o un grupo mono- o di-alquilamino inferior; o

(3) el anillo A es un anillo heterobicíclico fundido insaturado el cual 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
 30 anillo B es (a) un anillo de benceno el cual puede estar opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado de un átomo de halógeno, 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 el cual puede estar opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, grupo
 35 ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un grupo alcoxi

000060

inferior, o un grupo mono- o di-alquilamino inferior; y un grupo heterociclilo el cual puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de un átomo de halógeno, 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

5 heterocíclico monocíclico insaturado el cual 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-

10 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; o (c) un anillo heterobicíclico fundido insaturado el cual puede estar opcionalmente sustituido

15 por un grupo seleccionado de un átomo de halógeno, 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 el cual puede estar opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un grupo alcoxi

20 inferior, o un grupo mono- o di-alquilamino inferior; y un grupo heterociclilo el cual puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de un átomo de halógeno, grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, o un grupo mono- o di-alquilamino inferior.

En otra modalidad preferida, en el compuesto de la Fórmula (I), Y es $-\text{CH}_2-$, y

25 está enlazado en la posición 3 del anillo A, con respecto a X en la posición 1; el anillo A es un anillo de benceno que está sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un átomo de halógeno, un grupo alcoxi inferior, un grupo fenilo, y un grupo alquenileno inferior, y el anillo B es un anillo heterocíclico monocíclico insaturado o un anillo

30 heterobicíclico fusionado insaturado, cada uno de los cuales puede ser sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un grupo alquilfenilo inferior, un átomo de halógeno, un grupo alcoxi inferior, un grupo halo-alcoxi inferior, un grupo fenilo, un grupo halofenilo, un grupo cianofenilo, un grupo alquilfenilo inferior, un grupo halo-

35 alquilfenilo inferior, un grupo alcoxifenilo inferior, un grupo halo-alcoxifenilo inferior, un

000061

grupo alquilendioxfenilo inferior, un grupo alquilenoxi fenilo inferior, un grupo mono o dialquilaminofenilo inferior, un grupo carbamoil fenilo, un grupo mono o di-alquilcarbamoilfenilo inferior, un grupo heterociclilo, un grupo haloheterociclilo, un grupo cianoheterociclilo, un grupo alquilheterociclilo inferior, un grupo alcoxiheterociclilo inferior, un grupo mono o di-alquilaminoheterociclilo inferior, un grupo carbamoilheterociclilo, y un grupo mono o di-alquilcarbamoilo inferior.

En otra modalidad más preferida, en el compuesto de la Fórmula (I), Y es $-CH_2-$, y está enlazado en la posición 3 del anillo A, con respecto a X en la posición 1; el anillo A es un anillo heterocíclico monocíclico insaturado que puede ser sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de un grupo alquilo inferior, un átomo de halógeno, un grupo alcoxi inferior, y un grupo oxo, y el anillo B es un anillo de benceno que puede ser sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un átomo de halógeno, un grupo alcoxi inferior, un grupo halo-alcoxi inferior, un grupo fenilo, un grupo halofenilo, un grupo cianofenilo, un grupo alquilfenilo inferior, un grupo halo-alquilfenilo inferior, un grupo alcoxifenilo inferior, un grupo heterocíclico, un grupo haloheterocíclico, un grupo cianoheterociclilo, un grupo alquilheterociclilo inferior, y un grupo alcoxiheterociclilo inferior.

Adicionalmente, en otra modalidad preferida, en el compuesto de la Fórmula (I), Y es $-CH_2-$, y está enlazado en la posición 3 del anillo A, con respecto a X en la posición 1; el anillo A es un anillo heterocíclico monocíclico insaturado que puede ser sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de un grupo alquilo inferior, un átomo de halógeno, un grupo alcoxi inferior, y un grupo oxo, y el anillo B es un anillo heterocíclico monocíclico insaturado o un anillo heterobíclico fusionado insaturado, cada uno de los cuales puede ser sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un átomo de halógeno, un grupo alcoxi inferior, un grupo halo-alcoxi inferior, un grupo fenilo, un grupo halofenilo, un grupo cianofenilo, un grupo alquilfenilo inferior, un grupo halo-alquilfenilo inferior, un grupo alcoxifenilo inferior, un grupo halo-alcoxifenilo inferior, un grupo heterocíclico, un grupo haloheterociclilo, un grupo cianoheterociclilo, un grupo alquilheterociclilo inferior, y un grupo alcoxiheterociclilo inferior. En una modalidad preferida adicional de la presente invención, X es un átomo de carbono y Y es $-CH_2-$.

Adicionalmente, en otra modalidad preferida, en el compuesto de la Fórmula (I), el anillo A y el anillo B son

000062

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

el anillo B es un anillo heterocíclico monocíclico insaturado o un anillo heterobicíclico fundido insaturado, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes, independientemente seleccionados 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 grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo halo-alcoxi inferior o un grupo carbamoilo; y un grupo oxo,

(2) el anillo A es un anillo de heterocíclico monocíclico insaturado que puede estar opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo alcoxi inferior, un grupo alcoxi inferior opcionalmente sustituido con 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 el cual puede estar opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes independientemente seleccionados 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; un grupo alquileno inferior,

(3) el anillo A es un anillo de heterocíclico monocíclico insaturado que puede estar opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno o un grupo alcoxi inferior, un grupo alcoxi inferior opcionalmente sustituido con 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 heterobicíclico fundido insaturado, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes, independientemente seleccionados 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 de heterobicíclico fusionado insaturado que puede estar opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo alcoxi inferior, un grupo alcoxi inferior opcionalmente sustituido con 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 el cual puede estar opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes, independientemente seleccionados 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 alquileo inferior, o

(5) el anillo A es un anillo de heterocíclico monocíclico insaturado que puede estar opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo alcoxi inferior, un grupo alcoxi inferior opcionalmente sustituido con 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 heterobíclico fundido insaturado, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes, independientemente seleccionados 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.

En otra modalidad preferida, en el compuesto de la Fórmula (I), Y está enlazado en la posición 3 del anillo A, con respecto a X en la posición 1, el anillo A es un anillo de benceno el cual 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 heterobíclico fundido insaturado el cual puede estar opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes, independientemente seleccionados 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.

000065

En otra modalidad más preferida, en el compuesto de la Fórmula (I), Y está enlazado en la posición 3 del anillo A, con respecto a X en la posición 1, el anillo A es un anillo heterocíclico monocíclico insaturado el cual 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 el cual 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 alquileo inferior.

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

En una modalidad preferida adicional, en el compuesto de la Fórmula (I), el anillo A es un anillo de benceno el cual 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 siguiente grupo: 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

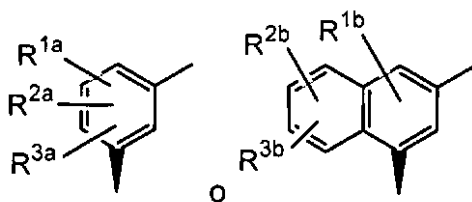
000066

grupo alquifenilo inferior, un grupo alcoxifenilo inferior, un grupo tienilo, un grupo halotienilo, un grupo piridilo, un grupo halopiridilo, y un grupo tiazolilo.

En aun otra modalidad preferida, en el compuesto de la Fórmula (I), Y es -CH₂-, el anillo A es un anillo heterocíclico monocíclico insaturado o un anillo heterobicíclico fundido 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 siguiente grupo: un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior, y un grupo oxo, y el anillo B es un anillo de benceno el cual puede estar opcionalmente sustituido por un sustituyente seleccionado del siguiente grupo: un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, y un grupo halo-alcoxi inferior.

En una modalidad preferida adicional, en el compuesto de la Fórmula (I), el anillo A es un anillo de benceno sustituido por un átomo de halógeno o un grupo alquilo inferior, y el anillo B es un grupo tienilo sustituido por un grupo fenilo o un grupo heterocíclico en el que dicho grupo fenilo y grupo heterocíclico son sustituidos por 1-3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, y un grupo haloalcoxi inferior.

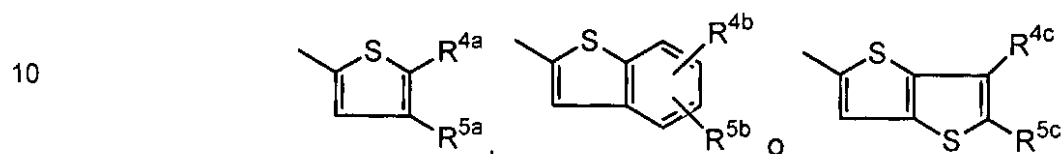
Adicionalmente, en otro aspecto de la presente invención, los ejemplos preferidos del compuesto de la Fórmula (I) incluyen un compuesto en donde el anillo A es



en donde 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 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 cicloalquilidenometilo, un

000067

grupo cicloalquenilo, un grupo cicloalquiloxi, un grupo fenilo, un grupo fenilalcoxi, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo amino, un grupo mono o dialquilamino, un grupo alcanoilamino, un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo carbamoilo, un grupo mono o dialquilcarbamoilo, 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 alquenilo; un grupo alquinilo; un grupo cicloalquilo; un grupo cicloalquilidenometilo; un grupo cicloalquenilo; un grupo cicloalquiloxi; un grupo feniloxi; 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 alcoxycarbonilo; 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 alquilenodioxo, un grupo alquilenooxi, 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 el uno al otro en sus terminales para formar un grupo alquileo; 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 alquenilo; un grupo alquinilo; un grupo cicloalquilo; un grupo cicloalquilidenometilo; un grupo cicloalquenilo; un grupo cicloalquiloxi; un grupo feniloxi; 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
 5 alcoxycarbonilo; 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
 10 metilenodioxo, un grupo etilenooxi, 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.

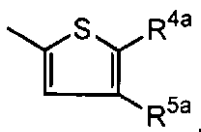
Lo que más se prefiere es un compuesto de la Fórmula (I), en donde R^{1a} , R^{2a} , R^{3a} , R^{1b} , R^{2b} , y R^{3b} son cada uno independientemente un átomo de
 15 hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, o un grupo fenilo;

R^{4a} y R^{5a} 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
 20 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 metilenodioxo, un grupo etilenooxi, 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
 25 ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo carbamoilo, o un grupo mono- o di-alquilcarbamoilo inferior, o R^{4a} y R^{5a} están unidos el uno al otro en sus terminales para formar un grupo alquilenio inferior; y

R^{4b} , R^{5b} , R^{4c} y R^{5c} son independientemente cada uno un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo
 30 inferior, un grupo alcoxi inferior o un grupo haloalcoxi inferior.

Se prefiere más aún un compuesto de la Fórmula (I) en el cual el anillo B es un anillo de la siguiente estructura

35



000069

en donde R^{4a} 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 metilenodioxi, un grupo etilenooxi, 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

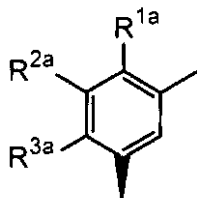
10 R^{5a} es un átomo de hidrógeno, o

R^{4a} y R^{5a} están unidos el uno al otro en sus terminales para formar un grupo alquileo inferior.

Adicionalmente, se prefiere un compuesto de la Fórmula (I), en el cual el anillo A es

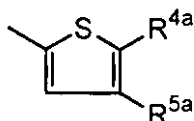
15

000070



5

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



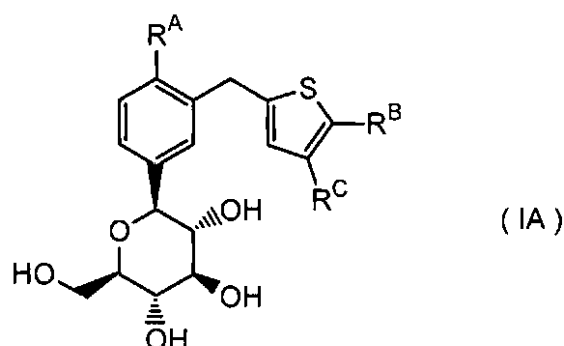
10

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 $-\text{CH}_2-$.

En una modalidad preferida adicional, en el compuesto de la Fórmula (I), R^{4a} 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.

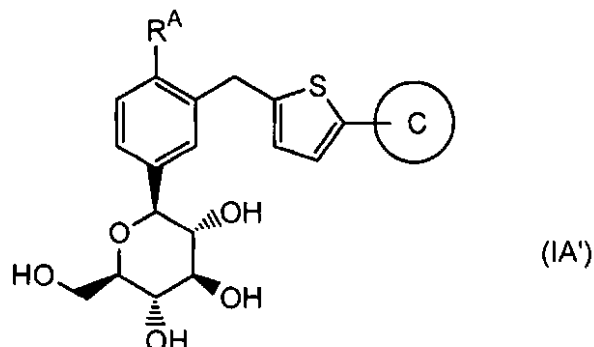
En otra modalidad, un compuesto preferido de la Fórmula (I) se puede representar por la siguiente Fórmula (IA):

000071



en donde R^A es un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior o un grupo alcoxi inferior; R^B 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 metilenodioxo, un grupo etilenooxi, 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^C es un átomo de hidrógeno; o R^B y R^C tomados juntos son un anillo de benceno fundido el cual 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.

En una modalidad preferida, en el compuesto de la Fórmula (I), R^A es un átomo de halógeno o un grupo alquilo inferior, R^C es un átomo de hidrógeno, y R^B 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 metilenodioxo, un grupo etilenooxi, 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 se representa en la siguiente Fórmula (IA'):



000072

5

en donde R^A 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 metilenodioxo, un grupo etilenodioxo, 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.

En una modalidad preferida adicional, en el compuesto de la Fórmula (I), 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.

Entre ellos, se prefiere un compuesto de la Fórmula (I), en el cual 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.

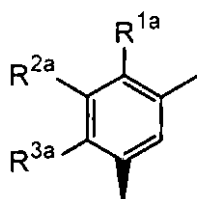
Un grupo heterociclilo preferido incluye un grupo heterociclilo de 5 o 6 miembros que tiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de forma independiente del grupo que consiste de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno, y un átomo de azufre, o un grupo heterociclilo de 9 o 10 miembros que contenga 1 a

000073

4 heteroátomos seleccionados de forma independiente del grupo que consiste de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno, y un átomo de azufre. Específicamente, se prefiere 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.

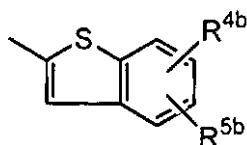
En una modalidad preferida adicional, en el compuesto de la Fórmula (I), el anillo C es un grupo fenilo sustituido por un átomo de halógeno o un grupo ciano, o un grupo piridilo sustituido por un átomo de halógeno.

En otra modalidad se prefiere un compuesto de la Fórmula (I), en el cual el anillo A es



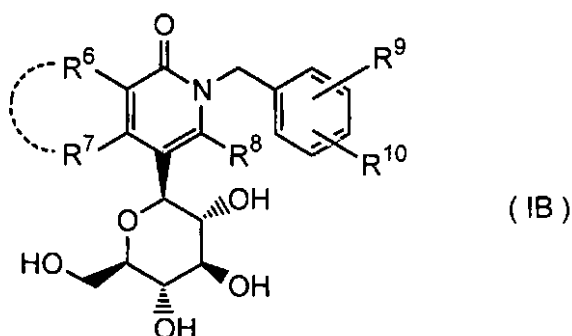
en donde R^{1a} es un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior, o un grupo alcoxi inferior, y R^{2a} y R^{3a} son átomos de hidrógeno; y el anillo B es

000074



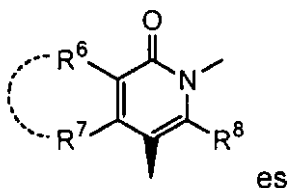
en donde R^{4b} y R^{5b} son independientemente cada uno un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo alcoxi inferior o un grupo haloalcoxi inferior.

En otro aspecto de la presente invención, los ejemplos preferidos del compuesto de la Fórmula (I) incluyen un compuesto representado por la siguiente Fórmula (IB):

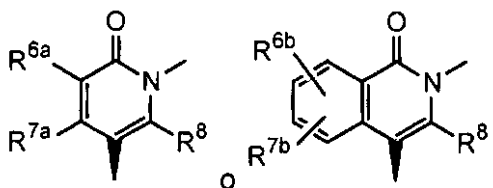


en donde R^8 , R^9 y R^{10} son, independientemente, un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi, un grupo alquilo, un grupo haloalquilo, un grupo haloalcoxi, un grupo hidroxialquilo, un grupo alcoxialquilo, un grupo alcoxialcoxi, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquilidenometilo, 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 dialquilamino, un grupo alquilcarbonilamino, un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo carbamoilo, un grupo mono o dialquilcarbamoilo, un grupo alcanilo, un grupo alquilsulfonilamino, un grupo arilsulfonilamino, un grupo alquilsulfinilo, un grupo alquilsulfonilo, o un grupo arilsulfonilo; y un grupo representado por:

es



000075

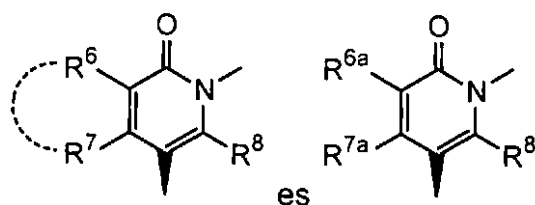


5

en donde R^{6a} y R^{7a} son independientemente cada uno 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 cicloalquilidenometilo, 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 dialquilamino, un grupo alquilcarbonilamino, un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo carbamoilo, un grupo mono o dialquilcarbamoilo, un grupo alcanoilo, un grupo alquilsulfonilamino, un grupo arilsulfonilamino, un grupo alquilsulfinilo, un grupo alquilsulfonilo, o un grupo arilsulfonilo y R^{6b} y R^{7b} son independientemente cada uno un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo, a grupo haloalquilo o un grupo alcoxi.

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

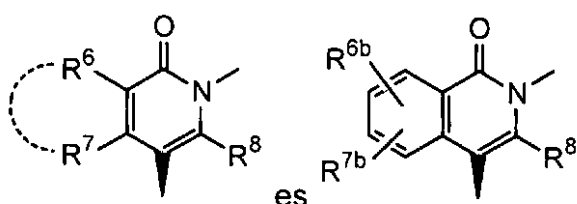
000076



5

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

10



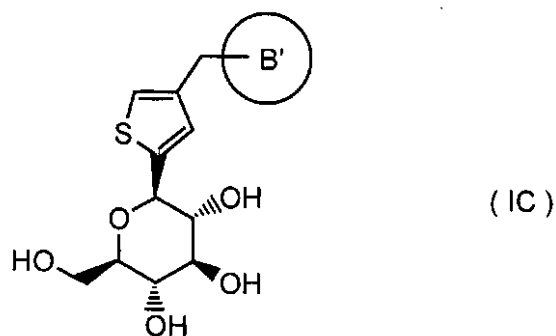
15

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

20

En otro aspecto, algunos ejemplos preferidos del compuesto de la Fórmula (I) incluyen un compuesto representado por la siguiente Fórmula (IC):

25



30

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

Los ejemplos de anillo B' preferidos incluyen un anillo de benceno y un anillo heterocíclico, ambos pueden tener un(unos) sustituyente(s) seleccionado(s)

35

000077

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 alcanoilo inferior; un grupo mono- o di-alquilamino inferior; un grupo alcoxycarbonilo inferior; un grupo carbamoilo; un grupo mono- o di-alquilcarbamoilo inferior; un grupo fenilo opcionalmente sustituido por un sustituyente(s) seleccionado(s) 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 alcanoilo inferior, un grupo mono- o di-alquilamino inferior, un grupo alcoxycarbonilo inferior, un grupo carbamoilo, o un grupo mono- o di-alquilcarbamoilo inferior; un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido por un sustituyente(s) seleccionado(s) 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 alcanoilo inferior, un grupo mono- o di-alquilamino inferior, un grupo alcoxycarbonilo inferior, un grupo carbamoilo, o un grupo mono- o di-alquilcarbamoilo inferior; un grupo alquileo; y un grupo oxo.

Los ejemplos del anillo B' más preferidos 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.

Los compuestos preferidos de la Fórmula (I) pueden seleccionarse del grupo que consiste de:

- 1-(β -D-glucopiranosil)-4-cloro-3-(6-etilbenzo[b]tiofen-2-ilmetil)benceno;
- 1-(β -D-glucopiranosil)-4-cloro-3-[5-(5-tiazolilo)-2-tienilmetil]benceno;
- 1-(β -D-glucopiranosil)-4-cloro-3-(5-fenilo-2-tienilo-metil)benceno;
- 1-(β -D-glucopiranosil)-4-metil-3-[5-(4-fluorofenil)-2-tienilmetil]benceno;
- 1-(β -D-glucopiranosil)-4-cloro-3-[5-(2-pirimidinilo)-2-tienilmetil]benceno;

- 1-(β -D-glucopiranosil)-4-metil-3-[5-(2-pirimidinilo)-2-tienilmetil]benceno;
 1-(β -D-glucopiranosil)-4-cloro-3-[5-(3-cianofenil)-2-tienilmetil]benceno;
 1-(β -D-glucopiranosil)-4-cloro-3-[5-(4-cianofenil)-2-tienilmetil]benceno;
 1-(β -D-glucopiranosil)-4-metil-3-[5-(6-fluoro-2-piridil)-2-tienilmetil]benceno;
 5 1-(β -D-glucopiranosil)-4-cloro-3-[5-(6-fluoro-2-piridil)-2-tienilmetil]benceno;
 1-(β -D-glucopiranosil)-4-metil-3-[5-(3-difluorometil-fenil)-2-tienilmetil]benceno;
 1-(β -D-glucopiranosil)-4-metil-3-[5-(3-cianofenil)-2-tienilmetil]benceno;
 1-(β -D-glucopiranosil)-4-metil-3-[5-(4-cianofenil)-2-tienilmetil]benceno;
 1-(β -D-glucopiranosil)-4-cloro-3-[5-(6-fluoro-3-piridil)-2-tienilmetil]benceno;
 10 1-(β -D-glucopiranosil)-4-fluoro-3-(5-(3-cianofenil)-2-tienilmetil)benceno;
 o una sal farmacéuticamente aceptable de este; y un profármaco de este.
- Los compuestos particularmente preferidos de la Fórmula (I) incluyen:
- 1-(β -D-glucopiranosil)-4-metil-3-[5-(3-ciano-fenilo)-2-tienilmetil]benceno, o
 una sal farmacéuticamente aceptable de este, o un profármaco de este;
 15 1-(β -D-glucopiranosil)-4-metil-3-[5-(4-ciano-fenilo)-2-tienilmetil]benceno, o
 una sal farmacéuticamente aceptable de este, o un profármaco de este;
 1-(β -D-glucopiranosil)-4-metil-3-[5-(4-fluoro-fenilo)-2-tienilmetil]benceno,
 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o un profármaco de este;
 1-(β -D-glucopiranosil)-4-cloro-3-[5-(3-ciano-fenilo)-2-tienilmetil]benceno,
 20 una sal farmacéuticamente aceptable de este, o un profármaco de este;
 1-(β -D-glucopiranosil)-4-metil-3-[5-(6-fluoro-2-piridil)-2-tienilmetil]benceno, o
 una sal farmacéuticamente aceptable de este, o un profármaco de este;
 1-(β -D-glucopiranosil)-4-cloro-3-[5-(6-fluoro-2-piridil)-2-tienilmetil]benceno, o
 una sal farmacéuticamente aceptable de este, o un profármaco de este;
 25 1-(β -D-glucopiranosil)-4-cloro-3-[5-(6-fluoro-3-piridil)-2-tienilmetil]benceno,
 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o un profármaco de este; y
 1-(β -D-glucopiranosil)-4-fluoro-3-(5-(3-cianofenil)-2-tienilmetil)benceno, o
 una sal farmacéuticamente aceptable de este, o un profármaco de este.

- 30 La sal farmacéuticamente aceptable de los compuestos de la Fórmula (I) incluye, por ejemplo, una sal con un metal alcalino tal como litio, sodio, potasio, etc.; una sal con un metal alcalinotérreo tal como calcio, magnesio, etc.; una sal con cinc o aluminio; una sal con una base orgánica tal como amonio, colina, dietanolamina, lisina, etilenodiamina, t-butilamina, t-octilamina, tris(hidroximetil)aminometano, N-metil
 35 glucosamina, trietanolamina y dehidroabietilamina; una sal con un ácido inorgánico

tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, etc.; o una sal con un ácido orgánico tal 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 bencenosulfónico, etc.; o una sal con un ácido aminoácido tal como ácido aspártico, ácido glutámico, etc.

El término “**profármaco**” se refiere a un éster o carbonato que se forma por la reacción de uno o más grupos hidroxilo del compuesto de la 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 también incluye un éster o amida que se forma, de manera similar, por reacción de uno o más grupos hidroxilo del compuesto de la Fórmula I con un α -aminoácido o un β -aminoácido, etc. por medio del uso de un agente de condensación por un método convencional.

Los compuestos de la Fórmula (I) incluyen, además, una mezcla de estereoisómeros, o cada isómero puro o sustancialmente puro. Por ejemplo, el compuesto presente puede tener opcionalmente uno o más centros asimétricos en un átomo de carbono que contenga cualquiera de los sustituyentes. Por lo tanto, los compuestos de la Fórmula (I) pueden existir en forma de enantiómero o diastereómero o una mezcla de estos. Cuando los compuestos de la 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 la Fórmula (I) contienen un enlace insaturado tal como carbonilo, entonces el presente compuesto puede existir en forma de un tautómero, y el presente compuesto incluye, además, estos isómeros o una mezcla de estos. El compuesto inicial en la forma de una mezcla racémica, enantiómero o diastereómero se puede usar en los procesos para la preparación del presente compuesto. Cuando el presente compuesto se obtiene en la forma de un diastereómero o enantiómero, se pueden separar mediante un método convencional tal como cromatografía o cristalización fraccionada.

Además, los compuestos de la Fórmula (I) incluyen una sal intramolecular, hidrato, solvato o polimorfismo de estos.

Los métodos de la presente invención se dirigen al tratamiento y o prevención (incluso retrasar el progreso o la aparición de) de los “trastornos relacionados con la glucosa”. Como se usa en la presente descripción, el término

000080

“**trastorno relacionado con la glucosa**” se definirá como cualquier trastorno que se caracteriza por, o se desarrolla, como consecuencia de niveles de glucosa elevados. Los trastornos relacionados con la glucosa incluirán diabetes mellitus, retinopatía diabética, neuropatía diabética, nefropatía diabética, cicatrización retardada de heridas, resistencia a la insulina, hiperglicemia, hiperinsulinemia, niveles elevados de ácidos grasos en la sangre, niveles elevados de glucosa en la sangre, hiperlipidemia, obesidad, hipertrigliceridemia, síndrome X, complicaciones diabéticas, arterosclerosis o hipertensión. Particularmente, el “trastorno relacionado con la glucosa” es diabetes mellitus (tipo 1 y diabetes mellitus tipo 2, etc.), complicaciones diabéticas (tales como retinopatía diabética, neuropatía diabética, nefropatía diabética), obesidad, o hiperglicemia postprandial.

En una modalidad 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, cicatrización retardada de heridas, resistencia a la insulina, hiperglicemia, hiperinsulinemia, niveles elevados de ácidos grasos en la sangre, hiperlipidemia, obesidad, hiperlipidemia, síndrome X, complicaciones diabéticas, arterosclerosis e hipertensión.

En otra modalidad 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 hiperglicemia postprandial. En otra modalidad 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 cicatrización retardada de heridas. En otra modalidad de la presente invención, el trastorno relacionado con la glucosas se selecciona del grupo que consiste de pobre control glucémico, diabetes mellitus tipo 2, síndrome X, diabetes gestacional, resistencia a la insulina, hiperglicemia. En otra modalidad de la presente invención, el trastorno relacionado con la glucosa es diabetes mellitus tipo 2.

En otra modalidad, el trastorno relacionado con la glucosa se selecciona del grupo que consiste de nivel de glucosa elevado, pre-diabetes, tolerancia oral a la glucosa alterada, pobre control glucémico, diabetes mellitus tipo 2, síndrome X (también conocido como síndrome metabólico), diabetes gestacional, resistencia a la insulina, e hiperglicemia.

000081

El tratamiento de los trastornos relacionados con la glucosa puede comprender la reducción de 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 un paciente que padece de tolerancia oral a la glucosa alterada o tiene niveles de glucosa elevados de desarrollar diabetes mellitus tipo 2).

Como se usa en la presente descripción, los términos “**síndrome X**”, “**síndrome metabólico**” y “**síndrome metabólico X**” se referirán a 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 acompañarse 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 descripción, se refiere a un animal, preferentemente, un mamífero, más preferentemente, un humano, que ha sido objeto de tratamiento, observación o experimento.

Como se usa en la presente descripción, el término “**composición**” pretende incluir un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que se origina, directa o indirectamente, de combinaciones de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

Como se usa en la presente descripción, a menos que se indique de cualquier otra forma, los términos “**tratar**”, “**tratamiento**” y similares, incluyen el manejo y cuidado de un sujeto o paciente (preferentemente, mamífero, con mayor preferencia, 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 descripción, a menos que se indique de cualquier otra forma, el término “**prevención**” incluye (a) reducir la frecuencia de uno o más síntomas; (b) reducir la gravedad de uno o más síntomas; (c) retrasar o evitar el desarrollo de síntomas adicionales; y/o (d) retrasar o evitar el desarrollo del trastorno o afección.

Una persona con conocimiento en la materia reconocerá que donde la presente invención se dirige a métodos de prevención, un sujeto que necesite de estos (es decir, un sujeto que necesite prevención) incluye cualquier sujeto o

paciente (preferentemente, un mamífero, con mayor preferencia, un humano) que ha sufrido o mostrado por lo menos un síntoma del trastorno, enfermedad o afección que se quiere prevenir. Además, un sujeto que necesite de este puede, además, se un sujeto (preferentemente, un mamífero, con mayor preferencia, un humano) que no ha mostrado ningún síntoma del trastorno, enfermedad o afección que se desea prevenir, pero a quien el médico, especialista clínico o algún otro profesional médico ha considerado que está en riesgo de desarrollar el trastorno, enfermedad o afección. Por ejemplo, el sujeto puede considerarse en riesgo de desarrollar un trastorno, enfermedad o afección (y, por lo tanto, tener necesidad de tratamiento de prevención o preventivo) como consecuencia del historial médico del sujeto, que incluye, pero no se limita a, historial familiar, predisposición, trastornos o afecciones coexistentes (co-mórbidos), exámenes genéticos, y similares.

El término “**cantidad terapéuticamente efectiva**”, como se usa en la presente descripción, significa la cantidad del compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o medicinal en un sistema de tejidos, animal o humano que es buscado por el investigador, veterinario, médico u otro clínico, que incluye aliviar los síntomas de la enfermedad o trastorno que se trata.

En donde la presente invención se dirige a una coterapia o terapia de combinación, que comprende la administración de (a) metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta y (b) un compuesto de la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este, la “**cantidad terapéuticamente efectiva**” se refiera a la cantidad de la combinación de agentes tomados juntos de manera que el efecto combinado provoque la respuesta biológica o medicinal deseada. Por ejemplo, la cantidad terapéuticamente efectiva de coterapia que comprende la administración de (a) metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta y (b) un compuesto de la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este, sería la cantidad de (a) la metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta y (b) el compuesto de la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este que cuando se toman juntos o secuencialmente tienen un efecto combinado que es terapéuticamente efectivo. Además, una persona con experiencia en la materia reconocerá que en el caso de coterapia con una cantidad terapéuticamente efectiva, como en el ejemplo anterior, la cantidad de (a) metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta y/o la

cantidad de (b) compuesto de la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este individualmente puede o no ser terapéuticamente efectiva.

Una persona con experiencia en la materia reconocerá además que el término “**cantidad terapéuticamente efectiva**” de coterapia que comprende la
 5 administración de (a) gliburida, y (b) un compuesto de la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se refiere a la cantidad de gliburida y la cantidad del compuesto de la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este, que cuando se toman juntos o secuencialmente tienen un efecto combinado que es terapéuticamente efectivo; y, adicionalmente, que la cantidad de cada uno de
 10 dichos componentes individualmente puede o no ser terapéuticamente efectiva.

Una persona con experiencia en la materia reconocerá, además, que la “cantidad terapéuticamente efectiva” de coterapia que comprende la administración de (a) metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, (b) un
 compuesto de la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este y (c)
 15 una sulfonilurea (preferentemente gliburida) o una sal farmacéuticamente aceptable de esta significa la cantidad de cada uno de los componentes que cuando se toman juntos o secuencialmente tienen un efecto combinado que es terapéuticamente efectivo; y, adicionalmente, que la cantidad de cada uno de los componentes individualmente puede o no ser terapéuticamente efectiva.

20 Como se usa en la presente descripción, los términos “**coterapia**” y “**terapia de combinación**” se refieren al tratamiento de un sujeto con necesidad de este por la administración de (a) metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta (b) un compuesto de la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este y opcionalmente (c) una sulfonilurea (preferentemente gliburida) o una sal
 25 farmacéuticamente aceptable de esta, en donde la (a) metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, el (b) compuesto de la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este y opcionalmente (c) la sulfonilurea (preferentemente gliburida) o una sal farmacéuticamente aceptable de esta se administran por cualquier medio, simultáneamente, secuencialmente,
 30 separadamente o en una forma de dosificación farmacéutica única. En donde la (a) metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, el (b) compuesto de la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este y opcionalmente (c) la sulfonilurea (preferentemente gliburida) o una sal farmacéuticamente aceptable de esta se administran en formas de dosificación separadas, el número de
 35 dosificaciones administradas por día para cada compuesto puede ser el mismo o

diferente. La (a) metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, el (b) compuesto de la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este y opcionalmente (c) la sulfonilurea (preferentemente gliburida) o una sal farmacéuticamente aceptable de esta pueden administrarse por vías de administración iguales o diferentes. Los ejemplos de los métodos de administración adecuados incluyen, pero no se limitan a, oral, intravenoso (iv), intramuscular (im), subcutáneo (sc), transdérmico, y rectal. Los compuestos pueden administrarse, además, directamente al sistema nervioso que incluye, pero no se limitan a, las rutas de administración, intracerebral, intraventricular, intracerebroventricular, intratecal, intracisternal, intraespinal y/o periespinal mediante liberación a través de agujas y/o catéteres intracraneales o intravertebrales con o sin dispositivos de bombeo. La (a) metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, el (b) compuesto de la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este y, opcionalmente, (c) la sulfonilurea (preferentemente gliburida) o una sal farmacéuticamente aceptable pueden administrarse de acuerdo a regímenes simultáneos o alternativos, al mismo tiempo o en tiempos diferentes durante el curso de la terapia, concurrentemente en formas únicas o divididas. Una persona con experiencia en la materia reconocerá, además, que la discusión anterior relacionada con la “coterapia” y “**terapia de combinación**” aplicará similarmente para coterapia o terapia de combinación para el tratamiento de un trastorno relacionado con la glucosa que comprende la administración a un sujeto con necesidad de este de (a) gliburida, y (b) un compuesto de la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Para proporcionar una descripción más concisa, algunas de las expresiones cuantitativas dadas en la presente descripción se enumeran como un intervalo desde aproximadamente la cantidad X a aproximadamente la cantidad Y. Se entiende que en donde se enumera un intervalo, el intervalo no se limita a los límites superiores e inferiores enumerados, sino que incluye todo el intervalo de aproximadamente la cantidad X hasta aproximadamente la cantidad Y, o cualquier cantidad o intervalo dentro de este.

Para proporcionar una descripción más concisa, algunas de las expresiones cuantitativas dadas en la presente descripción no se califican con el término “**aproximadamente**”. Se entiende que cuando se usa el término “aproximadamente”, de forma explícita o no, las cantidades dadas en la presente se refieren al valor real dado y también se refieren a la aproximación a tal valor dado que se podría inferir razonablemente en base a la experiencia

ordinaria en la materia, que incluye aproximaciones debido a las condiciones experimentales y/o de medición para tal valor dado.

La presente invención comprende, además, las composiciones farmacéuticas que contienen (a) metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta y (b) un compuesto de la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este con un excipiente farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención descritas en la presente como el ingrediente activo pueden prepararse mediante el mezclado a fondo de la (a) metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta y el (b) compuesto de la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este con un excipiente farmacéutico de acuerdo a las técnicas de composición farmacéuticas convencionales.

La presente invención comprende, además, las composiciones farmacéuticas que contienen (a) gliburida, y (b) un compuesto de la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este con un excipiente farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención descritas en la presente como el ingrediente activo pueden prepararse mediante el mezclado a fondo de la (a) gliburida, y el (b) compuesto de la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este con un excipiente farmacéutico de acuerdo a las técnicas de composición farmacéuticas convencionales.

La presente invención comprende, además, las composiciones farmacéuticas que contienen (a) metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, (b) un compuesto de la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este, (c) una sulfonilurea o una sal farmacéuticamente aceptable de esta con un excipiente farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención descritas en la presente como el ingrediente activo pueden prepararse mediante el mezclado a fondo de la (a) metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, el (b) compuesto de la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este y la (c) sulfonilurea o una sal farmacéuticamente aceptable de esta con un excipiente farmacéutico de acuerdo a las técnicas de composición farmacéuticas convencionales.

El excipiente farmacéuticamente aceptable puede tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la vía de administración deseada (por ejemplo, oral, parenteral). Así, para las preparaciones líquidas orales tales como suspensiones, elixires y soluciones, los excipientes y aditivos adecuados incluyen agua, glicoles,

000086

aceites, alcoholes, agentes aromatizantes, conservantes, estabilizadores, agentes colorantes y similares; para las preparaciones sólidas orales, tales como polvos, cápsulas y tabletas, los excipientes y aditivos adecuados incluyen diluyentes, agentes granulantes, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegrantes, polímero
5 hidrofílico de control de la liberación del fármaco, polímeros hidrófobos de control de la liberación del fármaco, agentes humectantes y similares. Las preparaciones sólidas orales también pueden estar recubiertas con sustancias tales como azúcares, éteres de celulosa, y polímeros acrílicos para la liberación prolongada o pueden estar recubiertos entéricos para modular el mayor sitio de absorción. Para la
10 administración parenteral, el excipiente generalmente consistirá de agua estéril y los otros ingredientes pueden agregarse para aumentar la solubilidad o la conservación. Las suspensiones o soluciones inyectables también pueden prepararse mediante el uso de excipientes acuosos junto con aditivos adecuados.

Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, el
15 compuesto de la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este y la (a) metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta y/o la (b) sulfonilurea (preferentemente gliburida) o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, como los ingrediente activos, se mezclan a fondo con un excipiente farmacéutico de acuerdo a las técnicas de composición farmacéuticas convencionales, el excipiente
20 puede tomar una variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración, por ejemplo, oral o parenteral tal como intramuscular. Al preparar las composiciones en forma de dosis oral, se puede emplear cualquiera de los medios farmacéuticos usuales. Así, para las preparaciones líquidas orales tales como, por ejemplo, suspensiones, elixires y
25 soluciones, los excipientes y aditivos adecuados incluyen agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes aromatizantes, conservantes, agentes colorantes y similares; para las preparaciones sólidas orales tales como, por ejemplo, polvos, cápsulas, y tabletas (que incluyen comprimidos ovalados), los excipientes y aditivos adecuados incluyen diluyentes, agentes granulantes, lubricantes, aglutinantes, agentes
30 desintegrantes, polímero hidrofílico de control de la liberación del fármacos, polímeros hidrófobos o de control de la liberación del fármaco, agentes humectante, y similares. Debido a su fácil administración, las tabletas y las cápsulas representan la forma unitaria de dosis oral más ventajosa, en cuyo caso se emplean, obviamente, excipientes farmacéuticos sólidos. Si se desea, las tabletas pueden
35 ser recubiertas con azúcar, o pueden ser recubiertas entéricas por técnicas

000087

estándares. Para las parenterales, el excipiente comprenderá, usualmente, agua estéril, pero pueden incluirse otros ingredientes, por ejemplo, para propósitos tales como ayudar a la solubilidad o para la conservación. Además, pueden prepararse suspensiones inyectables, en tal caso pueden emplearse excipientes líquidos adecuados, agentes de suspensión y similares. Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente contendrán, por unidad de dosificación, por ejemplo, tableta, cápsula, polvo, inyección, cucharadas y similares, una cantidad del(de los) ingrediente(s) activo(s) necesario(s) para suministrar una dosis efectiva como se describió anteriormente. Las composiciones farmacéuticas en la presente invención contendrán, por unidad de dosificación, por ejemplo, tableta, cápsula, polvo, inyección, supositorio, cucharadas y similares, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 2.000 mg, o cualquier cantidad o intervalo dentro de este, independientemente, de cada uno de la (a) metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, el (b) compuesto de la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y/o la (c) sulfonilurea (preferentemente gliburida) o una sal farmacéuticamente aceptable de esta. Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente pueden administrarse a una dosificación terapéuticamente efectiva adecuadamente seleccionada, la que puede variar dependiendo de los requerimientos de los pacientes, la gravedad de la afección que se trata y el compuesto que se emplea. Puede emplearse el uso de cualquier administración diaria o dosificación post-periódica.

Preferentemente, estas composiciones farmacéuticas tienen la forma de unidades de dosificación tales como tabletas, píldoras, cápsulas, polvos, gránulos, soluciones o suspensiones parenterales estériles, aerosol medido o rociadores líquidos, gotas, ampollas, dispositivos autoinyectores o supositorios; para administración parenteral oral, intranasal, sublingual o rectal, o para administración por inhalación o insuflación. Alternativamente, la composición farmacéutica se puede presentar en una forma adecuada para su administración una vez a la semana o una vez al mes; por ejemplo, se puede adaptar una sal insoluble del(de los) compuesto(s) activo(s), tal como la sal decanoato, para proporcionar una preparación de depósito para inyección intramuscular.

Para preparar las composiciones sólidas tales como tabletas, los ingredientes activos principales se mezclan con un excipiente farmacéutico, por ejemplo, ingredientes convencionales para preparar tabletas, tales 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 de los ingredientes activos. Las tabletas o píldoras de la composición farmacéutica de la presente invención pueden recubrirse o, de otra
5 manera, componerse, para proporcionar una forma de dosificación que proporcione la ventaja de una acción prolongada. Por ejemplo, la tableta o píldora puede comprender un componente de dosis interna y uno de dosis externa, el último en forma de un sobre por sobre el anterior. Los dos componentes se pueden separar una capa entérica que sirve para resistir la
10 desintegración en el estómago y permite que el componente interior pase intacto por el duodeno o se retrase su liberación. Se puede usar una variedad de material para tales capas o recubrimientos entéricos, tales materiales incluyen un número de ácidos poliméricos con materiales tales como goma laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

15 Las formas líquidas en las cuales las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden incorporarse para la administración oral o por inyección incluyen, soluciones acuosas, jarabes saborizados adecuados, suspensiones acuosas u oleosas y emulsiones saborizadas con aceites comestibles tales como aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de nuez de coco o aceite de
20 cacahuete, así como elixires y vehículos farmacéuticos similares. Los agentes de dispersión o suspensión adecuados para suspensiones acuosas incluyen gomas naturales y sintéticas tales como tragacanto, acacia, alginato, dextrano, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, polivinilo-pirrolidona o gelatina.

De manera favorable, las composiciones farmacéuticas de la presente
25 invención pueden administrarse en una sola dosis diaria, o la dosis total diaria se puede administrar en dosis divididas de dos, tres o cuatro veces al día. Además, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden administrarse de forma intranasal a través del uso tópico de vehículos intranasales adecuados, o a través de parches transdérmicos para la piel, conocidos por aquellos con
30 experiencia en la materia. Para administrarse en la forma de un sistema de administración transdérmica, la administración de dosis, por supuesto, será continua en lugar de intermitente durante el régimen de dosificación.

En algunas modalidades, para la administración oral en forma de una tableta o cápsula, los componentes activos del fármaco pueden combinarse con un
35 excipiente inerte farmacéuticamente aceptable, oral, no tóxico, tal como etanol,

000089

glicerina, agua y similares. Adicionalmente, cuando se desee o sea necesario, también se pueden incorporar a la mezcla aglutinantes; lubricantes, agentes desintegradores y agentes colorantes adecuados. Los aglutinantes adecuados incluyen, sin limitación, almidón, gelatina, azúcares naturales, tales como glucosa o
 5 beta lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas, tales 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 desintegradores incluyen, sin limitación, almidón, glicolato sódico de almidón, croscarmelosa sódica, crospovidona, metilcelulosa, agar, bentonita, goma de xantano, y similares. Las
 10 formas líquidas en agentes de suspensión o dispersión saborizados adecuados, tales como gomas naturales y sintéticas, por ejemplo, tragacanto, acacia, metil-celulosa, y similares. Para administración parenteral son convenientes las suspensiones y soluciones estériles. Cuando se desea administración intravenosa se emplean preparaciones isotónicas que generalmente contienen conservadores adecuados.

15 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden prepararse de acuerdo a los métodos conocidos y mediante el empleo de procesos y equipamiento conocidos, como se describe, por ejemplo, en Pharmaceutical Sciences, Remington, 17.º ed., págs. 1585-1594 (1985); Chemical Engineers Handbook, Perry, 6.º ed., pp. 21-13 a 21-19 (1984); Journal
 20 of Pharmaceutical Sciences, Parrot, Vol. 61, núm. 6, págs. 813-829(1974); y Chemical Engineer, Hixon, págs. 94-103 (1990).

Los gránulos para las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden prepararse, por ejemplo, por desmenuzado, el cual produce el tamaño deseado del ingrediente activo y el tamaño deseado de cualquier excipiente(s)
 25 farmacéuticamente aceptable(s) acompañante(s). Los medios adecuados para producir las partículas deseadas incluyen, pero no se limitan a, granulación, secado por atomización, tamizado, liofilización, aplastamiento, pulverización, molienda por chorro, micronización y picoteado para producir el tamaño de partícula pretendido. El proceso puede realizarse por un equipo de reducción de tamaño, tal como un
 30 molino micropulverizador, un molino de pulverización con energía de un fluido, un molino de pulverización, un molino de rodillos, un molino triturador, un molino de frotación, un martillo de cincel, un molino de bolas, un molino de bolas vibrantes, un molino pulverizador por impacto, un pulverizador centrífugo, una trituradora para gruesos y una trituradora para finos. El tamaño de la partícula puede establecerse
 35 por tamizado, incluso un tamiz de parrillas, un tamiz plano, un tamiz vibrador, un

000090

tamiz giratorio, un tamiz sacudidor, un tamiz oscilante y un tamiz reciprocante. Después, los gránulos se prensan, por ejemplo, de acuerdo a los métodos conocidos para producir una tableta.

Los gránulos para las composiciones farmacéuticas de la presente
5 invención pueden fabricarse alternativamente de acuerdo a la técnica de granulación en húmedo. En la técnica de granulación en húmedo, las partículas sólidas se humedecen y se unen por una solución aglutinante que consiste esencialmente de un solvente de granulación, un aglutinante y, opcionalmente, otros excipientes. El ingrediente activo (por ejemplo, el compuesto de la Fórmula
10 (I-X) o sal farmacéuticamente aceptable de este) puede granularse como partículas sólidas junto con o sin otros excipientes sólidos, o se disuelve parcialmente en la solución aglutinante. Las partículas sólidas pueden mezclarse por medio de agitación mecánica (mediante el uso, por ejemplo, de un mezclador de bajo o alto cizallamiento) o pueden fluidizarse por un gas (como la granulación en lecho fluidizado). El fluido de granulación se adiciona hasta que se produce
15 una mezcla húmeda, esa mezcla de masa húmeda después se fuerza a través de un tamiz predeterminado y se seca en un secador de lecho fluidizado. La mezcla se seca por aproximadamente 18 a aproximadamente 24 horas a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 24 °C a aproximadamente 35 °C en un horno con aire forzado. Los gránulos secos se dimensionan, de acuerdo a métodos conocidos. Los gránulos secos se dimensionan. Después, el estearato magnésico, u otros materiales lubricantes adecuados (si se desea) y otros excipientes (según sea adecuado) se adicionan a la granulación, y la granulación se coloca en una botella de molturación mezclada con arena en un molino de
20 botella por 10 minutos. Para la preparación de tabletas, la composición resultante se prensa en una capa, por ejemplo, en una prensa Manesty® o una prensa Korsch LCT. En un ejemplo, la velocidad de la prensa se fija a 15 rpm y la carga máxima se fija en aproximadamente 3628,7 kg (4 toneladas).

Alternativamente, el ingrediente activo y el(los) excipiente(s) pueden
30 mezclarse como ingredientes en polvo en un granulador de lecho fluidizado. Después que los ingredientes en polvo se mezclan en seco en el granulador, un fluido de granulación, por ejemplo, polivinilpirrolidona en agua, se atomiza sobre los polvos. Los materiales aglomerados resultantes se secan en el granulador. Este proceso granula todos los ingredientes presentes mientras se adiciona el fluido de
35 granulación. Después que los gránulos se secan, un lubricante, tal como ácido

000091

esteárico o estearato magnésico, se mezcla en la granulación por medio del uso de una mezcladora por ejemplo, mezcladora en V o mezcladora de paletas. Después, los gránulos se prensan y se recubren de la manera descrita anteriormente.

Los ejemplos de solventes adecuados para la fabricación de los componentes de la composición farmacéutica comprenden solventes orgánicos inertes o acuosos que no dañan adversamente los materiales usados en el sistema. Los solventes incluyen los miembros seleccionados del grupo que consiste de solventes acuosos, alcoholes, cetonas, ésteres, éteres, hidrocarburos alifáticos, solventes halogenados, cicloalifáticos, aromáticos, solventes heterocíclicos y mezclas de estos. Los solventes típicos incluyen acetona, alcohol de diacetona, metanol, etanol, alcohol isopropílico, alcohol butílico, acetato de metilo, etilacetato, acetato de isopropilo, acetato de n-butilo, metil isobutil cetona, metil propil cetona, n-hexano, n-heptano, etilenglicol monoetil éter, etilenglicol monoetil acetato, dicloruro de metileno, dicloruro de etileno, dicloruro de propileno, tetracloridenitroetano carbono, tetracloroetano nitropropano, éter etílico, éter isopropílico, ciclohexano, ciclooctano, benceno, tolueno, nafta, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, diglime, agua, solventes acuosos que contienen sales inorgánicas tal como cloruro de sodio, cloruro de calcio, y similares, y mezclas de estos tales 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, el recubrimiento en bombo puede usarse para proporcionar una forma de dosificación completa. En el sistema de recubrimiento en bombo, la composición de recubrimiento se deposita por atomización sucesiva sobre la tableta comprimida, acompañado por volteos en un bombo giratorio. El recubrimiento en bombo se usa comúnmente debido a su disponibilidad a escala comercial. Otras técnicas pueden usarse para recubrir la tableta. Una vez recubierta, la tableta se seca en, por ejemplo, el mismo equipo en un horno con aire forzado o en un horno con temperatura y humedad controlada para liberar la forma de liberación del (de los) solvente(s) que se usan en la fabricación. Las condiciones de secado se escogen convencionalmente sobre la base del equipo disponible, condiciones ambientales, solventes, recubrimientos, grosor del recubrimiento, y similares.

También pueden emplearse otras técnicas de recubrimiento. Por ejemplo, una técnica alternativa usa un procedimiento de suspensión de aire. Este procedimiento consiste en suspender y voltear la tableta en una corriente de aire, hasta que se aplique el recubrimiento. El procedimiento de suspensión de aire se describe en, por ejemplo, la patente de los Estados Unidos núm. 2.799.241; en J.

000092

Am. Pharm. Assoc., Vol. 48, págs. 451-459 (1959); e, *ibid.*, Vol. 49, págs. 82-84 (1960). La tableta también puede recubrirse con un recubridor de suspensión de aire Wurster® por medio del uso, por ejemplo, de dicloruro de metileno metanol como un cosolvente para el material de recubrimiento. Un recubridor de
5 suspensión de aire Aeromatic® puede usarse con el uso de un cosolvente.

La coterapia que comprende (a) metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta y (b) un compuesto de la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de la presente invención puede administrarse en cualquiera de las composiciones anteriores y de acuerdo a
10 regímenes de dosificación establecidos en la materia cuando se requiere un tratamiento de un trastorno relacionado con la glucosa.

La coterapia que comprende (a) gliburida, y (b) un compuesto de la Fórmula (I) o sal farmacéuticamente aceptable de este, de la presente invención, puede administrarse en cualquiera de las composiciones anteriores y de
15 acuerdo a regímenes de dosificación establecidos en la materia cuando se requiere un tratamiento de un trastorno relacionado con la glucosa.

La coterapia que comprende (a) metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, (b) un compuesto de la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y (c) una sulfonilurea (preferentemente
20 gliburida) o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, de la presente invención, puede administrarse en cualquiera de las composiciones anteriores y de acuerdo a regímenes de dosificación establecidos en la materia cuando se requiere un tratamiento de un trastorno relacionado con la glucosa.

En una modalidad, para la administración oral, las composiciones se
25 proporcionan preferentemente en forma de tabletas que contienen, 50, 100, 150, 200, 250, 500, 750, 850, 1000, 1500 o 2000 miligramos de la metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta (preferentemente, hidrocloreto de metformina); y que contienen adicionalmente 1, 5, 10, 25, 50, 100, 150, 200, 250, 300 o 500 miligramos del compuesto de la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente
30 aceptable de este. En otra modalidad, para la administración oral, las composiciones se proporcionan, preferentemente, en forma de tabletas que contienen, 1,0, 2,5, 5,0, 7,5, 10,0, 12,5, 15 o 20 miligramos, de la gliburida; y que contienen adicionalmente 1, 5, 10, 25, 50, 100, 150, 200, 250, 300 o 500 miligramos del compuesto de la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En otra modalidad, para la
35 administración oral, las composiciones se proporcionan, preferentemente, en forma

de tabletas que contienen, 50, 100, 150, 200, 250, 500, 750, 850, 1000, 1500 o 2000 miligramos de la metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta (preferentemente, hidrocloreto de metformina); y contienen adicionalmente 1, 5, 10, 25, 50, 100, 150, 200, 250, 300 o 500 miligramos del compuesto de la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este (preferentemente, un compuesto de la Fórmula (I-X) o una sal farmacéuticamente aceptable de este o un compuesto de la Fórmula (I-Y) o una sal farmacéuticamente aceptable de este), y contienen adicionalmente 1,0, 2,5, 5,0, 7,5, 10,0, 12,5, 15, 20, 25, 50, 100, 250, 500 o 1000 miligramos, de la sulfonilurea o una sal farmacéuticamente aceptable de esta.

10

Preferentemente, la metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta (con mayor preferencia, hidrocloreto 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 dentro de este. Preferentemente, el intervalo es de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 50,0 mg/kg de peso corporal por día, o cualquier cantidad o intervalo dentro de este, con mayor preferencia, de aproximadamente 5 mg/kg a aproximadamente 30 mg/kg, o cualquier cantidad o intervalo dentro de este, con mayor preferencia, de aproximadamente 5 a aproximadamente 20 mg/kg de peso corporal por día, o cualquier cantidad o intervalo dentro de este. En una modalidad, una cantidad efectiva de la metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta 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 este.

25

Preferentemente, 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 cualquier cantidad o intervalo dentro de este. En una modalidad, una cantidad efectiva 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 dentro de este.

Preferentemente, el compuesto de la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este se administra a un nivel de dosificación de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 500 mg/kg de peso corporal por día, o 0,01 mg/kg a aproximadamente 200 mg/kg de peso corporal por día, o

35

000094

cualquier cantidad o intervalo dentro de este. Preferentemente, el intervalo es de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal por día, o cualquier cantidad o intervalo dentro de este, con mayor preferencia, de aproximadamente 0,05 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg, o cualquier cantidad o intervalo dentro de este, con mayor preferencia, de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 mg/kg de peso corporal por día, o cualquier cantidad o intervalo dentro de este. En una modalidad, una cantidad efectiva del compuesto de la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este 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 dentro de este. Preferentemente, la sulfonilurea o una sal farmacéuticamente aceptable de esta 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 dentro de este. Preferentemente, el intervalo es de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal por día. En una modalidad, una cantidad efectiva de la sulfonilurea o una sal farmacéuticamente aceptable de esta se suministra 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 dentro de este. La coterapia de la presente invención puede administrarse en un régimen de 1 a 4 veces por día.

Las dosis óptimas a ser administradas pueden determinarse rápidamente por aquellos con experiencia en la materia, y variarán con, por ejemplo, el modo de administración, la concentración de la preparación, el modo de administración, y el grado de avance de la enfermedad. Además, los factores asociados con el paciente particular a tratar, que incluyen edad, peso, dieta y hora de administración del paciente, resultarán en la necesidad de ajustar la dosis.

Una persona con experiencia en la materia reconocerá que, tanto los ensayos in vivo e 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 coterapia para tratar o prevenir un trastorno dado. Una persona con experiencia en la materia reconocerá, además, que las pruebas clínicas humanas, que incluyen pruebas de eficacia, intervalo de dosis, primero en humanos, en pacientes sanos y/o aquellos que padecen de un trastorno dado, se pueden completar de acuerdo a métodos conocidos en las técnicas clínicas y médicas.

Los siguientes ejemplos se exponen para ayudar en la comprensión de la invención y no se pretende que sean limitantes, ni deben interpretarse como

000095

limitantes de cualquier manera de la invención que se expone en las siguientes reivindicaciones.

Una capacidad y un efecto sinérgico inesperado de la coterapia de metformina y el compuesto de la Fórmula (I) para tratar los trastornos relacionados con la glucosas, por ejemplo, diabetes mellitus tipo 2 y síndrome X, se basa en el siguiente estudio animal.

Ejemplo 1. Estudio de ratón *in vivo*

Ratones C57BL/6 machos (total de 100 ratones) se alimentaron con una dieta alta en grasas desde las tres semanas de edad a las 6 semanas (total 3 semanas). Después de 3 semanas con una dieta alta en grasas, todos los ratones recibieron una inyección ip en dosis única de estreptozotocina (STZ) (100 mg/kg, en 0,05 mol/l ácido cítrico, pH 4,5, 10 mg/ml). Todos los ratones se mantuvieron con una dieta alta en grasas por otras 3 semanas. Para el estudio, se seleccionaron aquellos ratones con niveles de glucosa en sangre en ayunas > 7 mM y <15 mM.

Al inicio del período de pre-dosis, a cada ratón se le asignó un número de pre-dosis, el cual se indicó en su tarjeta de la caja. Después de asignarlos a los grupos de dosificación, a cada ratón se le asignó un número de identificación del estudio único (el cual se indicará en su tarjeta de la caja) e identificado por un marcador permanente en su cola. Se alojaron 5 ratones por caja en cajas de acero inoxidable. La habitación del estudio se mantuvo con un ciclo de luz/oscuridad de 12 horas (el ciclo luz/oscuridad puede interrumpirse para las actividades relacionadas con el estudio), dentro de un intervalo de temperatura de 18 °C (64 °F) a 26 °C (79 °F), y un intervalo de humedad relativa de 30 % a 70 %. La temperatura y los intervalos de humedad se controlan por un higrotermógrafo. Los ratones se alimentaron *ad libitum* (excepto donde se aclare) con una dieta alta en grasa preparada en la Universidad de Southern. Se proporcionó agua *ad libitum* en botellas de agua.

Diseño del estudio:

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

Los ratones se seleccionaron sobre la base de evaluaciones pre-dosis el día -1 y se asignaron aleatoriamente a los grupos usando un método de aleatorización generado por computadora basado en el peso corporal y niveles de glucosa en la

000096

sangre en ayunas. Los valores promedios de peso corporal y nivel de glucosa en la sangre en ayunas de cada grupo eran similares (dentro de < 5 % variación).

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

El día 1 (el primer día de dosificación), se inició la dosificación a todos los niveles de dosis. Todos los grupos se dosificaron entonces por 20 días adicionales. Los siguientes parámetros farmacológicos se midieron durante y al final de este estudio: (a) glucosa en sangre alimentada se midió el día 1, 7, 14, y el día 21 antes de la dosificación; (b) el peso corporal de cada ratón se midió el día -1 (por grupo), 1, 7, 14, y 21, después de la medición de glucosa en sangre; y (c) la toma de alimentos 24 h (promedio de 5 ratones por caja) se midió el día 1, 7, 14, y 20.

El día 18 de tratamiento, los ratones ayunaron toda la noche (5 pm – 8 am), después se cambiaron a una nueva caja. A la mañana siguiente se determinó un nivel basal de glucosa en sangre en ayunas. Después, la solución de glucosa (20 % glucosa, 2 g/kg peso corporal, 1 ml/100 g de peso corporal, preparada recientemente antes de la prueba de tolerancia oral a la glucosa, (OGTT) se administró por medio de alimentación oral forzada. Los niveles de glucosa en sangre se midieron en la sangre de la cola a 30, 60, y 120 min después del desafío con glucosa. El alimento se reemplazó después del último momento de medición de glucosa en sangre.

El significado farmacológico de cualquier hallazgo se determinó en base a análisis estadísticos y datos de control históricos. Los análisis estadísticos se realizaron usando GraphPadPRISM.

El compuesto de la Fórmula (I-Y) solo y en combinación con metformina se probó de acuerdo al procedimiento descrito anteriormente, con los resultados enumerados en la Tabla 1, más abajo.

Tabla 1. Resultados del ensayo de ratón *in vivo*

Tratamiento	Glucosa alimentada (mg/dl)	Glucosa ayunas (mg/dl)	AUC de glucosa en sangre durante la OGTT (mg/dl*2 h)
-------------	----------------------------	------------------------	--

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 alimentada (% relativo al vehículo)	Glucosa en ayunas (% relativo al vehículo)	AUC de glucosa en sangre durante la OGTT (% relativo 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 de ratón in vivo

5 Ratones ob/ob machos (de 8 semanas, ~50 g) se alojaron 2 ratones por caja en una habitación con temperatura controlada con un ciclo de luz/oscuridad de 12 horas. Los ratones tuvieron acceso *ad libitum* a alimento y agua (dieta comercialmente suministrada). Los ratones se agruparon en 6 grupos de prueba basados en su peso corporal y los niveles de glucosa en sangre alimentada, como se denota en la Tabla 2, más abajo.

Tabla 2. Grupos de tratamiento del ratón

10

Grupo	Tratamiento
1	Vehículo (0,5 % Metocel) 1 ml/100 g, P.O.
2	Compuesto de la Fórmula (I-X) a 1,0 mpk: 1 ml/100 g, P.O.
3	Compuesto de la Fórmula (I-X) a 10,0 mpk: 1 ml/100 g, P.O.
4	Metformina HCl: 250 mpk: 1 ml/100 g, P.O.
5	Compuesto de la Fórmula (I-X) a 1 mpk Metformina HCl: 250 mpk, 1 ml/100 g, P.O.

6	Compuesto de la Fórmula (I-X) a 10 mpk Metformina HCl: 250 mpk, 1 ml/100 g, P.O.
---	---

Diseño del estudio:

La primera mañana, los ratones se agruparon como se denotó anteriormente y se alimentaron con glucosa. Los ratones se dosificaron después con el vehículo o compuesto(s) de prueba por medio de alimentación forzada a las 4:00 pm cada día por 22 días. El compuesto de la Fórmula (I-X) se dosificó a 1 mg/kg o 10 mg/kg (como se denota en la tabla de resultados más abajo) con o sin tratamiento con metformina HCl a una dosificación de 250 mg/kg.

El peso corporal, los niveles de glucosa en sangre alimentada y con la toma de alimentos se midieron semanalmente. Se realizó una prueba de tolerancia oral a la glucosa (OGTT) en los ratones el día 18, después de ayunar toda la noche. Las concentraciones de glucosa de 0,5 g/kg BW, y los niveles de glucosa en sangre de la OGTT se midieron usando un Glucómetro en t_0 (antes de la dosificación de glucosa), t_{30} , t_{60} , y t_{120} que corresponde 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 % glucosa, 1 ml/250 g BW.

Después de completado el estudio, el peso corporal final y el nivel de glucosa en sangre se recogieron y los ratones en cada grupo se sacrificaron para recoger la sangre para análisis bioquímicos, incluso los niveles de glucosa en sangre alimentada, los niveles de glucosa en la sangre en ayunas, los niveles de glucosa en sangre durante la OGTT, insulina en el plasma y cambio de peso corporal.

El compuesto de la Fórmula (I-X) solo y en combinación con metformina se probó de acuerdo al procedimiento descrito anteriormente, con los resultados enumerados en la Tabla 3, más abajo.

Tabla 3. Resultados del ensayo para ratones ob/ob *in vivo*

Tratamiento	Glucosa alimentada (mg/dl)	Glucosa en la ayunas (mg/dl)	AUC de glucosa en sangre durante la OGTT (mg/dL*2 h)
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

Metformina HCl (250 mg/kg)	371±35	166±16	91±9
Comp. (I-X) (1 mg/kg) + Metformina HCl (250 mg/kg)	285±23	153±12	77±7
Comp. (I-X) (10 mg/kg) + Metformina HCl (250 mg/kg)	216±10	110±11	56±3
Tratamiento	P Insulina en el plasma (ng/dl)		Peso corporal (g) Cuerpo
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
Metformina HCl (250 mg/kg)	48,4±2,0		52±0,9
Comp. (I-X) (1 mg/kg) + Metformina HCl (250 mg/kg)	52,6±1,2		53±0,8
Comp. (I-X) (10 mg/kg) + Metformina HCl (250 mg/kg)	53,1±1,4		51±1,0

Los resultados de la Tabla 3 anterior indican que el compuesto de la Fórmula (I-X) a 10 mg/kg redujo significativamente los niveles de glucosa en sangre y mejoró las excursiones de glucosa durante la OGTT. Los resultados no mostraron efecto sinérgico ni aditivo en los ratones tratados con la combinación de metformina y el compuesto de la Fórmula (I-X). Además, los resultados muestran que la metformina a 250 mg/kg no tiene efecto en el control de la glucosa en sangre, lo que sugiere 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). Se cree que la carencia de un efecto sinérgico y/o aditivo para la combinación del compuesto de la Fórmula (I-X) y metformina es un resultado de esta limitación del modelo para demostrar la actividad antidiabética conocida.

Ejemplo 3

Composición Farmacéutica – Combinación del hidrocloreuro de metformina y el compuesto de la Fórmula (I-X)

Una composición farmacéutica que comprende hidrocloreuro de metformina y el compuesto de la Fórmula (I-X) se preparó como sigue; la Tabla 4 más abajo enumera los componentes en la formulación. La metformina HCl se compró como Sustancia Fármaco (DS) comercialmente disponible a Solmag S.P.A Mulazzano (Via Della Vittoria 89, 26837 Cassino d’ Alberi, Mulazzano, Italia).

Tabla 4. Formulación de la tableta combinada

Descripción	Función	Mg/Tableta	% p/p	Cantidad/Lote (g)
Adiciones intragranulares				
Compuesto de la Fórmula (I-X)	Sustancia Fármaco -1	200,0	14,69	132,2
Metformina HCl	Sustancia Fármaco -2	1000,0	73,46	660,8
Celulosa microcristalina	Carga	59,2	4,35	39,1
Povidona (K29/32) ¹	Aglutinante	54,50	4,00	36,0
Croscarmelosa sódica	Desintegrante	40,80	3,00	27,3
Agua ²	NA	N/A		
Adiciones extragranulares				
Estearato magnésico, 2257	Lubricante	6,8	0,50	4,5
Totales	100,0	1361,3	100,0	899,6
¹ Adicionado como 6 % sólidos en solución				
² No en la formulación final				

El hidrocloreuro de metformina, el compuesto de la Fórmula (I-X), celulosa microcristalina (MCC) y croscarmelosa sódica se tamizaron y mezclaron en una mezcladora de tolva Bohle (L.B Bohle Maschinen + Verfhren GmbH, Ennigerloh, Alemania). Los materiales resultantes se fluidizaron en un procesador de lecho fluidizado Glatt (Glatt Air Techniques, Ramsay, NJ) con tobera de 1,0 mm y ajuste de la boquilla de aire de 2. El aglutinante (Povidona K29/32), como una solución sólida 6 % p/p en agua, se atomizó sobre los gránulos resultantes. El nivel de humedad y crecimiento de la granulación se controlaron durante el proceso, con las muestras tomadas cada 10 minutos del proceso. El balance de humedad se usó para determinar las pérdidas en el secado (LOD).

La granulación seca se lubricó entonces con estearato magnésico tamizado en una mezcladora de tolva Bohle. La mezcla final se comprimió en tabletas en una prensa rotatoria, Fette 1200i (Fette GmbH, Schwarzenbek, Alemania) equipada con D-tooling 2,108 cm (0,830") X 1,040 cm (0,4095") y alimentador de baja cantidad. El lote se comprimió por medio del uso de dos estaciones para el peso de la tableta objetivo. Para producir las tabletas, se usaron cinco perfiles de compresión diferentes.

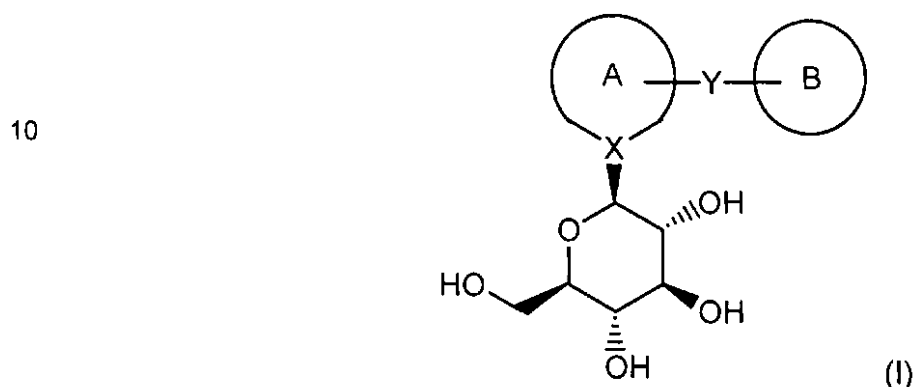
Para los sub-lotes de los cinco perfiles de compresión, la variación del peso de la tableta fue menor que 1 % y la friabilidad fue menor que 0,5 %. La dureza de la tableta aumentó con la compresión de 16 kp a 14,6 KN compresión a 25 kp a 31,3 KN compresión, y el espesor de la tableta correspondiente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

Aunque la especificación anterior enseña los principios de la presente invención con ejemplos provistos para fines de ilustración, se entenderá que la práctica de la invención abarca todas las variaciones, adaptaciones o modificaciones usuales que entran dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones y sus equivalentes.

Reivindicaciones:

1. Un método para tratar un trastorno relacionado con la glucosa; el método comprende administrar a un sujeto con necesidad de este una cantidad terapéuticamente efectiva de coterapia que comprende:

- 5 (a) metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta; y
 (b) un compuesto de la Fórmula (I)



15

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 heterobícíclico fundido insaturado
 20 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 heterobícíclico fusionado insaturado opcionalmente sustituido, en donde Y está enlazado al anillo heterocíclico del anillo heterobícíclico fusionado; o

- 25 (3) el anillo A es un anillo heterobícíclico fusionado insaturado opcionalmente sustituido, en donde tanto la porción del azúcar X-(azúcar) como la porción -Y-(anillo B) están en el mismo anillo heterocíclico del anillo heterobícíclico fusionado y el anillo B es un anillo heterocíclico monocíclico insaturado opcionalmente sustituido, un anillo heterobícíclico fusionado insaturado
 30 opcionalmente sustituido o un anillo de benceno opcionalmente sustituido;

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

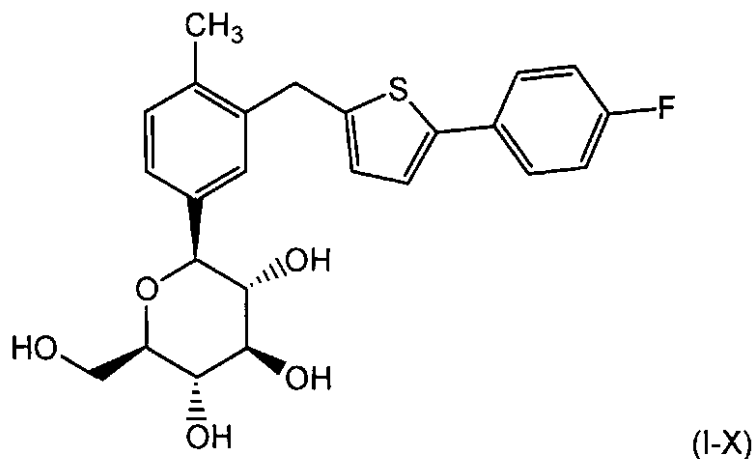
Y es $-(CH_2)_n-$ (en donde n es 1 o 2);

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

2. Un método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el trastorno relacionado con la glucosa se selecciona del grupo que consiste de diabetes mellitus, retinopatía diabética, neuropatía diabética, nefropatía diabética, cicatrización retardada de heridas, resistencia a la insulina, hiperglicemia, hiperinsulinemia, niveles elevados de ácidos grasos en la sangre, niveles elevados de glucosa en la sangre, hiperlipidemia, obesidad, hipertrigliceridemia, síndrome X, complicaciones diabéticas, arterosclerosis e hipertensión.
3. Un método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el trastorno relacionado con la glucosa es diabetes mellitus tipo 2.
4. Un método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto de la Fórmula (I) es un compuesto de la Fórmula (I-X)

15

20



25

- o una sal farmacéuticamente aceptable de este.
5. Un método de acuerdo con la reivindicación 4, en donde el compuesto de la Fórmula (I-X) es un hemihidrato cristalino.
6. Un método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta es hidrocloreto de metformina; y en donde el hidrocloreto de metformina se administra a una dosificación de entre aproximadamente 100 mg y aproximadamente 2000 mg.

30

000104

7. Un método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto de la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este se administra a una dosificación en el intervalo de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 500 mg.

5

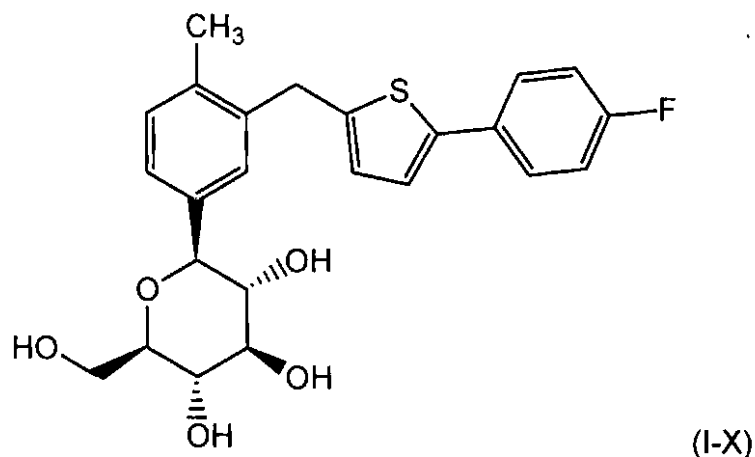
8. Un método para tratar un trastorno relacionado con la glucosa; el método comprende administrar a un sujeto con necesidad de este una cantidad terapéuticamente efectiva de coterapia que comprende

(a) hidrocloreuro de metformina; y

10

(b) un compuesto de la Fórmula (I-X)

15



20

o una sal farmacéuticamente aceptable de esta.

9. Un método de acuerdo con la reivindicación 8, en donde el trastorno relacionado con la glucosa se selecciona del grupo que consiste de diabetes mellitus, retinopatía diabética, neuropatía diabética, nefropatía diabética, cicatrización retardada de heridas, resistencia a la insulina, hiperglicemia, hiperinsulinemia, niveles elevados de ácidos grasos en la sangre, niveles elevados de glucosa en la sangre, hiperlipidemia, obesidad, hipertrigliceridemia, síndrome X, complicaciones diabéticas, arterosclerosis e hipertensión.

30

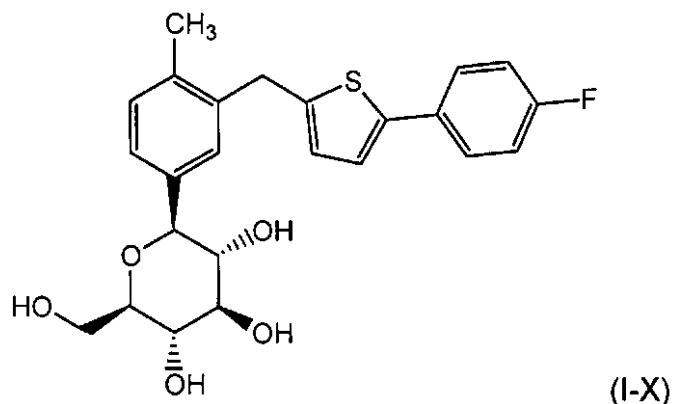
10. Un método de acuerdo con la reivindicación 9, en donde el trastorno relacionado con la glucosa es diabetes mellitus tipo 2.

000105

11. Un método de acuerdo con la reivindicación 8, en donde el hidrocloreto de metformina se administra a una dosificación de entre aproximadamente 100 mg y aproximadamente 2000 mg.
- 5 12. Un método de acuerdo con la reivindicación 8, en donde el compuesto de la Fórmula (I-X) o una sal farmacéuticamente aceptable de este se administra a una dosificación en el intervalo de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 500 mg.
- 10 13. Una composición farmacéutica que comprende
(a) hidrocloreto de metformina;
(b) un compuesto de la Fórmula (I-X)

000106

5



10

o una sal farmacéuticamente aceptable de este; y
(c) un excipiente farmacéuticamente aceptable.

15

14. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 13, en donde el hidrocloreto de metformina está presente en una cantidad de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 2000 mg, y en donde el compuesto de la Fórmula (I-X) o una sal farmacéuticamente aceptable de este está presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 500 mg.

20

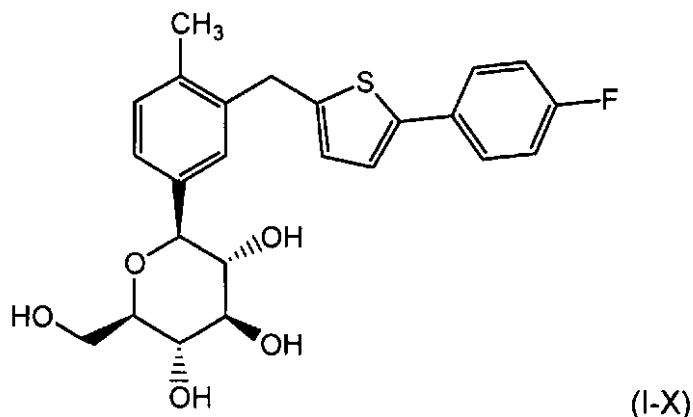
15. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 13, en donde el hidrocloreto de metformina está presente en una cantidad de aproximadamente 250 mg, aproximadamente 500 mg, aproximadamente 750 mg, aproximadamente 850 mg, o aproximadamente 1000 mg, y en donde el compuesto de la Fórmula (I-X) o una sal farmacéuticamente aceptable de este está presente en una cantidad de aproximadamente 100 mg, aproximadamente 150 mg o

25

16. Una composición farmacéutica que comprende:
(a) metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta;
(b) un compuesto de la Fórmula (I-X)

30

35



000107

5

o una sal farmacéuticamente aceptable de este;

(c) una sulfonilurea o una sal farmacéuticamente aceptable de esta; y

(d) un excipiente farmacéuticamente aceptable.

10 17. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 16, en donde la sulfonilurea se selecciona del grupo que consiste de clorpropamida, tolazamida, tolbutamida, gliburida, glipizida y glimepirida.

15 18. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 16, en donde la metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta es hidrocloreuro de metformina, y en donde la sulfonilurea es gliburida.

19. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 16, en donde

20 el hidrocloreuro de metformina está presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 2000 mg;

el compuesto de la Fórmula (I-X) o una sal farmacéuticamente aceptable de este está presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 500 mg;

25 y la gliburida está presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 2,5 mg a aproximadamente 20 mg.

000108

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
13 January 2011 (13.01.2011)

(10) International Publication Number
WO 2011/005811 A1

(51) International Patent Classification:

A61K 45/06 (2006.01) A61P 3/04 (2006.01)
A61K 31/155 (2006.01) A61P 3/10 (2006.01)
A61K 31/7034 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/US2010/041136

(22) International Filing Date:

7 July 2010 (07.07.2010)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

61/223,881 8 July 2009 (08.07.2009) US
12/830,479 6 July 2010 (06.07.2010) US

(71) Applicant (for all designated States except US):
JANSSEN PHARMACEUTICAL NV [BE/BE]; Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): LIANG, Yin [US/US]; Welsh & McKean Roads, Spring House, PA 19477 (US). RYAN, John [US/US]; 1431 Angela Court, Jamison, PA 18929 (US). WOLDU, Abraham, B. [US/US]; Welsh & McKean Roads, Spring House, PA 19477 (US). WU, Lisa, E. [US/US]; Welsh & McKean Roads, Spring House, PA 19477 (US).

(74) Agents: JOHNSON, Philip S. et al.; Johnson & Johnson, One Johnson & Johnson Plaza, New Brunswick, NJ 08933 (US).

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

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

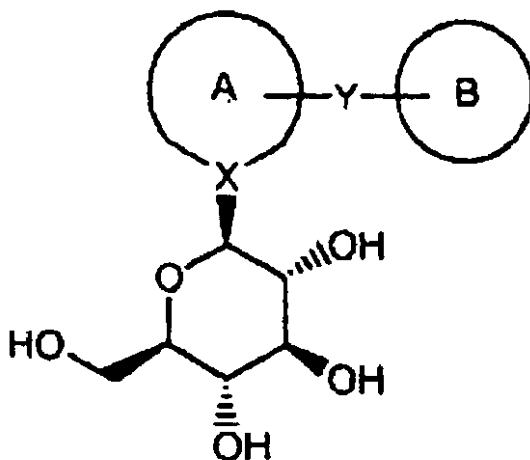
Declarations under Rule 4.17:

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

Published:

- with international search report (Art. 21(3))

(54) Title: COMBINATION THERAPY FOR THE TREATMENT OF DIABETES



(I)

(57) Abstract: The present invention is directed to co-therapy and methods for the treatment and prevention of glucose-related disorders such as Type 2 diabetes mellitus and Syndrome X, said methods comprising administering to a subject in need thereof a therapeutically effective amount of co-therapy comprising (a) metformin or a pharmaceutically acceptable salt thereof; and (b) a compound of formula (I). The present invention is further directed to pharmaceutical compositions for the co-therapy of glucose-related disorders.

WO 2011/005811 A1

000109

BEFORE THE INTERNATIONAL BUREAU OF WIPO

Applicant: JANSSEN PHARMACEUTICA NV
International Application No.: PCT/US2010/041136
International Filing Date: 07 JULY 2010
For: COMBINATION THERAPY FOR THE TREATMENT OF DIABETES
I hereby certify that this correspondence is being transmitted to the INTERNATIONAL BUREAU OF WIPO on the date below via PCT Service Centre.

3 January 2012
(Date of Transmission)
/Geraldine A. Bailey/
(Name/signature of declarant)
3 January 2012
(Date of Signature)

VIA PCT SERVICE CENTRE
International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
P.O. Box 18, CH-1211
Geneva, Switzerland

REQUEST FOR THE RECORDING OF A CHANGE UNDER RULE 92bis.1

Dear Sir:

Please correct the name of the Applicant in the PCT Application as follows:

AS PUBLISHED:
JANSSEN PHARMACEUTICAL NV

AS CORRECTED:
JANSSEN PHARMACEUTICA NV

Please record this change and notify all Offices and PCT authorities. Also, please charge any fees that may be required to our EPO Deposit Account No. 28300161.

Respectfully submitted,

/David Knasiak/
David G. Knasiak, Reg. No. 45,991
Attorney for Applicant

Johnson & Johnson
One Johnson & Johnson Plaza
New Brunswick, NJ 08933
732-524-1522
(732) 524-2808 (FACSIMILE)
Dated: January 3, 2011

000110

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

VIII-2-1	Declaration: Entitlement to apply for and be granted a patent Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate: Name (LAST, First)	In relation to this international application JANSSEN PHARMACEUTICA NV is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:
VIII-2-1(i) v)		an assignment from LIANG, Yin to JANSSEN PHARMACEUTICA NV, dated 25 August 2009 (25.08.2009)
VIII-2-1(i) v)		an assignment from RYAN, John to JANSSEN PHARMACEUTICA NV, dated 12 October 2009 (12.10.2009)
VIII-2-1(i) v)		an assignment from WOLDU, Abraham B. to JANSSEN PHARMACEUTICA NV, dated 28 August 2009 (28.08.2009)
VIII-2-1(i) v)		an assignment from WU, Lisa E. to JANSSEN PHARMACEUTICA NV, dated 12 October 2009 (12.10.2009)

000111

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

VIII-3-1	Declaration: Entitlement to claim priority Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application specified below, where the applicant is not the applicant who filed the earlier application or where the applicant's name has changed since the filing of the earlier application (Rules 4.17(iii) and 51bis.1(a)(iii)) Name	In relation to this international application JANSSEN PHARMACEUTICA NV is entitled to claim priority of earlier application No. 61/223,881 by virtue of the following:
VIII-3-1(i v)		an assignment from LIANG, Yin to JANSSEN PHARMACEUTICA NV, dated 25 August 2009 (25.08.2009)
VIII-3-1(i v)		an assignment from RYAN, John to JANSSEN PHARMACEUTICA NV, dated 12 October 2009 (12.10.2009)
VIII-3-1(i v)		an assignment from WOLDU, Abraham B. to JANSSEN PHARMACEUTICA NV, dated 28 August 2009 (28.08.2009)
VIII-3-1(i v)		an assignment from WU, Lisa E. to JANSSEN PHARMACEUTICA NV, dated 12 October 2009 (12.10.2009)

000112

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

VIII-3-2	Declaration: Entitlement to claim priority Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application specified below, where the applicant is not the applicant who filed the earlier application or where the applicant's name has changed since the filing of the earlier application (Rules 4.17(iii) and 51bis.1(a)(iii)) Name	In relation to this international application JANSSEN PHARMACEUTICA NV is entitled to claim priority of earlier application No. 12/830,479 by virtue of the following:
VIII-3-2(i v)		an assignment from LIANG, Yin to JANSSEN PHARMACEUTICA NV, dated 25 August 2009 (25.08.2009)
VIII-3-2(i v)		an assignment from RYAN, John to JANSSEN PHARMACEUTICA NV, dated 12 October 2009 (12.10.2009)
VIII-3-2(i v)		an assignment from WOLDU, Abraham B. to JANSSEN PHARMACEUTICA NV, dated 28 August 2009 (28.08.2009)
VIII-3-2(i v)		an assignment from WU, Lisa E. to JANSSEN PHARMACEUTICA NV, dated 12 October 2009 (12.10.2009)

000113



No. 12-002313- -00000-0000

Fecha: 2012-01-08 15:44:24 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Follos: 113

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE

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

PATENTE DE INVENCION PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

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

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

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

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

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