

SIB EX5116R

P058732-SM:JAW/REC

Traduzione in lingua italiana del Brevetto Europeo
domanda n° **10735109.0**, pubblicazione n° **2451482**
a nome di **Janssen Pharmaceutica NV**
di **Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse, Belgio**

* * * * *

"TERAPIA COMBINATA PER IL TRATTAMENTO DEL DIABETE"

Jacopo de Benedetti
USBM-043R B

DESCRIZIONE

RIFERIMENTO INCROCIATO A DOMANDE CORRELATE

Questa domanda rivendica il beneficio di domanda provvisoria U.S.A. 61/223.881, depositata l'8 luglio 2009.

CAMPO DELL'INVENZIONE

La presente invenzione è diretta a co-terapia e a metodi per il trattamento e la prevenzione di disturbi correlati al glucosio come diabete mellito di tipo 2 e sindrome X. La presente invenzione è inoltre diretta a composizioni farmaceutiche per la co-terapia e i metodi qui descritti.

FONDAMENTO DELL'INVENZIONE

Il diabete mellito è un termine medico per la presenza di elevata glicemia. Le persone con diabete non producono insulina, producono troppo poca insulina o non rispondono all'insulina, con conseguente accumulo di glucosio nel sangue. La forma più comune di diabete è il diabete di tipo 2, una volta definito diabete dell'adulto o diabete non insulino-dipendente (NIDDM), che può rappresentare il 90% del diabete negli adulti. Tuttavia, poiché la popolazione più giovane diventa sempre più sovrappeso o obesa, il diabete di tipo 2 sta diventando sempre più diffuso tra adolescenti e bambini. Il diabete può anche riferirsi al diabete gestazionale, al diabete di tipo 1 o al diabete autoimmune, una volta indicato come diabete giovanile e diabete di tipo 1 1/2, indicato anche come diabete autoimmune latente negli adulti o LADA. Il diabete può verificarsi a causa di cattive abitudini alimentari o mancanza di attività fisica (ad es. stile di vita sedentario), mutazioni genetiche, lesioni al pancreas, esposizione a farmaci (ad es. terapie contro l'AIDS) o composti chimici (ad es. steroidi) o malattia (ad es. fibrosi cistica, sindrome di Down, sindrome di Cushing). Due rari tipi di difetti genetici che portano al diabete sono definiti diabete ad insorgenza a maturità del giovane (MODY) e diabete mellito atipico (ADM).

Il diabete mellito di tipo 2 (diabete mellito non insulino-dipendente o NIDDM) è una malattia metabolica che comporta la disregolazione del metabolismo del glucosio e la resistenza all'insulina e complicanze a lungo termine che coinvolgono gli occhi, i reni, i nervi e i vasi sanguigni. Il diabete mellito di tipo 2 di solito si sviluppa in età adulta (mezza età o successivamente) ed è descritto come l'incapacità del corpo di produrre sufficiente insulina (secrezione anormale di insulina) o la sua incapacità di usare efficacemente l'insulina

(resistenza all'azione dell'insulina negli organi bersaglio e nei tessuti). Più in particolare, i pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2 hanno una relativa carenza di insulina. Cioè, in questi pazienti, i livelli di insulina plasmatica sono da normali a elevati in termini assoluti, sebbene siano inferiori al previsto per il livello di glucosio plasmatico che è presente.

Il diabete mellito di tipo 2 è caratterizzato dai seguenti segni o sintomi clinici: concentrazione plasmatica persistente elevata di glucosio o iperglicemia; poliuria; polidipsia e/o polifagia; complicanze microvascolari croniche come retinopatia, nefropatia e neuropatia; e complicanze macrovascolari come iperlipidemia e ipertensione che possono portare alla cecità, malattia renale allo stadio terminale, amputazione degli arti e infarto del miocardio.

La sindrome X, anche chiamata sindrome da insulino-resistenza (IRS), sindrome metabolica o sindrome metabolica X, è un disturbo che presenta fattori di rischio per lo sviluppo del diabete mellito di tipo 2 e malattie cardiovascolari comprendenti intolleranza al glucosio, iperinsulinemia e insulino-resistenza, ipertrigliceridemia, ipertensione e obesità.

La diagnosi di diabete mellito di tipo 2 include la valutazione dei sintomi e la misurazione del glucosio nelle urine e nel sangue. La determinazione del livello di glucosio nel sangue è necessaria per una diagnosi accurata. Più specificamente, la determinazione del livello di glucosio nel sangue a digiuno è un approccio standard usato. Tuttavia, il test orale di tolleranza al glucosio (OGTT) è considerato più sensibile del livello di glucosio nel sangue a digiuno. Il diabete mellito di tipo 2 è associato a ridotta tolleranza al glucosio orale (OGT). L'OGTT può quindi aiutare nella diagnosi del diabete mellito di tipo 2, sebbene in genere non sia necessario per la diagnosi del diabete (Emancipator K, Am J Clin Pathol 1999 nov; 112 (5): 665-74; Type 2 Diabetes mellitus, Decision Resources Inc., marzo 2000). L'OGTT consente una stima della funzione secretoria delle cellule beta pancreatiche e della sensibilità all'insulina, che aiuta nella diagnosi del diabete mellito di tipo 2 e nella valutazione della gravità o della progressione della malattia (ad es. Caumo A, Bergman RN, Cobelli C, J Clin Endocrinol Metab 2000, 85 (11): 4396-402). Più in particolare, l'OGTT è estremamente utile per stabilire il grado di iperglicemia nei pazienti con livelli di glicemia a digiuno multipli che non sono stati diagnosticati come

diabetici. Inoltre, l'OGTT è utile per provare i pazienti con sintomi di diabete mellito di tipo 2 in cui la possibile diagnosi di anormale metabolismo dei carboidrati deve essere chiaramente stabilita o confutata.

Pertanto, la ridotta tolleranza al glucosio viene diagnosticata in individui con livelli di glicemia a digiuno inferiori a quelli richiesti per una diagnosi di diabete mellito di tipo 2, ma che hanno una risposta glicemica plasmatica durante l'OGTT tra normale e diabetica. La tolleranza al glucosio alterata è considerata una condizione pre-diabetica e la ridotta tolleranza al glucosio (come definita dall'OGTT) è un forte predittore per lo sviluppo del diabete mellito di tipo 2 (Haffner SM, Diabet Med 1997 agosto; 14 Suppl 3: S12-8).

Il diabete mellito di tipo 2 è una malattia progressiva associata alla riduzione della funzione pancreatica e/o di altri processi correlati all'insulina, aggravata dall'aumento dei livelli plasmatici di glucosio. Pertanto, il diabete mellito di tipo 2 di solito ha una fase pre-diabetica prolungata e vari meccanismi fisio-patologici possono portare a iperglicemia patologica e ridotta tolleranza al glucosio, ad esempio, anomalie nell'uso e nell'efficacia del glucosio, nell'azione dell'insulina e/o nella produzione di insulina nello stato prediabetico (Goldberg RB, Med Clin North Am 1998 lug; 82 (4): 805-21).

Lo stato pre-diabetico associato all'intolleranza al glucosio può anche essere associato a una predisposizione all'obesità addominale, all'insulino-resistenza, all'iperlipidemia e all'ipertensione, cioè alla sindrome 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-Apr; 11 (2): 69-76; Beck-Nielsen H, Henriksen JE, Alford F, Hother-Nielson O, Diabet Med 1996 settembre; 13 (9 Suppl 6): S78-84).

Pertanto, il metabolismo dei carboidrati difettoso è fondamentale per la patogenesi del diabete mellito di tipo 2 e per la ridotta tolleranza al glucosio (Dinneen SF, Diabet Med 1997 agosto; 14 Suppl 3: S19-24). Di fatto, esiste un *continuum* da alterata tolleranza al glucosio e alterata glicemia a digiuno a diabete mellito di tipo 2 definitivo (Ramlo-Halsted BA, Edelman SV, Prim Care 1999 Dec; 26 (4): 771-89).

L'intervento precoce in soggetti a rischio di sviluppare il diabete mellito di tipo 2, concentrandosi sulla riduzione dell'iperglicemia patologica o sulla ridotta tolleranza al glucosio può prevenire o ritardare la progressione verso il diabete mellito di tipo 2 e le complicanze associate e/o la sindrome X. Pertanto, trattando efficacemente la

ridotta tolleranza al glucosio orale e/o livelli elevati di glucosio nel sangue, si può prevenire o inibire la progressione del disturbo al diabete mellito di tipo 2 o alla sindrome X.

Il trattamento tipico dei disturbi glicemici incluso il diabete mellito di tipo 2 e la sindrome X si concentra sul mantenimento del livello glicemico il più vicino possibile alla norma e include dieta ed esercizio fisico e, quando necessario, trattamento con agenti antidiabetici, insulina o una loro combinazione. Il diabete mellito di tipo 2 che non può essere regolato dalla dieta viene trattato con agenti antidiabetici orali inclusi, ma non limitati a, solfoniluree (ad esempio, non limitati alla prima generazione: clorpropamide, tolazamide, tolbutamide, seconda generazione: gliburide, glipizide e terza generazione: glimepiride), biguanidi (ad es. metformina), tiazolidindioni (ad es. rosiglitazone, pioglitazone, troglitazone), inibitori dell'alfa-glucosidasi (ad es. acarbose, miglitol), meglitinidi (ad es. repaglinide), altri composti insulino-sensibilizzanti e/o altri agenti anti-obesità (ad es. orlistat o sibutramina). Per la sindrome X, gli agenti antidiabetici sono inoltre combinati con agenti farmacologici per il trattamento delle concomitanti co-morbilità (ad esempio, antiipertensivi per l'ipertensione, agenti ipolipememici per l'iperlipidemia).

Le terapie di prima linea includono tipicamente metformina e solfoniluree e tiazolidindioni. La monoterapia con metformina è una scelta di prima linea, in particolare per il trattamento di pazienti diabetici di tipo 2 che sono anche obesi e/o dislipidemici. La mancanza di una risposta appropriata alla metformina è spesso seguita dal trattamento con metformina in combinazione con solfoniluree, tiazolidindioni o insulina. Anche la monoterapia con solfonilurea (comprese tutte le generazioni di farmaci) è un'opzione comune di prima linea. Un'altra scelta terapeutica di prima linea può essere il tiazolidindione. Ai pazienti che non rispondono adeguatamente alla monoterapia orale antidiabetica vengono somministrate combinazioni di questi agenti. Quando il controllo glicemico non può essere mantenuto solo con gli antidiabetici orali, la terapia insulinica viene usata sia come monoterapia, sia in combinazione con agenti antidiabetici orali. Queste stesse strategie, opzionalmente in combinazione con strategie aggiuntive (ad es. anti-ipertensivi) possono essere usate per il trattamento della Sindrome X.

Gli agenti anti-diabetici includono, ma non sono limitati a:

a) Solfoniluree, che aumentano la produzione di insulina stimolando le cellule beta pancreatiche e fungono quindi da secretagoghi dell'insulina. Il principale meccanismo d'azione delle solfoniluree è quello di chiudere i canali del potassio sensibili all'ATP nella membrana plasmatica delle cellule beta, dando inizio a una catena di eventi che provocano il rilascio di insulina. Esempi adatti di solfoniluree comprendono, ma non sono limitati a clorpropamide, tolazamide, tolbutamide, gliburide, glipizide, glimepiride e simili.

(b) Meglitinidi, un'altra classe di secretagoghi dell'insulina, che hanno un meccanismo d'azione distinto da quello delle solfoniluree. Esempi adatti di meglitinidi includono, ma non si limitano alla repaglinide.

(c) Agenti che modificano la secrezione di insulina come il Peptide-1 simile a glucagone (GLP-1) e i suoi mimetici, peptide Glucosio-insulinotropico (GIP) e suoi mimetici, Exendin e suoi mimetici, e inibitori di Dipeptil Proteasi (DPPIV).

(d) Biguanidi che riducono la produzione di glucosio epatico e aumentano l'assorbimento di glucosio. Esempi adatti includono, ma non sono limitati a metformina.

(e) Tiazolidindioni, farmaci sensibilizzanti a insulina che diminuiscono la resistenza all'insulina periferica migliorando gli effetti dell'insulina sugli organi bersaglio e sui tessuti. Questi farmaci si legano e attivano il recettore nucleare, il recettore-gamma attivato dal proliferatore del perossisoma (PPAR-gamma) che aumenta la trascrizione di specifici geni sensibili all'insulina. Esempi adatti di agonisti di PPAR-gamma sono i tiazolidindioni che includono, ma non sono limitati a rosiglitazone, pioglitazone, troglitazone, isaglitazone (noto come MCC-555), acido 2-[2-[(2R)-4-esil-3,4-diidro-3-osso-2H-1,4,4-benzossazin-2-il]etossi]-benzen-acetico, e simili. Inoltre, i non-tiazolidindioni agiscono anche come farmaci sensibilizzanti a insulina e includono, ma non sono limitati a GW2570, e simili.

(f) Modulatori del recettore retinoide-X (RXR), anche farmaci sensibilizzanti ad insulina, che includono, ma non sono limitati a targretina, acido 9-cis-retinoico e simili.

(g) Altri agenti sensibilizzanti ad insulina includono, ma non sono limitati a INS-1, inibitori di PTP-1B, inibitori di GSK3, inibitori di glicogeno fosforilasi, inibitori di fruttosio-1,6-bisfosfatasi e simili.

(h) inibitori dell'alfa-glucosidasi che agiscono inibendo l'alfa-glucosidasi. L'alfa-glucosidasi converte il fruttosio

in glucosio, quindi questi inibitori ritardano la digestione dei carboidrati. I carboidrati non digeriti vengono successivamente scomposti nell'intestino, riducendo così il picco di glucosio post-prandiale. Esempi adatti includono, ma non sono limitati a, acarbose e miglitolo.

(i) Insuline, comprese insuline normali o ad azione breve, ad azione intermedia e ad azione prolungata, insulina inalata e analoghi dell'insulina come molecole di insulina con piccole differenze nella sequenza di amminoacidi naturale. Queste insuline modificate possono avere un inizio di azione più rapido e/o una durata d'azione più breve.

(j) Mimetici a piccole molecole di insulina, inclusi, ma non limitati a L-783281, TE-17411 e simili.

(k) inibitori del co-trasportatore di Na-glucosio che inibiscono il riassorbimento renale di glucosio come T-1095, T-1095A, florizina e simili.

(l) agonisti di amilina che includono, ma non sono limitati a pramlintide, e simili.

(m) antagonisti del glucagone come AY-279955 e simili.

Oltre agli agenti antidiabetici, le terapie possono includere un trattamento aggiuntivo con agenti anti-obesità come orlistat, un inibitore della lipasi pancreatica, che previene la degradazione e assorbimento del grasso; o sibutramina, un soppressore dell'appetito e inibitore della ricaptazione di serotonina, norepinefrina e dopamina nel cervello. Altri potenziali agenti anti-obesità aggiuntivi includono, ma non sono limitati a, soppressori dell'appetito che agiscono attraverso meccanismi adrenergici come benzfetamina, fenmetrazina, fentermina, dietilpropione, mazindolo, sibutramina, fenilpropanolamina o, efedrina; agenti soppressori dell'appetito che agiscono attraverso meccanismi serotoninergici come quipazina, fluoxetina, sertralina, fenfluramina o dexfenfluramina; agenti soppressori dell'appetito che agiscono attraverso meccanismi dopaminergici, ad es. apomorfina; agenti soppressori dell'appetito che agiscono attraverso meccanismi istaminergici (ad esempio, mimetici di istamina, modulatori del recettore H3); potenziatori del dispendio energetico come agonisti beta-3 adrenergici e stimolatori della funzione di disaccoppiamento proteico; leptina e mimetici di leptina; antagonisti del neuropeptide Y; modulatori del recettore di melanocortina-1, 3 e 4; agonisti della colecistochinina; mimetici e analoghi del peptide-1 simile a glucagone (GLP-1) (ad es. Exendin); erogeni (ad es. deidroepiandrosterone e

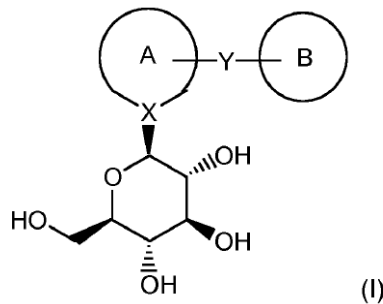
derivati come eticolandione), testosterone, steroidi anabolizzanti (ad es. oxandrolone) e ormoni steroidei; antagonisti del recettore della galanina; agenti di citochine come il fattore neurotrofico ciliare; inibitori di amilasi; agonisti/mimetici di enterostatina; antagonisti di orexina/ipocretina; antagonisti dell'urocortina; agonisti di bombesina; modulatori della proteina chinasi A; mimetici del fattore di rilascio della corticotropina; mimetici di trascrizione regolata da cocaina e anfetamina; mimetici del peptide correlato al gene della calcitonina; e inibitori dell'acido grasso sintetasi.

Rimane la necessità di fornire un trattamento efficace per i disturbi correlati al glucosio come livelli elevati di glucosio, diabete mellito di tipo 2, sindrome X e simili. Rimane inoltre la necessità di fornire un trattamento efficace per disturbi correlati al glucosio che rallenta o impedisce la progressione e/o lo sviluppo del diabete mellito di tipo 2.

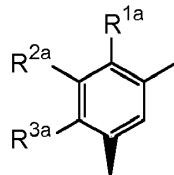
SOMMARIO DELL'INVENZIONE

La presente invenzione è diretta a metformina o un suo sale accettabile farmaceuticamente per l'uso in un metodo per il trattamento di un disturbo correlato al glucosio, detto metodo comprendente la somministrazione a un soggetto che ne ha bisogno di una composizione farmaceutica comprendente

- (a) metformina o un suo sale accettabile farmaceuticamente;
- (b) un composto di formula (I)

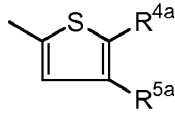


in cui anello A è



in cui R^{1a} è un atomo di alogeno, un gruppo alchilico inferiore, o un gruppo alcossilico inferiore, e R^{2a} e R^{3a} sono atomi di idrogeno;

e Anello B è



in cui R^{4a} è un gruppo fenilico opzionalmente sostituito con un sostituito scelto dal gruppo costituito da un atomo di alogeno, un gruppo nitrilico, un gruppo alchilico inferiore, un gruppo alogeno-alchilico inferiore, un gruppo alcossilico inferiore, un gruppo alogeno-alcossilico inferiore, un gruppo mono- o di-alchilamminico inferiore, un gruppo carbammoilico, e un gruppo mono- o di-alchilcarbammoilico inferiore; o un gruppo eterociclico opzionalmente sostituito con un atomo di alogeno, un gruppo nitrilico, un gruppo alchilico inferiore, un gruppo alcossilico inferiore, un gruppo carbammoilico, o un gruppo mono- o di-alchilcarbammoilico inferiore, e R^{5a} è un atomo di idrogeno; e

Y è -CH₂-;

o un suo sale accettabile farmaceuticamente;

(c) tra circa 5% e circa 50% in peso di diluente scelto dall'elenco comprendente lattosio, cellulosa microcristallina, dicalcio fosfato e amido;

(d) tra circa 1% e circa 10% in peso di legante; e

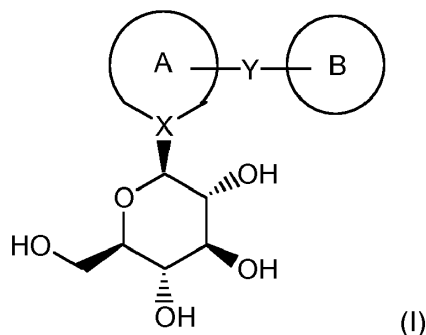
(e) tra circa 1% e circa 10% in peso di disintegrante scelto dall'elenco comprendente sodio amido glicolato, croscarmellosa sodica e crospovidone;

in cui la metformina o suo sale accettabile farmaceuticamente è in una quantità nell'intervallo da circa 500 mg a circa 2000 mg; e il composto di formula (I) è in una quantità da circa 10 mg a circa 300 mg.

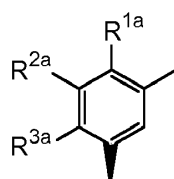
La presente invenzione è rivolta anche ad un composto di formula (I) per uso in un metodo per trattare un disturbo correlato a glucosio, detto metodo comprendente il somministrare ad un soggetto che ne ha bisogno una composizione farmaceutica comprendente

(a) metformina o un suo sale accettabile farmaceuticamente;

(b) un composto di formula (I)

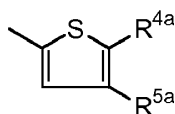


in cui Anello A è



in cui R^{1a} è un atomo di alogeno, un gruppo alchilico inferiore, o un gruppo alcossilico inferiore, e R^{2a} e R^{3a} sono atomi di idrogeno;

e Anello B è



in cui R^{4a} è un gruppo fenilico opzionalmente sostituito con un sostituito scelto dal gruppo costituito da un atomo di alogeno, un gruppo nitrilico, un gruppo alchilico inferiore, un gruppo alogeno-alchilico inferiore, un gruppo alcossilico inferiore, un gruppo alogeno-alcossilico inferiore, un gruppo mono- o di-alchilamminico inferiore, un gruppo carbammoilico, e un gruppo mono- o di-alchilcarbammoilico inferiore; o un gruppo eterociclico opzionalmente sostituito con un atomo di alogeno, un gruppo nitrilico, un gruppo alchilico inferiore, un gruppo alcossilico inferiore, un gruppo carbammoilico, o un gruppo mono- o di-alchilcarbammoilico inferiore, e R^{5a} è un atomo di idrogeno; e

Y è -CH₂-;

o un suo sale accettabile farmaceuticamente;

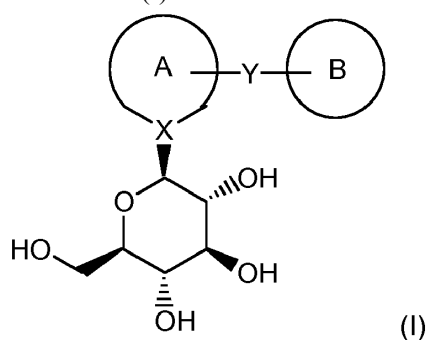
(c) tra circa 5% e circa 50% in peso di diluente scelto dall'elenco comprendente lattosio, cellulosa microcristallina, dicalcio fosfato, e amido;

(d) tra circa 1% e circa 10% in peso di legante; e

(e) tra circa 1% e circa 10% in peso di disintegrante scelto dall'elenco comprendente sodio amido glicolato, croscarmellosa sodica, e crospovidone;

in cui la metformina o suo sale accettabile farmaceuticamente è in una quantità nell'intervallo da circa 500 mg a circa 2000 mg; e il composto di formula (I) è in una quantità nell'intervallo da circa 10 mg a circa 300 mg.

La presente descrizione è rivolta a metodi di co-terapia per il trattamento e prevenzione di disturbi correlati a glucosio, detti metodi comprendenti il somministrare ad un soggetto che ne ha bisogno una quantità terapeutamente efficace di co-terapia comprendente (a) metformina o un suo sale accettabile farmaceuticamente e (b) un composto di formula (I)



in cui Anello A e Anello B sono uno dei seguenti:

(1) Anello A è un anello eterociclico monociclico insaturo opzionalmente sostituito, e Anello B è un anello eterociclico monociclico insaturo opzionalmente sostituito, un anello eterobiciclico condensato insaturo opzionalmente sostituito, o un anello benzenico opzionalmente sostituito; o

(2) Anello A è un anello benzenico opzionalmente sostituito, e Anello B è un anello eterociclico monociclico insaturo opzionalmente sostituito, o un anello eterobiciclico condensato insaturo opzionalmente sostituito in cui Y è legato all'anello eterociclico dell'anello eterobiciclico condensato; o

(3) Anello A è un anello eterobiciclico condensato insaturo opzionalmente sostituito, in cui la porzione di zucchero X-(zucchero) e la porzione -Y-(Anello B) sono entrambe sullo stesso anello eterociclico dell'anello

eterobicyclico condensato, e Anello B è un anello eterociclico monociclico insaturo opzionalmente sostituito, un anello eterobicyclico condensato insaturo opzionalmente sostituito, o un anello benzenico opzionalmente sostituito;

X è un atomo di carbonio o un atomo di azoto; e

Y è $-(CH_2)_n-$ (in cui n è 1 o 2);

o un suo sale accettabile farmaceuticamente, o un suo profarmaco.

La presente descrizione è inoltre rivolta a metodi di co-terapia per il trattamento e prevenzione di disturbi correlati a glucosio, detti metodi comprendenti il somministrare ad un soggetto che ne ha bisogno una quantità terapeuticamente efficace di co-terapia comprendente (a) gliburide e (b) un composto di formula (I) o suo sale accettabile farmaceuticamente.

La presente invenzione è inoltre rivolta a (a) un composto di formula (I) o suo sale accettabile farmaceuticamente in combinazione con (b) metformina o un suo sale accettabile farmaceuticamente e (c) una solfonilurea (preferibilmente gliburide) o suo sale accettabile farmaceuticamente per uso nel trattamento e prevenzione di disturbi correlati a glucosio.

La presente descrizione è inoltre rivolta a metodi di co-terapia per il trattamento e prevenzione di disturbi correlati a glucosio, detti metodi comprendenti il somministrare ad un soggetto che ne ha bisogno una quantità terapeuticamente efficace di co-terapia comprendente (a) metformina o un suo sale accettabile farmaceuticamente e (b) un composto di formula (I) o suo sale accettabile farmaceuticamente e (c) una solfonilurea (preferibilmente gliburide) o suo sale accettabile farmaceuticamente.

La presente invenzione è inoltre rivolta a una composizione farmaceutica comprendente (a) metformina o un suo sale accettabile farmaceuticamente, (b) un composto di formula (I) o suo sale accettabile farmaceuticamente e (c) un eccipiente accettabile farmaceuticamente. Un'illustrazione dell'invenzione è una composizione farmaceutica preparata per mescolamento comprendente (a) metformina o un suo sale accettabile farmaceuticamente, (b) un composto di formula (I) o suo sale accettabile farmaceuticamente e (c) un eccipiente accettabile farmaceuticamente. Illustrativo dell'invenzione è un procedimento per preparare una composizione farmaceutica

comprendente mescolamento comprendente (a) metformina o un suo sale accettabile farmaceuticamente, (b) un composto di formula (I) o suo sale accettabile farmaceuticamente e (c) un eccipiente accettabile farmaceuticamente.

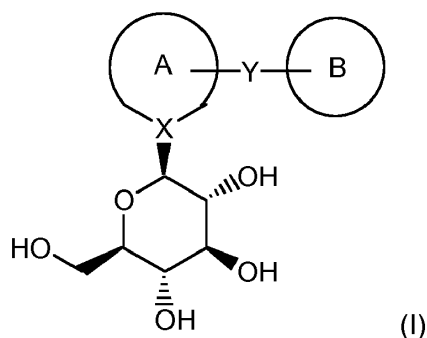
La presente descrizione è inoltre rivolta a una composizione farmaceutica comprendente (a) una solfonilurea (preferibilmente gliburide) o un suo sale accettabile farmaceuticamente, (b) un composto di formula (I) o suo sale accettabile farmaceuticamente e (c) un eccipiente accettabile farmaceuticamente. Un'illustrazione della descrizione è una composizione farmaceutica preparata per mescolamento comprendente (a) una solfonilurea (preferibilmente gliburide) o un suo sale accettabile farmaceuticamente, (b) un composto di formula (I) o suo sale accettabile farmaceuticamente e (c) un eccipiente accettabile farmaceuticamente. Illustrativo della descrizione è un procedimento per preparare una composizione farmaceutica comprendente mescolamento comprendente (a) una solfonilurea (preferibilmente gliburide) o un suo sale accettabile farmaceuticamente, (b) un composto di formula (I) o suo sale accettabile farmaceuticamente e (c) un eccipiente accettabile farmaceuticamente.

La presente invenzione è inoltre rivolta a una composizione farmaceutica comprendente (a) metformina o un suo sale accettabile farmaceuticamente, (b) un composto di formula (I) o suo sale accettabile farmaceuticamente, (c) una solfonilurea o suo sale accettabile farmaceuticamente, e (d) un eccipiente accettabile farmaceuticamente. Un'illustrazione dell'invenzione è una composizione farmaceutica preparata per mescolamento comprendente (a) metformina o un suo sale accettabile farmaceuticamente, (b) un composto di formula (I) o suo sale accettabile farmaceuticamente, (c) una solfonilurea o suo sale accettabile farmaceuticamente, e (d) un eccipiente accettabile farmaceuticamente. Illustrativo dell'invenzione è un procedimento per preparare una composizione farmaceutica comprendente mescolamento comprendente (a) metformina o un suo sale accettabile farmaceuticamente, (b) un composto di formula (I) o suo sale accettabile farmaceuticamente, (c) una solfonilurea o suo sale accettabile farmaceuticamente, e (d) un eccipiente accettabile farmaceuticamente.

DESCRIZIONE DETTAGLIATA DELL'INVENZIONE

La presente descrizione è rivolta a metodi per il trattamento e prevenzione di disturbi correlati a glucosio

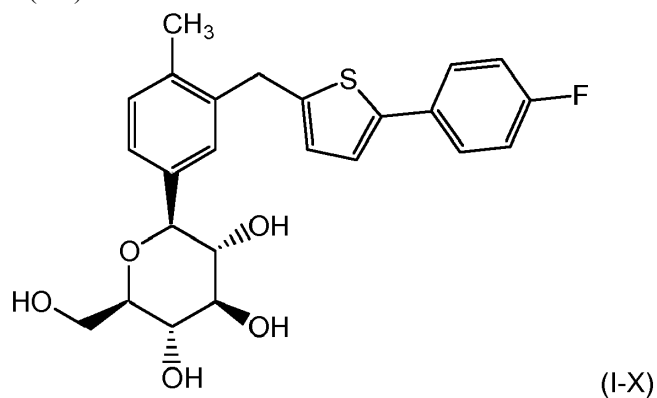
comprendenti il somministrare ad un soggetto che ne ha bisogno una quantità terapeuticamente efficace di co-terapia comprendente (a) metformina o un suo sale accettabile farmaceuticamente e (b) un composto di formula (I)



in cui Anello A, Anello B, X e Y sono come definiti nella presente; o suo sale accettabile farmaceuticamente.

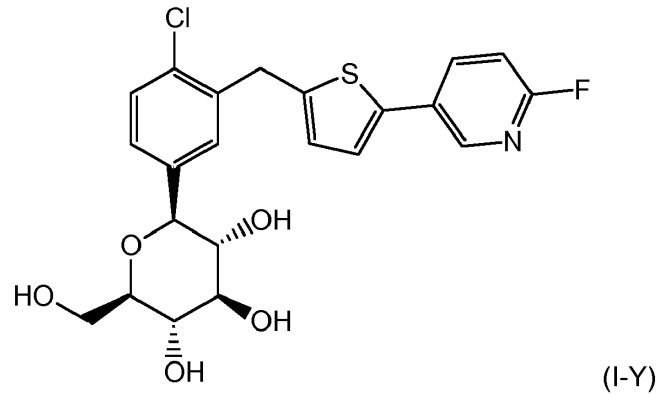
I composti di formula (I) mostrano un'attività inibitoria nei confronti del trasportatore di glucosio sodio-dipendente, come ad esempio SGLT2. I composti di formula (I) mostrano un'attività inibitoria nei confronti del trasportatore di glucosio sodio-dipendente, presente nell'intestino e nel rene di specie di mammiferi, e mostrano inoltre un effetto ipoglicemizzante. I composti di formula (I) possono essere preparati secondo il procedimento come descritto in Nomura, S. et al., pubblicazione di brevetto U.S.A., US 2005/0233988 A1, pubblicata il 20 ottobre 2005.

In una realizzazione, la presente invenzione è rivolta a metformina o un suo sale accettabile farmaceuticamente o (b) un composto di formula (I-X)



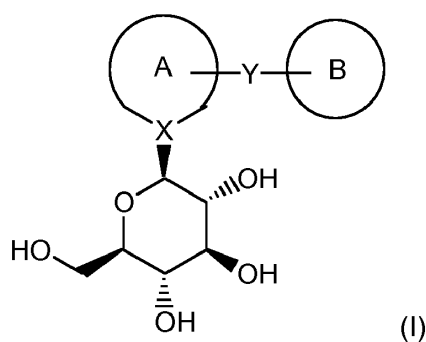
o suo sale accettabile farmaceuticamente per uso in metodi per il trattamento e prevenzione di disturbi correlati a glucosio, detto metodo comprendente il somministrare ad un soggetto che ne ha bisogno una quantità terapeuticamente efficace di co-terapia comprendente (a) metformina o un suo sale accettabile farmaceuticamente e (b) un composto di formula (I-X). In certe realizzazioni preferite, il composto di formula (I-X) è la forma cristallina dell'emi-idrato del composto di Formula (I-X), come descritto in WO 2008/069327.

In un'altra realizzazione, la presente invenzione è rivolta a metformina o un suo sale accettabile farmaceuticamente o (b) un composto di formula (I-Y)



o suo sale accettabile farmaceuticamente, per uso in metodi per il trattamento e prevenzione di disturbi correlati a glucosio comprendenti il somministrare ad un soggetto che ne ha bisogno una quantità terapeuticamente efficace di co-terapia comprendente (a) metformina o un suo sale accettabile farmaceuticamente e (b) un composto di formula (I-Y).

La presente descrizione è inoltre rivolta a metodi per il trattamento e prevenzione di disturbi correlati a glucosio comprendenti il somministrare ad un soggetto che ne ha bisogno una quantità terapeuticamente efficace di co-terapia comprendente (a) una solfonilurea (preferibilmente gliburide) o un suo sale accettabile farmaceuticamente, e (b) un composto di formula (I)



in cui Anello A, Anello B, X e Y sono come definiti nella presente; o suo sale accettabile farmaceuticamente. In un altro aspetto, la presente descrizione è rivolta a metodi per il trattamento e prevenzione di disturbi correlati a glucosio comprendenti il somministrare ad un soggetto che ne ha bisogno una quantità terapeuticamente efficace di co-terapia comprendente (a) una solfonilurea (preferibilmente gliburide) o un suo sale accettabile farmaceuticamente, e (b) un composto di formula (I-X) o suo sale accettabile farmaceuticamente. In un altro aspetto, la presente descrizione è rivolta a metodi per il trattamento e prevenzione di disturbi correlati a glucosio comprendenti il somministrare ad un soggetto che ne ha bisogno una quantità terapeuticamente efficace di co-terapia comprendente (a) una solfonilurea (preferibilmente gliburide) o un suo sale accettabile farmaceuticamente, e (b) un composto di formula (I-Y) o suo sale accettabile farmaceuticamente.

Metformina e più particolarmente metformina cloridrato (noto anche con i nomi commerciali GLUCOPHAGE, RIOMET, FORTAMET, GLUMETZA, OBIMET, DIANBEN, DIABEX, DIAFORMIN e altri) è un farmaco antidiabetico orale della classe delle biguanidi. La metformina è una terapia di prima linea per il diabete mellito di tipo 2, in particolare nelle persone in sovrappeso e obese. La dose iniziale abituale di metformina (ad esempio, come compresse di metformina cloridrato) negli Stati Uniti e in certi altri paesi è di 500 mg due volte al giorno o 850 mg una volta al giorno, somministrata durante i pasti. La dose giornaliera può essere aumentata in incrementi di 500 mg settimanali o 850 mg ogni 2 settimane, fino a un totale di 2000 mg al giorno, somministrati in dosi suddivise. I pazienti possono anche essere titolati da 500 mg due volte al giorno a 850 mg due volte al giorno dopo 2 settimane. Per quei pazienti che richiedono un ulteriore controllo glicemico, la metformina può essere somministrata a una dose giornaliera massima di 2550 mg al giorno. Dosi superiori a 2000 mg possono essere meglio tollerate tre volte al giorno durante i pasti. Preferibilmente, la metformina o il suo sale accettabile

farmaceuticamente è metformina cloridrato.

Gliburide (noto anche come glibenclamide, e conosciuto inoltre con i nomi commerciali DIABETA, GLYNASE PRESTAB, MICRONASE e altri) è un antidiabetico orale della classe delle solfoniluree. Gliburide è usato per il trattamento del diabete mellito di tipo II e agisce inibendo i canali del potassio sensibili all'ATP nelle cellule beta pancreatiche. Questa inibizione provoca la depolarizzazione della membrana cellulare, che provoca l'apertura di canali del calcio dipendenti da potenziale, che a sua volta provoca un aumento del calcio intracellulare nella cellula beta, che stimola il rilascio di insulina. Il dosaggio iniziale per gliburide è in genere da 2,5 mg a 5 mg (da 1,5 g a 3 mg, se somministrato come gliburide micronizzato) assunto giornalmente con i pasti. Se necessario, i dosaggi di gliburide possono essere gradualmente aumentati (a intervalli di 2,5 mg o meno a settimana) fino a 20 mg al giorno (o fino a 12 mg al giorno se somministrati come gliburide micronizzato). Gliburide può anche essere somministrato in associazione con metformina ed è disponibile in combinazione con metformina con i nomi commerciali GLUCOVANCE e GLIBOMET.

La presente invenzione è inoltre rivolta a (a) metformina o un suo sale accettabile farmaceuticamente o (b) un composto di formula (I) o suo sale accettabile farmaceuticamente, o (c) una solfonilurea o suo sale accettabile farmaceuticamente per uso in metodi per il trattamento e prevenzione di disturbi correlati a glucosio comprendenti il somministrare ad un soggetto che ne ha bisogno una quantità terapeutamente efficace di co-terapia comprendente (a) metformina o un suo sale accettabile farmaceuticamente e (b) un composto di formula (I) o suo sale accettabile farmaceuticamente, e (c) una solfonilurea o suo sale accettabile farmaceuticamente.

In una realizzazione, la presente invenzione è rivolta a (a) metformina o un suo sale accettabile farmaceuticamente o (b) un composto di formula (I-X) o suo sale accettabile farmaceuticamente, o (c) una solfonilurea o suo sale accettabile farmaceuticamente per uso in metodi per il trattamento e prevenzione di disturbi correlati a glucosio comprendenti il somministrare ad un soggetto che ne ha bisogno una quantità terapeutamente efficace di co-terapia comprendente (a) metformina o un suo sale accettabile farmaceuticamente e (b) un composto di formula (I-X) o suo sale accettabile farmaceuticamente, e (c) una solfonilurea o suo sale accettabile farmaceuticamente.

In un'altra realizzazione, la presente invenzione è rivolta a (a) metformina o un suo sale accettabile farmaceuticamente o (b) un composto di formula (I-Y) o suo sale accettabile farmaceuticamente, o (c) una solfonilurea o suo sale accettabile farmaceuticamente per uso in metodi per il trattamento e prevenzione di disturbi correlati a glucosio comprendenti il somministrare ad un soggetto che ne ha bisogno una quantità terapeuticamente efficace di co-terapia comprendente (a) metformina o un suo sale accettabile farmaceuticamente e (b) un composto di formula (I-Y) o suo sale accettabile farmaceuticamente, e (c) una solfonilurea o suo sale accettabile farmaceuticamente.

La presente invenzione è inoltre rivolta a (a) metformina o un suo sale accettabile farmaceuticamente o (b) un composto di formula (I) o suo sale accettabile farmaceuticamente, o (c) gliburide per uso in metodi per il trattamento e prevenzione di disturbi correlati a glucosio comprendenti il somministrare ad un soggetto che ne ha bisogno una quantità terapeuticamente efficace di co-terapia comprendente (a) metformina o un suo sale accettabile farmaceuticamente e (b) un composto di formula (I) o suo sale accettabile farmaceuticamente, e (c) gliburide.

In un'altra realizzazione, la presente invenzione è rivolta a (a) metformina o un suo sale accettabile farmaceuticamente o (b) un composto di formula (I-X) o suo sale accettabile farmaceuticamente, o (c) gliburide per uso in metodi per il trattamento e prevenzione di disturbi correlati a glucosio comprendenti il somministrare ad un soggetto che ne ha bisogno una quantità terapeuticamente efficace di co-terapia comprendente (a) metformina o un suo sale accettabile farmaceuticamente e (b) un composto di formula (I-X) o suo sale accettabile farmaceuticamente, e (c) gliburide.

In un'altra realizzazione, la presente invenzione è rivolta a (a) metformina o un suo sale accettabile farmaceuticamente o (b) un composto di formula (I-Y) o suo sale accettabile farmaceuticamente, o (c) gliburide per uso in metodi per il trattamento e prevenzione di disturbi correlati a glucosio comprendenti il somministrare ad un soggetto che ne ha bisogno una quantità terapeuticamente efficace di co-terapia comprendente (a) metformina o un suo sale accettabile farmaceuticamente e (b) un composto di formula (I-Y) o suo sale accettabile farmaceuticamente, e (c) gliburide.

Le solfoniluree sono una classe di composti farmaceutici che aumentano la produzione di insulina stimolando le cellule beta pancreatiche e fungono quindi da secretagoghi dell'insulina. Il principale meccanismo d'azione delle solfoniluree è quello di chiudere i canali del potassio sensibili all'ATP nella membrana plasmatica delle cellule beta, dando inizio a una catena di eventi che provocano il rilascio di insulina. Esempi adatti di solfoniluree comprendono, ma non sono limitati a clorpropamide, tolazamide, tolbutamide, gliburide, glipizide, glimepiride e simili. Un esperto nella tecnica può facilmente determinare dosaggi e regimi per la somministrazione di solfoniluree, ad esempio consultando il PDR (Physician's Desk Reference) e/o la letteratura sui farmaci richiesta dall'FDA inclusa con l'agente farmaceutico. Ad esempio, un dosaggio rappresentativo per clorpropamide (DIABINESE®) è di 100-250 mg QD; per tolazamide (TOLINASE®) è di 250 mg QD o BID; per tolbutamide (ORINASE®) è di 1000 mg BID o TID; per glimepiride (AMARYL®) è di 2 mg QD; per glipizide (GLUCOTROL®) è di 5-10 mg QD o BID; e per gliburide (DIABETA®, MICRONASE®) è di 2,5-5 mg QD o BID.

In una realizzazione della presente invenzione, la solfonilurea è scelta dal gruppo costituito da clorpropamide, tolazamide e tolbutamide; in cui la solfonilurea è presente in (somministrata in) una quantità nell'intervallo da circa 100 mg a circa 3000 mg, o qualsiasi quantità o intervallo in esso, preferibilmente in una quantità nell'intervallo da circa 100 mg a circa 1000 mg, o qualsiasi quantità o intervallo in esso. In un'altra realizzazione della presente invenzione, la solfonilurea è scelta dal gruppo costituito da gliburide, glipizide e glimepiride; ed è presente in una quantità nell'intervallo da circa 0,1 mg a circa 50 mg, o qualsiasi quantità o intervallo in esso, preferibilmente in una quantità nell'intervallo da circa 1,0 mg a circa 50 mg, più preferibilmente in una quantità nell'intervallo da circa 2,0 mg a circa 25 mg, o qualsiasi quantità o intervallo in esso.

In un'altra realizzazione della presente invenzione, la solfonilurea è gliburide; in cui la gliburide è presente in (somministrata in) una quantità nell'intervallo da circa 1,0 mg a circa 20 mg al giorno, o qualsiasi quantità o intervallo in esso; preferibilmente in una quantità nell'intervallo da circa 2,5 mg a circa 20 mg, al giorno, o qualsiasi quantità o intervallo in esso, più preferibilmente in una quantità nell'intervallo da circa 2,5 mg a circa 10 mg al giorno, o qualsiasi quantità o intervallo in esso, più preferibilmente in una quantità nell'intervallo da

circa 2,5 mg a circa 5 mg al giorno, o qualsiasi quantità o intervallo in esso.

La presente invenzione è inoltre rivolta a una composizione farmaceutica comprendente una quantità terapeuticamente efficace di co-terapia comprendente (a) metformina o un suo sale accettabile farmaceuticamente; e (b) un composto di formula (I) o suo sale accettabile farmaceuticamente. La presente invenzione è inoltre rivolta a una composizione farmaceutica comprendente una quantità terapeuticamente efficace di co-terapia comprendente (a) gliburide; e (b) un composto di formula (I) o suo sale accettabile farmaceuticamente.

La presente invenzione è inoltre rivolta a una composizione farmaceutica comprendente una quantità terapeuticamente efficace di co-terapia comprendente (a) metformina o un suo sale accettabile farmaceuticamente; (b) un composto di formula (I) o suo sale accettabile farmaceuticamente, e (c) una solfonilurea o suo sale accettabile farmaceuticamente.

In una realizzazione, la presente invenzione è rivolta a una composizione farmaceutica comprendente (a) metformina o un suo sale accettabile farmaceuticamente e (b) un composto di formula (I-X) o suo sale accettabile farmaceuticamente. In un'altra realizzazione, la presente invenzione è rivolta a una composizione farmaceutica comprendente (a) metformina o un suo sale accettabile farmaceuticamente e (b) un composto di formula (I-Y) o suo sale accettabile farmaceuticamente. In un'altra realizzazione della presente invenzione, la composizione farmaceutica è una forma di dosaggio a rilascio immediato. In un'altra realizzazione della presente invenzione, la composizione farmaceutica è una forma di dosaggio a rilascio prolungato, in cui la forma di dosaggio rilascia gli uno o più ingredienti attivi nel corso di un periodo di tempo nell'intervallo da circa 8 a circa 24 ore, o qualsiasi quantità o intervallo in esso.

In una realizzazione, la presente invenzione è rivolta a una composizione farmaceutica comprendente (a) gliburide e (b) un composto di formula (I-X) o suo sale accettabile farmaceuticamente. In un'altra realizzazione, la presente invenzione è rivolta a una composizione farmaceutica comprendente (a) gliburide e (b) un composto di formula (I-Y) o suo sale accettabile farmaceuticamente. In un'altra realizzazione della presente invenzione, detta composizione farmaceutica è una forma di dosaggio a rilascio immediato. In un'altra realizzazione della

presente invenzione, la composizione farmaceutica è una forma di dosaggio a rilascio prolungato, in cui la forma di dosaggio rilascia gli uno o più ingredienti attivi nel corso di un periodo di tempo nell'intervallo da circa 8 a circa 24 ore, o qualsiasi quantità o intervallo in esso.

In una realizzazione, la presente invenzione è rivolta a una composizione farmaceutica comprendente (a) metformina o un suo sale accettabile farmaceuticamente, (b) un composto di formula (I-X) o suo sale accettabile farmaceuticamente, e (c) una solfonilurea o suo sale accettabile farmaceuticamente. In un'altra realizzazione, la presente invenzione è rivolta a una composizione farmaceutica comprendente (a) metformina o un suo sale accettabile farmaceuticamente, (b) un composto di formula (I-Y) o suo sale accettabile farmaceuticamente, e (c) una solfonilurea o suo sale accettabile farmaceuticamente. In un'altra realizzazione della presente invenzione, la composizione farmaceutica è una forma di dosaggio a rilascio immediato. In un'altra realizzazione della presente invenzione, la composizione farmaceutica è una forma di dosaggio a rilascio prolungato, in cui la forma di dosaggio rilascia uno o più degli ingredienti attivi nel corso di un periodo di tempo nell'intervallo da circa 8 a circa 24 ore, o qualsiasi quantità o intervallo in esso, preferibilmente nel corso di un tempo nell'intervallo da circa 8 ore a circa 12 ore, o qualsiasi quantità o intervallo in esso.

In una realizzazione, la presente invenzione è rivolta a una composizione farmaceutica in cui la metformina o suo sale accettabile farmaceuticamente è metformina cloridrato. In un aspetto, la presente descrizione è rivolta a una composizione farmaceutica in cui la metformina cloridrato è presente a una quantità di dosaggio nell'intervallo da circa 100 mg a circa 2000 mg, preferibilmente da circa 250 mg a circa 2000 mg, preferibilmente da circa 250 mg a circa 1000 mg, o qualsiasi quantità o intervallo in esso. In un'altra realizzazione, la presente invenzione è rivolta a una composizione farmaceutica in cui la metformina cloridrato è presente a una quantità di dosaggio scelta dal gruppo costituito da 500 mg, 750 mg, 850 mg, 1000 mg, 1700 mg e 2000 mg.

In una realizzazione, la presente invenzione è rivolta a una composizione farmaceutica in cui la gliburide è presente a una quantità di dosaggio nell'intervallo da circa 1,0 mg a circa 20,0 mg, preferibilmente da circa 2,5 mg a circa 20,0 mg, più preferibilmente da circa 2,5 mg a circa 10,0 mg, o qualsiasi quantità o intervallo in esso.

In un'altra realizzazione, la presente invenzione è rivolta a una composizione farmaceutica in cui la gliburide è presente a una quantità di dosaggio scelta dal gruppo costituito da 1,0, 1,5, 2,5, 5,0, 7,5, 10, 12,5, 15 e 20 mg.

In una realizzazione, la presente invenzione è rivolta a una composizione farmaceutica in cui il composto di formula (I) o suo sale accettabile farmaceuticamente è scelto dal gruppo costituito da un composto di formula (I-X) o suo sale accettabile farmaceuticamente; e un composto di formula (I-Y) o suo sale accettabile farmaceuticamente. In un'altra realizzazione, la presente invenzione è rivolta a una composizione farmaceutica in cui il composto di formula (I) o suo sale accettabile farmaceuticamente è il composto di formula (I-X) o suo sale accettabile farmaceuticamente.

In un aspetto, la presente descrizione è rivolta a una composizione farmaceutica in cui il composto di formula (I-X) o suo sale accettabile farmaceuticamente è presente a una quantità di dosaggio nell'intervallo da circa 1 mg a circa 500 mg, preferibilmente da circa 1 mg a circa 300 mg, preferibilmente da circa 25 mg a circa 300 mg, o qualsiasi quantità o intervallo in esso. In un'altra realizzazione, la presente invenzione è rivolta a una composizione farmaceutica in cui il composto di formula (I-X) o suo sale accettabile farmaceuticamente è presente a una quantità di dosaggio nell'intervallo da circa 25 mg a circa 300 mg, preferibilmente scelto dal gruppo costituito da 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg e 300 mg.

In un aspetto, la presente invenzione è rivolta a una composizione farmaceutica in cui il composto di formula (I-Y) o suo sale accettabile farmaceuticamente è presente a una quantità di dosaggio nell'intervallo da 1 mg a circa 500 mg, preferibilmente da circa 1 mg a circa 100 mg, o da circa 1 mg a circa 50 mg, o qualsiasi quantità o intervallo in esso. In un'altra realizzazione, la presente invenzione è rivolta a una composizione farmaceutica in cui il composto di formula (I-Y) o suo sale accettabile farmaceuticamente è presente a una quantità di dosaggio scelta dal gruppo costituito da 10 mg, 25 mg, 50 mg e 100 mg.

In ancora un'altra realizzazione, la presente invenzione è rivolta a una composizione farmaceutica comprendente:

- (a) metformina o un suo sale accettabile farmaceuticamente;
- (b) un composto di formula (I) o suo sale accettabile farmaceuticamente scelto dal gruppo costituito da un composto di formula (I-X) o suo sale accettabile farmaceuticamente; e un composto di formula (I-Y) o suo sale

accettabile farmaceuticamente;

in cui la metformina o suo sale accettabile farmaceuticamente è presente in una quantità nell'intervallo da circa 500 mg a circa 2000 mg, preferibilmente da circa 500 mg a circa 1000 mg, o qualsiasi quantità o intervallo in esso; e

in cui il composto di formula (I) o suo sale accettabile farmaceuticamente è presente in una quantità nell'intervallo da circa 10 mg a circa 300 mg, o qualsiasi quantità o intervallo in esso.

In ancora un'altra realizzazione, la presente invenzione è rivolta a una composizione farmaceutica comprendente:

(a) gliburide; in cui la gliburide è presente in una quantità nell'intervallo da circa 1,0 mg a circa 20 mg, preferibilmente da circa 2,5 mg a circa 20 mg, o qualsiasi quantità o intervallo in esso; e

(b) un composto di formula (I) o suo sale accettabile farmaceuticamente (in cui il composto di formula (I) o suo sale accettabile farmaceuticamente è preferibilmente scelto dal gruppo costituito da un composto di formula (I-X) o suo sale accettabile farmaceuticamente; e un composto di formula (I-Y) o suo sale accettabile farmaceuticamente); in cui il composto di formula (I) o suo sale accettabile farmaceuticamente è presente in una quantità nell'intervallo da circa 10 mg a circa 300 mg, o qualsiasi quantità o intervallo in esso.

In una realizzazione della presente invenzione, il composto di formula (I) è un composto di formula (I-X) ed è presente nella composizione farmaceutica in una quantità nell'intervallo da circa 50 mg a circa 300 mg, o qualsiasi quantità o intervallo in esso. In un'altra realizzazione della presente invenzione, il composto di formula (I) è un composto di formula (I-Y) ed è presente nella composizione farmaceutica in una quantità nell'intervallo da circa 10 mg a circa 100 mg, o qualsiasi quantità o intervallo in esso, più preferibilmente in una quantità nell'intervallo da circa 10 mg a circa 50 mg, o qualsiasi suo intervallo.

In ancora un'altra realizzazione, la presente invenzione è rivolta a una composizione farmaceutica comprendente:

(a) metformina o un suo sale accettabile farmaceuticamente; in cui la metformina o suo sale accettabile farmaceuticamente è presente in una quantità nell'intervallo da circa 500 mg a circa 2000 mg, preferibilmente da circa 500 mg o circa 1000 mg, o qualsiasi quantità o intervallo in esso;

(b) un composto di formula (I) o suo sale accettabile farmaceuticamente (in cui il composto di formula (I) è

preferibilmente scelto dal gruppo costituito da un composto di formula (I-X) o suo sale accettabile farmaceuticamente; e un composto di formula (I-Y) o suo sale accettabile farmaceuticamente); in cui il composto di formula (I) o suo sale accettabile farmaceuticamente è presente in una quantità nell'intervallo da circa 10 mg a circa 300 mg, o qualsiasi quantità o intervallo in esso; e

(c) gliburide; in cui la gliburide è presente in una quantità nell'intervallo da circa 1,0 mg a circa 20 mg, preferibilmente da circa 2,5 mg a circa 20 mg, o qualsiasi quantità o intervallo in esso.

In una realizzazione, la presente invenzione è rivolta a una composizione farmaceutica comprendente (a) metformina cloridrato; (b) un composto di formula (I) o suo sale accettabile farmaceuticamente scelto dal gruppo costituito da un composto di formula (I-X) o suo sale accettabile farmaceuticamente; e un composto di formula (I-Y) o suo sale accettabile farmaceuticamente; e uno o più eccipienti accettabili farmaceuticamente. Gli eccipienti accettabili farmaceuticamente, includono ma non sono limitati a, disintegranti, leganti, diluenti, lubrificanti, stabilizzanti, antiossidanti, tensioattivi, coloranti, plastificanti, rivestimenti e simili. Più particolarmente, eccipienti farmaceutici adatti comprendono uno o più dei seguenti: (i) diluenti come lattosio, cellulosa microcristallina, dicalcio fosfato, amido e simili; (ii) leganti come polivinilpirrolidone (come POVIDONE), metilcellulosa, idrossipropil cellulosa, idrossipropil metilcellulosa (come METHOCEL™ E-5), e simili; (iii) disintegranti come sodio amido glicolato, croscarmellosa sodica, crospovidone e simili; (iv) agenti bagnanti come tensioattivi, come sodio lauril stearato, polisorbato 20, e simili; (v) lubrificanti come magnesio stearato, sodio stearil fumarato, talco, e simili; (vi) promotori di scorrimento o agenti di scorrevolezza come biossido di silicio colloidale, talco e simili; e altri eccipienti noti per essere utili nella preparazione di composizioni farmaceutiche. Eccipienti farmaceutici adatti supplementari e le loro proprietà possono essere trovati in testi come Handbook of Pharmaceutical Excipients, a cura di R.C. Rowe, P.J. Sheskey & P.J. Weller, quarta edizione (pubblicato da Pharmaceutical Press, a Division of Royal Pharmaceutical Society of Great Britain). In un'altra realizzazione, la presente invenzione è rivolta a una composizione farmaceutica come descritta sopra, comprendente inoltre una solfonilurea o suo sale accettabile farmaceuticamente.

Riempitivi o diluenti per l'uso nelle composizioni farmaceutiche della presente invenzione includono riempitivi o

diluenti tipicamente usati nella formulazione di prodotti farmaceutici. Esempi di riempitivi o diluenti per l'uso secondo la presente invenzione includono ma non sono limitati a zuccheri come lattosio, destrosio, glucosio, saccarosio, cellulosa, amidi e derivati di carboidrati, polisaccaridi (inclusi destrati e maltodestrina), polioli (incluso mannitolo, xilitolo e sorbitolo), ciclodestrine, carbonati di calcio, carbonati di magnesio, cellulosa microcristallina, loro combinazioni e simili.

Leganti per l'uso nelle composizioni farmaceutiche della presente invenzione includono leganti comunemente usati nella formulazione di prodotti farmaceutici. Esempi di leganti per l'uso secondo la presente invenzione includono ma non sono limitati a derivati di cellulosa (inclusi idrossipropilcellulosa, idrossipropilmetilcellulosa, metilcellulosa e sodio carbossimetilcellulosa), glicole, saccarosio, destrosio, sciroppo di mais, polisaccaridi (inclusa gomma arabica, adragante, guar, alginati e amido), amido di mais, amido pregelatinizzato, amido di mais modificato, gelatina, polivinilpirrolidone, polietilene, polietilenglicole, loro combinazioni e simili.

Disintegranti per l'uso nelle composizioni farmaceutiche della presente invenzione includono disintegranti comunemente usati nella formulazione di prodotti farmaceutici. Esempi di disintegranti per l'uso secondo la presente invenzione includono ma non sono limitati ad amidi e amidi reticolati, cellulose e polimeri, loro combinazioni e simili. Disintegranti rappresentativi comprendono cellulosa microcristallina, sodio croscarmellosa, acido alginico, alginato di sodio, crosprovidone, cellulosa, agar e gomme correlate, sodio amido glicolato, amido di mais, amido di patata, sodio amido glicolato, Veegum HV, metilcellulosa, agar, bentonite, sodio carbossimetilcellulosa, calcio carbossimetilcellulosa, carbossimetilcellulosa, acido alginico, gomma di guar loro combinazioni e simili.

Lubrificanti, agenti di scorrevolezza o agenti anti-adesivi per l'uso nelle composizioni farmaceutiche della presente invenzione includono lubrificanti, agenti di scorrevolezza e agenti anti-adesivi comunemente usati nella formulazione di prodotti farmaceutici. Esempi per l'uso secondo la presente invenzione includono ma non sono limitati a carbonato di magnesio, laurilsolfato di magnesio, silicato di calcio, talco, biossido di silicio da fase gassosa, loro combinazioni e simili. Altri lubrificanti utili includono ma non sono limitati a stearato di magnesio, stearato di calcio, acido stearico, sodio stearil fumarato, polietilenglicole, sodio lauril solfato, magnesio lauril

solfato, sodio benzoato, biossido di silicio colloidale, ossido di magnesio, silicato di magnesio, olio minerale, oli vegetali idrogenati, cere, gliceril-behenato, polietilenglicole e loro combinazioni, e simili.

I tensioattivi per l'uso nelle composizioni farmaceutiche della presente invenzione includono tensioattivi comunemente usati nella formulazione di prodotti farmaceutici. Esempi di tensioattivi per l'uso secondo la presente invenzione includono ma non sono limitati a tensioattivi ionici e non ionici o agenti bagnanti comunemente usati nella formulazione di prodotti farmaceutici, come olio di ricino etossilato, gliceridi poliglicolati, monogliceridi acetilati, esteri di acido grasso di sorbitano, polossameri, esteri di acidi grassi di poliossietilene sorbitano, derivati di poliossietilene, monogliceridi o loro derivati etossilati, digliceridi o loro derivati poliossietilenici, sodio docusato, sodio laurilsolfato, acido colico o loro derivati, lecitine, fosfolipidi, loro combinazioni e simili.

Altri polimeri comunemente usati come eccipienti in composizioni farmaceutiche includono, ma non sono limitati a, metilcellulosa (MC), etilcellulosa (EC), idrossietilcellulosa (HEC), metil idrossietilcellulosa (MHEC), idrossipropilcellulosa (HPC), idrossipropilmetilcellulosa (HPMC), sodio carbossimetilcellulosa (NaCMC) e simili.

Le composizioni farmaceutiche possono inoltre comprendere antiossidanti e agenti chelanti. Ad esempio, le formulazioni farmaceutiche possono comprendere idrossianisolo butilato (BHA), idrossitoluene butilato (BHT), propil gallato (PG), metabisolfito di sodio, ascorbil palmitato, metabisolfito di potassio, EDTA disodico (acido etilendiamminotetraacetico, noto anche come edetato disodico), EDTA, acido tartarico, acido citrico, acido citrico monoidrato e solfito di sodio.

Le composizioni farmaceutiche possono inoltre opzionalmente comprendere uno o più regolatori di scorrimento (o agenti di scorrevolezza). Regolatori di flusso possono essere presenti in polveri o granuli e vengono addizionati per aumentare la fluidità della composizione durante la fabbricazione, in particolare nella preparazione di compresse prodotte mediante pressatura di polveri o granuli. I regolatori di flusso che possono essere impiegati includono, ma non sono limitati a, biossido di silicio altamente disperso (Aerosil) o amido essiccato.

Un esperto nella tecnica riconoscerà subito che gli eccipienti accettabili farmaceuticamente appropriati sono scelti in modo tale che essi siano compatibili con altri eccipienti e non si leghino con il composto(i) medicinale (ingrediente(i) attivo) né causino la degradazione del farmaco.

Le composizioni in compresse possono inoltre opzionalmente comprendere un rivestimento. Rivestimenti adatti includono, ma non sono limitati a, polimeri filmogeni, come ad esempio quelli del gruppo dei derivati della cellulosa, destrine, amidi, gomme naturali, come, ad esempio, gomma arabica, xantani, alginati, alcol polivinilico, polimetacrilati e loro derivati, come ad esempio Eudragit®; che possono essere applicati alla compressa come soluzioni o sospensioni mediante i vari metodi convenzionali farmaceutici, come ad esempio rivestimento di pellicola. Il rivestimento viene tipicamente applicato come soluzioni/sospensioni che, oltre a qualsiasi polimero filmogeno presente, possono comprendere inoltre uno o più coadiuvanti, come agenti di idrofilia, plastificanti, tensioattivi, coloranti e pigmenti bianchi, come ad esempio biossido di titanio.

Nell'invenzione, la composizione farmaceutica comprende tra circa il 5% e circa il 50% in peso di diluenti (rispetto al peso totale della composizione o dello strato di composizione), preferibilmente tra circa 5% e circa 25% in peso di diluente, più preferibilmente circa 7% di diluente.

Nell'invenzione, la composizione farmaceutica comprende tra circa 1% e circa 10% in peso di legante (rispetto al peso totale della composizione o dello strato di composizione), preferibilmente tra circa 3% e circa 5% in peso di legante, più preferibilmente circa 4% di legante.

Nell'invenzione, la composizione farmaceutica comprende tra circa 1% e circa 10% in peso di disintegrante (rispetto al peso totale della composizione o dello strato di composizione), preferibilmente tra circa 2% e circa 5% in peso di disintegrante, più preferibilmente circa 3% di disintegrante.

In altre realizzazioni della presente invenzione, la composizione farmaceutica comprende preferibilmente tra circa 0% e circa 5% in peso di agente bagnante (rispetto al peso totale della composizione o dello strato di composizione), più preferibilmente tra circa 0,1% e circa 2% in peso di agente bagnante, più preferibilmente ancora circa 0,3% di agente bagnante.

In altre realizzazioni della presente invenzione, la composizione farmaceutica comprende preferibilmente tra

circa 0% e circa 3% in peso di lubrificante (rispetto al peso totale della composizione o dello strato di composizione), più preferibilmente tra circa 0,1% e circa 2% di lubrificante in peso, più preferibilmente ancora circa 0,5% di lubrificante.

Definizioni

Il termine "**atomo di alogeno**" o "**alogeno**" significa cloro, bromo, fluoro e iodio, e cloro e fluoro sono preferibili.

Il termine "**gruppo alchilico**" significa una catena idrocarburica monovalente satura lineare o ramificata avente da 1 a 12 atomi di carbonio. Il gruppo alchilico a catena lineare o a catena ramificata avente da 1 a 6 atomi di carbonio è preferibile, e il gruppo alchilico a catena lineare o a catena ramificata avente da 1 a 4 atomi di carbonio è maggiormente preferibile. Loro esempi sono gruppo metilico, gruppo etilico, gruppo propilico, gruppo isopropilico, gruppo butilico, gruppo t-butilico, gruppo isobutilico, gruppo pentilico, gruppo esilico, gruppo isoetilico, gruppo etilico, gruppo 4,4-dimetilpentilico, gruppo ottilico, gruppo 2,2,4-trimetilpentilico, gruppo nonilico, gruppo decilico, e vari loro isomeri a catena ramificata. Inoltre, il gruppo alchilico può essere sostituito opzionalmente e indipendentemente da 1 fino a 4 sostituenti come elencati di seguito, se necessario.

Il termine "**gruppo alchilenico**" o "**alchilene**" significa una catena idrocarburica satura bivalente lineare o ramificata avente da 1 a 12 atomi di carbonio. Il gruppo alchilenico a catena lineare o a catena ramificata avente da 1 a 6 atomi di carbonio è preferibile, e il gruppo alchilenico a catena lineare o a catena ramificata avente da 1 a 4 atomi di carbonio è maggiormente preferibile. Loro esempi sono gruppo metilenico, gruppo etilenico, gruppo propilenico, gruppo trimetilenico, ecc. Se necessario, il gruppo alchilenico può opzionalmente essere sostituito allo stesso modo del suddetto "gruppo alchilico". Quando gruppi alchilenici come sopra definiti si attaccano a due diversi atomi di carbonio dell'anello benzenico, essi formano un carbociclo a cinque, sei o sette termini "anellato" insieme agli atomi di carbonio a cui sono attaccati e possono opzionalmente essere sostituiti da uno o più sostituenti definiti sotto.

Il termine "**gruppo alchenilico**" significa una catena idrocarburica monovalente lineare o ramificata avente da 2 a 12 atomi di carbonio e avente almeno un doppio legame. Il gruppo alchenilico preferibile è un gruppo

alchenilico a catena lineare o ramificata avente da 2 a 6 atomi di carbonio e il gruppo alchenilico a catena lineare o a catena ramificata avente da 2 a 4 atomi di carbonio è più preferibile. Loro esempi sono gruppo vinilico, gruppo 2-propenilico, gruppo 3-butenilico, gruppo 2-butenilico, gruppo 4-pentenilico, gruppo 3-pentenilico, gruppo 2-esenilico, gruppo 3-esenilico, gruppo 2-eptenilico, gruppo 3-eptenilico, gruppo 4-eptenilico, gruppo 3-ottenilico, gruppo 3-nonenilico, gruppo 4-decenilico, gruppo 3-undecenilico, gruppo 4-dodecenilico, gruppo 4,8,12-tetradecatrienilico, ecc. Il gruppo alchenilico può essere sostituito opzionalmente e indipendentemente da 1 fino a 4 sostituenti come menzionati di seguito, se necessario.

Il termine "**gruppo alchenilenico**" significa una catena idrocarburica bivalente lineare o ramificata avente da 2 a 12 atomi di carbonio e avente almeno un doppio legame. Il gruppo alchenilenico a catena lineare o ramificata avente da 2 a 6 atomi di carbonio è preferibile e il gruppo alchenilenico a catena lineare o a catena ramificata avente da 2 a 4 atomi di carbonio è maggiormente preferibile. Loro esempi sono gruppo vinilenico, gruppo propenilenico, gruppo butadienilenico, ecc. Se necessario, il gruppo alchenilico può opzionalmente essere sostituito da 1 a 4 sostituenti come menzionato di seguito, se necessario. Quando gruppi alchenilenici come sopra definiti si attaccano a due diversi atomi di carbonio dell'anello benzenico, formano un carbociclo anellato a cinque, sei o sette membri (ad esempio un anello benzenico condensato) insieme agli atomi di carbonio a cui sono attaccati e possono opzionalmente essere sostituiti da uno o più sostituenti definiti di seguito.

Il termine "**gruppo alchililico**" significa una catena idrocarburica monovalente lineare o ramificata avente almeno un triplo legame. Il gruppo alchililico preferibile è un gruppo alchililico a catena lineare o a catena ramificata avente da 2 a 6 atomi di carbonio, e il gruppo alchililico a catena lineare o a catena ramificata avente da 2 a 4 atomi di carbonio è maggiormente preferibile. Loro esempi sono gruppo 2-propinilico, gruppo 3-butinilico, gruppo 2-butinilico, gruppo 4-pentinilico, gruppo 3-pentinilico, gruppo 2-esinilico, gruppo 3-esinilico, gruppo 2-eptinilico, gruppo 3-eptinilico, gruppo 4-eptinilico, gruppo 3-ottinilico, gruppo 3-noninilico, gruppo 4-decinilico, gruppo 3-undecinilico, gruppo 4-dodecinilico, gruppo ecc. Il gruppo alchililico può essere sostituito opzionalmente e indipendentemente da 1 fino a 4 sostituenti come menzionati di seguito, se necessario.

Il termine "**gruppo cicloalchilico**" significa un anello idrocarburico saturo monovalente monociclico o biciclico

avente da 3 a 12 atomi di carbonio e il gruppo idrocarburico saturo monociclico avente da 3 a 7 atomi di carbonio è maggiormente preferibile. Loro esempi sono un gruppo alchilico monociclico e un gruppo alchilico biciclico come gruppo ciclopropilico, gruppo ciclobutilico, gruppo ciclopentilico, gruppo cicloesilico, gruppo cicloeptilico, gruppo cicloottilico, gruppo ciclodecilico, ecc. Questi gruppi possono essere sostituiti opzionalmente ed indipendentemente da 1 a 4 sostituenti come indicato di seguito, se necessario. Il gruppo cicloalchilico può opzionalmente essere condensato con un anello idrocarburico saturo o un anello idrocarburico insaturo (detto anello idrocarburico saturo e anello idrocarburico insaturo può opzionalmente contenere un atomo di ossigeno, un atomo di azoto, un atomo di zolfo, SO o SO₂ all'interno dell'anello, se necessario), e l'anello idrocarburico saturo condensato e l'anello idrocarburico insaturo condensato possono essere opzionalmente e indipendentemente sostituiti da 1 a 4 sostituenti come indicato di seguito.

Il termine "**gruppo cicloalchilidenico**" significa un anello idrocarburico saturo bivalente o monociclico avente da 3 a 12 atomi di carbonio e il gruppo idrocarburico saturo monociclico avente da 3 a 6 atomi di carbonio è preferibile. Loro esempi sono un gruppo alchilidenico monociclico e un gruppo alchilidenico biciclico come gruppo ciclopropilidenico, gruppo ciclobutilidenico, gruppo ciclopentilidenico, gruppo cicloesilidenico, ecc. Questi gruppi possono essere opzionalmente ed indipendentemente sostituiti da 1 a 4 sostituenti come menzionato di seguito, se necessario. Inoltre, il gruppo cicloalchilidenico può opzionalmente essere condensato con un anello idrocarburico saturo o un anello idrocarburico insaturo (detto anello idrocarburico saturo e anello idrocarburico insaturo può opzionalmente contenere un atomo di ossigeno, un atomo di azoto, un atomo di zolfo, SO o SO₂ all'interno dell'anello, se necessario), e l'anello idrocarburico saturo condensato e l'anello idrocarburico insaturo possono essere opzionalmente ed indipendentemente sostituiti da 1 a 4 sostituenti come menzionato di seguito.

Il termine "**gruppo cicloalchenilico**" significa un anello idrocarburico monovalente monociclico o biciclico avente da 4 a 12 atomi di carbonio e avente almeno un doppio legame. Il gruppo cicloalchenile preferibile è un gruppo idrocarburico insaturo monociclico avente da 4 a 7 atomi di carbonio. Loro esempi sono gruppi alchenilici monociclici come gruppo ciclopentenilico, gruppo ciclopentadienilico, gruppo cicloesenilico, ecc.

Questi gruppi possono essere opzionalmente e indipendentemente sostituiti da 1 a 4 sostituenti come menzionato di seguito, se necessario. Inoltre, il gruppo cicloalchenilico può opzionalmente essere condensato con un anello idrocarburico saturo o un anello idrocarburico insaturo (detto anello idrocarburico saturo e anello idrocarburico insaturo può opzionalmente contenere un atomo di ossigeno, un atomo di azoto, un atomo di zolfo, SO o SO₂ all'interno dell'anello, se necessario), e l'anello idrocarburico saturo condensato e l'anello idrocarburico insaturo possono essere opzionalmente ed indipendentemente sostituiti da 1 a 4 sostituenti come menzionato di seguito.

Il termine "**gruppo cicloalchilico**" significa un anello idrocarburico insaturo monociclico o biciclico avente da 6 a 12 atomi di carbonio e avente almeno un triplo legame. Il gruppo cicloalchilico preferibile è un gruppo idrocarburico insaturo monociclico avente da 6 a 8 atomi di carbonio. Loro esempi sono gruppi alchilici monociclici come gruppo cicloottilico, gruppo ciclodecilico. Questi gruppi possono opzionalmente essere sostituiti da 1 a 4 sostituenti come indicato di seguito, se necessario. Inoltre, il gruppo cicloalchilico può opzionalmente ed indipendentemente essere condensato con un anello idrocarburico saturo o un anello idrocarburico insaturo (detto anello idrocarburico saturo e anello idrocarburico insaturo può opzionalmente contenere un atomo di ossigeno, un atomo di azoto, un atomo di zolfo, SO o SO₂ all'interno dell'anello, se necessario) e l'anello idrocarburico saturo condensato o l'anello idrocarburico insaturo possono essere opzionalmente e indipendentemente sostituiti da 1 a 4 sostituenti come menzionato di seguito.

Il termine "**gruppo arilico**" significa un gruppo idrocarburico aromatico monovalente monociclico o biciclico avente da 6 a 10 atomi di carbonio. Esempi di questi sono gruppo fenilico, gruppo naftilico (compreso il gruppo 1-naftilico e il gruppo 2-naftilico). Questi gruppi possono essere sostituiti opzionalmente ed indipendentemente da 1 a 4 sostituenti come indicato di seguito, se necessario. Inoltre, il gruppo arilico può opzionalmente essere condensato con un anello idrocarburico saturo o un anello idrocarburico insaturo (detto anello idrocarburico saturo e anello idrocarburico insaturo può opzionalmente contenere un atomo di ossigeno, un atomo di azoto, un atomo di zolfo, SO o SO₂ all'interno dell'anello, se necessario) e l'anello idrocarburico saturo condensato o l'anello idrocarburico insaturo possono essere opzionalmente e indipendentemente sostituiti da 1 a 4 sostituenti come menzionati di seguito.

Il termine "**anello eterociclico monociclico insaturo**" significa un anello idrocarburico insaturo contenente 1-4 eteroatomi scelti in modo indipendente tra un atomo di azoto, un atomo di ossigeno e un atomo di zolfo e quello preferibile è un anello idrocarburico saturo o insaturo da 4 a 7 termini contenente 1-4 eteroatomi scelti indipendentemente da un atomo di azoto, un atomo di ossigeno e un atomo di zolfo. Loro esempi sono piridina, pirimidina, pirazina, furano, tiofene, pirrolo, imidazolo, pirazolo, ossazolo, isossazolo, 4,5-diidroossazolo, tiazolo, isotiazolo, tiadiazolo, triazolo, tetrazolo, ecc. Tra questi, piridina, pirimidina, pirazina, furano, tiofene, pirrolo, imidazolo, ossazolo e tiazolo possono essere usati di preferenza. Lo "anello eterociclico monociclico insaturo" può essere opzionalmente ed indipendentemente sostituito da 1-4 sostituenti come indicato di seguito, se necessario.

Il termine "**anello eterobiciclico condensato insaturo**" significa anello idrocarburico comprendente un anello idrocarburico saturo o insaturo condensato con l'anello eterociclico monociclico insaturo summenzionato in cui detto anello idrocarburico saturo e detto anello idrocarburico insaturo possono opzionalmente contenere un atomo di ossigeno, un atomo di azoto, un atomo di zolfo, SO o SO₂ all'interno dell'anello, se necessario. Lo "anello eterobiciclico condensato insaturo" comprende, ad esempio, benzotiofene, indolo, tetraidrobenzotiofene, benzofurano, isochinolina, tienotiofene, tienopiridina, chinolina, indolina, isoindolina, benzotiazolo, benzossazolo, indazolo, diidroisochinolina, ecc. Inoltre, lo "anello eterociclico" include anche possibili suoi N- o S-ossidi.

Il termine "**eterociclile**" indica un gruppo monovalente dell'anello eterociclico monociclico insaturo summenzionato o anello eterobiciclico condensato insaturo e un gruppo monovalente della versione saturata dell'anello eterociclico monociclico insaturo o insaturo condensato sopra citato. Se necessario, l'eterociclile può essere sostituito, opzionalmente e indipendentemente da 1 a 4 sostituenti come indicato di seguito.

Il termine "**gruppo alcanoilico**" significa un gruppo formilico e quelli formati legando un "gruppo alchilico" a un gruppo carbonilico.

Il termine "**gruppo alcossilico**" significa quelli formati legando un "gruppo alchilico" a un atomo di ossigeno.

Il sostituito per ciascuno dei suddetti gruppi comprende, ad esempio, un atomo di alogeno (ad es. fluoro, cloro,

bromo, iodio), un nitro-gruppo, un gruppo nitrilico, un gruppo ossilico, un gruppo ossidrilico, un gruppo mercaptanico, un gruppo carbossilico, un gruppo solfonico, un gruppo alchilico, un gruppo alchenilico, un gruppo alchinilico, un gruppo cicloalchilico, un gruppo cicloalchilidenemetilico, un gruppo cicloalchenilico, un gruppo cicloalchinilico, un gruppo arilico, un gruppo eterocicilico, un gruppo alcossilico, un gruppo alchenilossilico, un gruppo alchinilossilico, un gruppo cicloalchilossilico, un gruppo cicloalchenilossilico, un gruppo cicloalchinilossilico, un gruppo arilossilico, un gruppo eterocicilossilico, un gruppo alcanoilico, un gruppo alchenilcarbonilico, un gruppo alchinilcarbonilico, un gruppo cicloalchilcarbonilico, un gruppo cicloalchenilcarbonilico, un gruppo cicloalchinilcarbonilico, un gruppo arilcarbonilico, un gruppo eterocicilcarbonilico, un gruppo alcossicarbonilico, un gruppo alchenilossicarbonilico, un gruppo alchinilossicarbonilico, un gruppo cicloalchilossicarbonilico, un gruppo cicloalchenilossicarbonilico, un gruppo cicloalchinilossicarbonilico, un gruppo arilossicarbonilico, un gruppo eterocicilossicarbonilico, un gruppo alcanoilossilico, un gruppo alchenilcarbonilossilico, un gruppo alchinilcarbonilossilico, un gruppo cicloalchilcarbonilossilico, un gruppo cicloalchenilcarbonilossilico, un gruppo cicloalchinilcarbonilossilico, un gruppo arilcarbonilossilico, un gruppo eterocicilcarbonilossilico, un gruppo alchiltiologico, un gruppo alcheniltiologico, un gruppo alchiniltiologico, un gruppo cicloalchiltiologico, un gruppo cicloalcheniltiologico, un gruppo cicloalchiniltiologico, un gruppo ariltiologico, un gruppo eterociciltiologico, un gruppo amminico, un gruppo mono- o di-alchilamminico, un gruppo mono- o di-alcanoilamminico, un gruppo mono- o di-alcossicarbonilamminico, un gruppo mono- o di-arilcarbonilamminico, un gruppo alchilsolfinilamminico, un gruppo alchilsolfonilamminico, un gruppo arilsolfinilamminico, un gruppo arilsolfonilamminico, un gruppo carbammoilico, un gruppo mono- o di-alchilcarbamoilico, un gruppo mono- o di-arilcarbamoilico, un gruppo alchilsolfinilico, un gruppo alchenilsolfinilico, un gruppo alchinilsolfinilico, un gruppo cicloalchilsolfinilico, un gruppo cicloalchenilsolfinilico, un gruppo cicloalchinilsolfinilico, un gruppo arilsolfinilico, un gruppo eterocicilsolfinilico, un gruppo alchilsolfonilico, un gruppo alchenilsolfonilico, un gruppo alchinilsolfonilico, un gruppo cicloalchilsolfonilico, un gruppo cicloalchenilsolfonilico, un gruppo cicloalchinilsolfonilico, un gruppo arilsolfonilico, e un gruppo eterocicilsolfonilico. Ogni gruppo menzionato sopra può essere opzionalmente

sostituito da questi sostituenti.

Inoltre, i termini come un gruppo alogenoalchilico, un gruppo alogeno-alchilico inferiore, un gruppo alogenoalcoossilico, un gruppo alogeno-alcoossilico inferiore, un gruppo alogenofenilico, o un gruppo alogenoeterocicilico significano un gruppo alchilico, un gruppo alchilico inferiore, un gruppo alcoossilico, un gruppo alcoossilico inferiore, un gruppo fenilico o un gruppo eterocicilico (di seguito, riferiti come un gruppo alchilico, ecc.) che sono sostituiti da uno o più atomi di alogeno, rispettivamente. Quelli preferibili sono un gruppo alchilico, ecc. che sono sostituiti da 1 fino a 7 atomi di alogeno, e quelli maggiormente preferibili sono un gruppo alchilico, ecc. che sono sostituiti da 1 fino a 5 atomi di alogeno. Analogamente, i termini come un gruppo idrossialchilico, un gruppo idrossi-alchilico inferiore, un gruppo idrossialcoossilico, un gruppo idrossi-alcoossilico inferiore e un gruppo idrossifenilico significano un gruppo alchilico, ecc., che sostituiti da uno o più gruppi ossidrilici. Quelli preferibili sono un gruppo alchilico, ecc., che sono sostituiti da 1 fino a 4 gruppi ossidrilici, e quelli maggiormente preferibili sono un gruppo alchilico, ecc., che sono sostituiti da 1 fino a 2 gruppi ossidrilici. Inoltre, i termini come un gruppo alcossialchilico, un gruppo alcossialchilico inferiore, un gruppo alcossi-alchilico inferiore, un gruppo alcossile inferiore-alchilico inferiore, un gruppo alcossialcoossilico, un gruppo alcossialcoossilico inferiore, un gruppo alcossi-alcoossilico inferiore, un gruppo alcossile inferiore-alcoossilico inferiore, un gruppo alcossifenilico, e un gruppo alcossifenilico inferiore significa un gruppo alchilico, ecc., che sono sostituiti da uno o più gruppi alcossilici. Quelli preferibili sono un gruppo alchilico, ecc., che sono sostituiti da 1 fino a 4 gruppi alcossilici, e quelli maggiormente preferibili sono un gruppo alchilico, ecc., che sono sostituiti da 1 fino a 2 gruppi alcossilici.

I termini "**arilalchile**" e "**arilalcoossile**" usati da sole o come parte di un altro gruppo si riferiscono a gruppi alchilici e alcossilici come descritti sopra aventi un sostituyente arilico.

Il termine "**inferiore**" usato nelle definizioni per le formule nella presente descrizione significa una catena di carbonio lineare o ramificata avente da 1 a 6 atomi di carbonio, salvo diversa definizione. Più preferibilmente, si intende una catena di carbonio lineare o ramificata con 1-4 atomi di carbonio.

Esempi dell'anello eterociclico monociclico insaturo opzionalmente sostituito della presente invenzione

includono un anello eterociclico monociclico insaturo che può opzionalmente essere sostituito da 1-5 sostituenti scelti dal gruppo costituito da un atomo di alogeno, un nitro-gruppo, un gruppo nitrilico, un gruppo ossilico, un gruppo idrossilico, un gruppo mercaptanico, un gruppo carbossilico, un gruppo solfonico, un gruppo alchilico, un gruppo alchenilico, un gruppo alchinilico, un gruppo cicloalchilico, un gruppo cicloalchilidenemetilico, un gruppo cicloalchenilico, un gruppo cicloalchinilico, un gruppo arilico, un gruppo eterociclico, un gruppo alcossilico, un gruppo alchenilossilico, un gruppo alchinilossilico, un gruppo cicloalchilossilico, un gruppo cicloalchenilossilico, un gruppo cicloalchinilossilico, un gruppo arilossilico, un gruppo eterocicilossilico, un gruppo alcanoilico, un gruppo alchenilcarbonilico, un gruppo alchinilcarbonilico, un gruppo cicloalchilcarbonilico, un gruppo cicloalchenilcarbonilico, un gruppo cicloalchinilcarbonilico, un gruppo arilcarbonilico, un gruppo eterocicilcarbonilico, un gruppo alcossicarbonilico, un gruppo alchenilossicarbonilico, un gruppo alchinilossicarbonilico, un gruppo cicloalchilossicarbonilico, un gruppo cicloalchenilossicarbonilico, un gruppo cicloalchinilossicarbonilico, un gruppo arilossicarbonilico, un gruppo eterocicilossicarbonilico, un gruppo alcanoilossilico, un gruppo alchenilcarbonilossilico, un gruppo alchinilcarbonilossilico, un gruppo cicloalchilcarbonilossilico, un gruppo cicloalchenilcarbonilossilico, un gruppo cicloalchinilcarbonilossilico, un gruppo arilcarbonilossilico, un gruppo eterocicilcarbonilossilico, un gruppo alchiltiolico, un gruppo alcheniltiolico, un gruppo alchinitiolico, un gruppo cicloalchiltiolico, un gruppo cicloalcheniltiolico, un gruppo cicloalchiniltiolico, un gruppo ariltiolico, un gruppo eterociciltiolico, un gruppo amminico, un gruppo mono- o di-alchilamminico, un gruppo mono- o di-alcanoilamminico, un gruppo mono- o di-alcossicarbonilamminico, un gruppo mono- o di-arilcarbonilamminico, un gruppo alchilsolfinilamminico, un gruppo alchilsolfonilamminico, un gruppo arilsolfinilamminico, un gruppo arilsolfonilamminico, un gruppo carbammoilico, un gruppo mono- o di-alchilcarbamoilico, un gruppo mono- o di-arilcarbamoilico, un gruppo alchilsolfinilico, un gruppo alchenilsolfinilico, un gruppo alchinilsolfinilico, un gruppo cicloalchilsolfinilico, un gruppo cicloalchenilsolfinilico, un gruppo cicloalchinilsolfinilico, un gruppo arilsolfinilico, un gruppo eterocicilsolfinilico, un gruppo alchilsolfonilico, un gruppo alchenilsolfonilico, un gruppo alchinilsolfonilico, un gruppo cicloalchilsolfonilico, un gruppo cicloalchenilsolfonilico, un gruppo cicloalchinilsolfonilico, un gruppo

arilsolfonico, e un gruppo eterocicilsolfonico in cui ciascun sostituente può essere opzionalmente sostituito inoltre da questi sostituenti.

Esempi dell'anello eterobibiclico condensato insaturo opzionalmente sostituito della presente invenzione includono un anello eterobibiclico condensato insaturo che può essere opzionalmente sostituito con 1-5 sostituenti scelti dal gruppo costituito da un atomo di alogeno, un nitro-gruppo, un gruppo nitrilico, un gruppo ossilico, un gruppo ossidrilico, un gruppo mercaptanico, un gruppo carbossilico, un gruppo solfonico, un gruppo alchilico, un gruppo alchenilico, un gruppo alchinilico, un gruppo cicloalchilico, un gruppo cicloalchilidene-metilico, un gruppo cicloalchenilico, un gruppo cicloalchinilico, un gruppo arilico, un gruppo eterocicilico, un gruppo alcossilico, un gruppo alchenilossilico, un gruppo alchinilossilico, un gruppo cicloalchilossilico, un gruppo cicloalchenilossilico, un gruppo cicloalchinilossilico, un gruppo arilossilico, un gruppo eterocicilossilico, un gruppo alcanoilico, un gruppo alchenilcarbonilico, un gruppo alchinilcarbonilico, un gruppo cicloalchilcarbonilico, un gruppo cicloalchenil-carbonilico, un gruppo cicloalchinilcarbonilico, un gruppo arilcarbonilico, un gruppo eterocicilcarbonilico, un gruppo alcossicarbonilico, un gruppo alchenilossicarbonilico, un gruppo alchinilossi-carbonilico, un gruppo cicloalchilossicarbonilico, un gruppo cicloalchenilossi-carbonilico, un gruppo cicloalchinilossicarbonilico, un gruppo arilossicarbonilico, un gruppo eterocicilossicarbonilico, un gruppo alcanoilossilico, un gruppo alchenilcarbonilossilico, un gruppo alchinilcarbonilossilico, un gruppo ciclo-alchilcarbonilossilico, un gruppo cicloalchenilcarbonilossilico, un gruppo ciclo-alchinilcarbonilossilico, un gruppo arilcarbonilossilico, un gruppo eterocicil-carbonilossilico, un gruppo alchiltiologico, un gruppo alcheniltiologico, un gruppo alchiniltiologico, un gruppo cicloalchiltiologico, un gruppo cicloalcheniltiologico, un gruppo cicloalchiniltiologico, un gruppo ariltiologico, un gruppo eterociciltiologico, un gruppo amminico, un gruppo mono- o di-alchilamminico, un gruppo mono- o di-alcanoi-amminico, un gruppo mono- o di-alcossicarbonilamminico, un gruppo mono- o di-arilcarbonilamminico, un gruppo alchilsolfinilamminico, un gruppo alchilsolfonilamminico, un gruppo arilsolfinilamminico, un gruppo arilsolfonilamminico, un gruppo carbammoilico, un gruppo mono- o di-alchilcarbamoilico, un gruppo mono- o di-arilcarbamoilico, un gruppo alchilsolfinilico, un gruppo alchenilsolfinilico, un gruppo alchinsolfinilico, un gruppo cicloalchilsolfinilico, un

gruppo ciclo- alchenilsolfonilico, un gruppo cicloalchinilsolfonilico, un gruppo arilsolfonilico, un gruppo eterocicilsolfonilico, un gruppo alchilsolfonilico, un gruppo alchenilsolfonilico, un gruppo alchinilsolfonilico, un gruppo cicloalchilsolfonilico, un gruppo ciclo- alchenilsolfonilico, un gruppo cicloalchinilsolfonilico, un gruppo arilsolfonilico, e un gruppo eterocicilsolfonilico, in cui ciascun sostituente può essere opzionalmente sostituito inoltre da questi sostituenti.

Esempi dell'anello benzenico opzionalmente sostituito della presente invenzione includono un anello benzenico che può essere opzionalmente sostituito con 1-5 sostituenti scelti dal gruppo costituito da un atomo di alogeno, un nitro-gruppo, un gruppo nitrilico, un gruppo ossidrilico, un gruppo mercaptanico, un gruppo carbossilico, un gruppo solfonico, un gruppo alchilico, un gruppo alchenilico, un gruppo alchinilico, un gruppo cicloalchilico, un gruppo cicloalchilidenemetilico, un gruppo cicloalchenilico, un gruppo cicloalchinilico, un gruppo arilico, un gruppo eterocicilico, un gruppo alcossilico, un gruppo alchenilossilico, un gruppo alchinilossilico, un gruppo cicloalchilossilico, un gruppo cicloalchenilossilico, un gruppo cicloalchinilossilico, un gruppo arilossilico, un gruppo eterocicilossilico, un gruppo alcanoilico, un gruppo alchenilcarbonilico, un gruppo alchinilcarbonilico, un gruppo cicloalchilcarbonilico, un gruppo cicloalchenilcarbonilico, un gruppo cicloalchinilcarbonilico, un gruppo arilcarbonilico, un gruppo eterocicilcarbonilico, un gruppo alcossicarbonilico, un gruppo alchenilossicarbonilico, un gruppo alchinilossicarbonilico, un gruppo cicloalchilossicarbonilico, un gruppo cicloalchenilossicarbonilico, un gruppo cicloalchinilossicarbonilico, un gruppo arilossicarbonilico, un gruppo eterocicilossicarbonilico, un gruppo alcanoilossilico, un gruppo alchenilcarbonilossilico, un gruppo alchinilcarbonilossilico, un gruppo cicloalchilcarbonilossilico, un gruppo cicloalchenilcarbonilossilico, un gruppo cicloalchinilcarbonilossilico, un gruppo arilcarbonilossilico, un gruppo eterocicilcarbonilossilico, un gruppo alchiltiolico, un gruppo alcheniltiolico, un gruppo alchiniltiolico, un gruppo cicloalchiltiolico, un gruppo cicloalcheniltiolico, un gruppo cicloalchiniltiolico, un gruppo ariltiolico, un gruppo eterociciltiolico, un gruppo amminico, un gruppo mono- o di-alchilamminico, un gruppo mono- o di-alcanoilamminico, un gruppo mono- o di-alcossicarbonilamminico, un gruppo mono- o di-arilcarbonilamminico, un gruppo alchilsolfonilamminico, un gruppo alchilsolfonilamminico, un gruppo arilsolfonilamminico, un gruppo arilsolfonilamminico, un gruppo

carbammioilico, un gruppo mono- o di-alchilcarbamoilico, un gruppo mono- o di-arilcarbamoilico, un gruppo alchilsolfonilico, un gruppo alchenilsolfonilico, un gruppo alchinilsolfonilico, un gruppo cicloalchilsolfonilico, un gruppo cicloalchenilsolfonilico, un gruppo cicloalchinilsolfonilico, un gruppo arilsolfonilico, un gruppo eterocicilsolfonilico, un gruppo alchilsolfonilico, un gruppo alchenilsolfonilico, un gruppo alchinilsolfonilico, un gruppo cicloalchilsolfonilico, un gruppo cicloalchenilsolfonilico, un gruppo cicloalchinilsolfonilico, un gruppo arilsolfonilico, un gruppo eterocicilsolfonilico, un gruppo alchilenico, un gruppo alchilenossilico, un gruppo alchilenediossido, e un gruppo alchenilenico in cui ciascun sostituente può essere opzionalmente sostituito inoltre da questi sostituenti. Inoltre, esempi dell'anello benzenico opzionalmente sostituito includono un anello benzenico sostituito con un gruppo alchilenico per formare un carbociclo anellato insieme agli atomi di carbonio a cui sono legati, e include anche un anello benzenico sostituito con un gruppo alchenilenico per formare un carbociclo anellato come un anello benzenico condensato insieme agli atomi di carbonio a cui sono legati.

Esempi preferibili dell'anello eterociclico monociclico insaturo opzionalmente sostituito includono un anello eterociclico monociclico insaturo che può essere opzionalmente sostituito con 1-3 sostituenti scelti dal gruppo costituito da un atomo di alogeno, un gruppo ossidrilico, un gruppo alcossilico, un gruppo alchilico, un gruppo alogenoalchilico, un gruppo alogenoalcossilico, un gruppo idrossialchilico, un gruppo alcossialchilico, un gruppo alcossialcossilico, un gruppo alchenilico, un gruppo alchilico, un gruppo cicloalchilico, un gruppo cicloalchilidenemetilico, un gruppo cicloalchenilico, un gruppo cicloalchilossilico, un gruppo arilico, un gruppo arilossilico, un gruppo arilalcossilico, un gruppo nitrilico, un nitro-gruppo, un gruppo amminico, un gruppo mono- o di-alchilamminico, un gruppo alcanoilamminico, un gruppo alcossicarbonilamminico, un gruppo carbossilico, un gruppo alcossicarbonilico, un gruppo carbammioilico, un gruppo mono- o di-alchilcarbamoilico, un gruppo alcanoilico, un gruppo alchilsolfonilamminico, un gruppo arilsolfonilamminico, un gruppo alchilsolfonilico, un gruppo alchilsolfonilico, un gruppo arilsolfonilico, un gruppo eterociclico, e un osso-gruppo.

Esempi preferibili dell'anello eterobibiclico condensato insaturo opzionalmente sostituito includono un anello eterobibiclico condensato insaturo che può essere opzionalmente sostituito con 1-3 sostituenti scelti

indipendentemente dal gruppo costituito da un atomo di alogeno, un gruppo ossidrilico, un gruppo alcossilico, un gruppo alchilico, un gruppo alogenoalchilico, un gruppo alogenoalcossilico, un gruppo idrossialchilico, un gruppo alcossialchilico, un gruppo alcossialcossilico, un gruppo alchenilico, un gruppo alchinilico, un gruppo cicloalchilico, un gruppo cicloalchilidenemetilico, un gruppo cicloalchenilico, un gruppo cicloalchilossilico, un gruppo arilico, un gruppo arilossilico, un gruppo arilalcossilico, un gruppo nitrilico, un nitro-gruppo, un gruppo amminico, un gruppo mono- o di-alchilamminico, un gruppo alcanoilamminico, un gruppo alcossicarbonilamminico, un gruppo carbossilico, un gruppo alcossicarbonilico, un gruppo carbammoilico, un gruppo mono- o di-alchilcarbamoilico, un gruppo alcanoilico, un gruppo alchilsolfonilamminico, un gruppo arilsolfonilamminico, un gruppo alchilsolfinilico, un gruppo alchilsolfonilico, un gruppo arilsolfonilico, un gruppo eterocicilico, e un osso-gruppo.

Esempi preferibili dell'anello benzenico opzionalmente sostituito includono un anello benzenico che può essere opzionalmente sostituito con 1-3 sostituenti scelti dal gruppo costituito da un atomo di alogeno, un gruppo ossidrilico, un gruppo alcossilico, un gruppo alchilico, un gruppo alogenoalchilico, un gruppo alogenoalcossilico, un gruppo idrossialchilico, un gruppo alcossialchilico, un gruppo alcossialcossilico, un gruppo alchenilico, un gruppo alchinilico, un gruppo cicloalchilico, un gruppo cicloalchilidenemetilico, un gruppo cicloalchenilico, un gruppo cicloalchilossilico, un gruppo arilico, un gruppo arilossilico, un gruppo arilalcossilico, un gruppo nitrilico, un nitro-gruppo, un gruppo amminico, un gruppo mono- o di-alchilamminico, un gruppo alcanoilamminico, un gruppo alcossicarbonilamminico, un gruppo carbossilico, un gruppo alcossicarbonilico, un gruppo carbammoilico, un gruppo mono- o di-alchilcarbamoilico, un gruppo alcanoilico, un gruppo alchilsolfonilamminico, un gruppo arilsolfonilamminico, un gruppo alchilsolfinilico, un gruppo alchilsolfonilico, un gruppo arilsolfonilico, un gruppo eterocicilico, un gruppo alchilenico, un gruppo alchilenossilico, un gruppo alchilenediossilico, e un gruppo alchenilenico.

Preferibilmente, l'anello eterociclico monociclico insaturo opzionalmente sostituito è un anello eterociclico monociclico insaturo che può essere opzionalmente sostituito con 1-3 sostituenti, scelti indipendentemente dal gruppo costituito da un atomo di alogeno, un gruppo ossidrilico, un gruppo nitrilico, un nitro-gruppo, un gruppo

alchilico, un gruppo alchenilico, un gruppo alchinilico, un gruppo cicloalchilico, un gruppo cicloalchilidenemetilico, un gruppo alcossilico, un gruppo alcanoilico, un gruppo alchiltiolico, un gruppo alchilsolfonilico, un gruppo alchilsolfinilico, un gruppo amminico, un gruppo mono- o di-alchilamminico, un gruppo alcanoilamminico, un gruppo alcossicarbonilamminico, un gruppo solfamoilico, un gruppo mono- o di-alchilsolfamoilico, un gruppo carbossilico, un gruppo alcossicarbonilico, un gruppo carbammoilico, un gruppo mono- o di-alchilcarbamoilico, un gruppo alchilsolfonilamminico, un gruppo fenilico, un gruppo fenossilico, un gruppo fenilsolfonilamminico, un gruppo fenilsolfonilico, un gruppo eterocicilico, e un osso-gruppo;

l'anello eterobicciclico condensato insaturo opzionalmente sostituito è un anello eterobicciclico condensato insaturo che può essere opzionalmente sostituito con 1-3 sostituenti scelti dal gruppo costituito da un atomo di alogeno, un gruppo ossidrilico, un gruppo nitrilico, un nitro-gruppo, un gruppo alchilico, un gruppo alchenilico, un gruppo alchinilico, un gruppo cicloalchilico, un gruppo cicloalchilidenemetilico, un gruppo alcossilico, un gruppo alchiltiolico, un gruppo alchilsolfonilico, un gruppo alchilsolfinilico, un gruppo amminico, un gruppo mono- o di-alchilamminico, un gruppo alcanoilamminico, un gruppo alcossicarbonilamminico, un gruppo solfamoilico, un gruppo mono- o di-alchil- solfamoilico, un gruppo carbossilico, un gruppo alcossicarbonilico, un gruppo carbammoilico, un gruppo mono- o di-alchilcarbamoilico, un gruppo alcanoilico, un gruppo alchilsolfonilamminico, un gruppo fenilico, un gruppo fenossilico, un gruppo fenilsolfonilamminico, gruppo fenilsolfonilico, un gruppo eterocicilico, e un osso-gruppo; e

l'anello benzenico opzionalmente sostituito è un anello benzenico che può essere opzionalmente sostituito con 1-3 sostituenti, scelti indipendentemente dal gruppo costituito da un atomo di alogeno, un gruppo ossidrilico, un gruppo nitrilico, un nitro-gruppo, un gruppo alchilico, un gruppo alchenilico, un gruppo alchinilico, un gruppo cicloalchilico, un gruppo cicloalchilidenemetilico, un gruppo alcossilico, un gruppo alcanoilico, un gruppo alchiltiolico, un gruppo alchilsolfonilico, un gruppo alchilsolfinilico, un gruppo amminico, un gruppo mono- o di-alchilamminico, un gruppo alcanoilamminico, un gruppo alcossicarbonilamminico, un gruppo solfamoilico, un gruppo mono- o di-alchilsolfamoilico, un gruppo carbossilico, un gruppo alcossicarbonilico, un gruppo carbammoilico, un gruppo mono- o di-alchilcarbamoilico, un gruppo alchilsolfonilamminico, un gruppo fenilico,

un gruppo fenossilico, un gruppo fenilsolfonilamminico, un gruppo fenilsolfonilico, un gruppo eterociclico, un gruppo alchilenico, e un gruppo alchenilenico;

in cui ognuno dei sostituenti summenzionati sull'anello eterociclico monociclico insaturo, sull'anello eterobiciclico condensato insaturo e sull'anello benzenico può inoltre essere sostituito da 1-3 sostituenti, scelti indipendentemente dal gruppo costituito da un atomo di alogeno, un gruppo ossidrilico, un gruppo nitrilico, un gruppo alchilico, un gruppo alogenoalchilico, un gruppo alcossilico, un gruppo alogenoalcossilico, un gruppo alcanoilico, un gruppo alchiltioloico, un gruppo alchilsolfonilico, un gruppo mono- o di-alchilamminico, un gruppo carbossilico, un gruppo alcossicarbonilico, un gruppo fenilico, un gruppo alchileneossilico, un gruppo alchilenediossilico, un gruppo ossilico, un gruppo carbammoilico, e un gruppo mono- o di-alchilcarbamoilico.

Preferibilmente, l'anello eterociclico monociclico insaturo opzionalmente sostituito è un anello eterociclico monociclico insaturo che può essere opzionalmente sostituito con 1-3 sostituenti, scelti indipendentemente dal gruppo costituito da un atomo di alogeno, un gruppo nitrilico, un gruppo alchilico, un gruppo alcossilico, un gruppo alcanoilico, un gruppo mono- o di-alchilamminico, un gruppo alcanoilamminico, un gruppo alcossicarbonilamminico, un gruppo carbossilico, un gruppo alcossicarbonilico, un gruppo carbammoilico, un gruppo mono- o di-alchilcarbamoilico, un gruppo fenilico, un gruppo eterociclico, e un osso-gruppo;

l'anello eterobiciclico condensato insaturo opzionalmente sostituito è un anello eterobiciclico condensato insaturo che può essere opzionalmente sostituito con 1-3 sostituenti scelti indipendentemente dal gruppo costituito da un atomo di alogeno, un gruppo nitrilico, un gruppo alchilico, un gruppo alcossilico, un gruppo alcanoilico, un gruppo mono- o di-alchilamminico, un gruppo alcanoilamminico, un gruppo alcossicarbonilamminico, un gruppo carbossilico, un gruppo alcossicarbonilico, un gruppo carbammoilico, un gruppo mono- o di-alchilcarbamoilico, un gruppo fenilico, un gruppo eterociclico, e un osso-gruppo; e

l'anello benzenico opzionalmente sostituito è un anello benzenico che può essere opzionalmente sostituito con 1-3 sostituenti, scelti indipendentemente dal gruppo costituito da un atomo di alogeno, un gruppo nitrilico, un gruppo alchilico, un gruppo alcossilico, un gruppo alcanoilico, un gruppo mono- o di-alchilamminico, un gruppo alcanoilamminico, un gruppo alcossicarbonilamminico, un gruppo carbossilico, un gruppo alcossicarbonilico, un

gruppo carbammoilico, un gruppo mono- o di-alchilcarbamoilico, un gruppo fenilico, un gruppo eterociclico, un gruppo alchilenico, e un gruppo alchenilenico;

in cui ognuno dei sostituenti summenzionati sull'anello eterociclico monociclico insaturo, sull'anello eterobiciclico condensato insaturo e sull'anello benzenico può inoltre essere sostituito da 1-3 sostituenti, scelti indipendentemente dal gruppo costituito da un atomo di alogeno, un gruppo nitrilico, un gruppo alchilico, un gruppo alogenoalchilico, un gruppo alcossilico, un gruppo alogenoalcossilico, un gruppo alcanoilico, un gruppo mono- o di-alchilamminico, un gruppo carbossilico, un gruppo ossidrilico, un gruppo fenilico, un gruppo alchilenediossilico, un gruppo alchileneossilico, un gruppo alcossicarbonilico, un gruppo carbammoilico e un gruppo mono- o di-alchilcarbamoilico.

In un aspetto preferito della presente descrizione, nel composto di formula (I).

(1) Anello A è un anello eterociclico monociclico insaturo che può essere opzionalmente sostituito con 1-3 sostituenti, scelti indipendentemente dal gruppo costituito da un atomo di alogeno, un gruppo ossidrilico, un gruppo nitrilico, un nitro-gruppo, un gruppo alchilico, un gruppo alchenilico, un gruppo alchinilico, un gruppo cicloalchilico, un gruppo cicloalchilidenemetilico, un gruppo alcossilico, un gruppo alcanoilico, un gruppo alchiltiologico, un gruppo alchilsolfonilico, un gruppo alchilsolfinilico, un gruppo amminico, un gruppo mono- o di-alchilamminico, un gruppo solfamoilico, un gruppo mono- o di-alchilsolfamoilico, un gruppo carbossilico, un gruppo alcossicarbonilico, un gruppo carbammoilico, un gruppo mono- o di-alchilcarbamoilico, un gruppo alchilsolfonilamminico, un gruppo fenilico, un gruppo fenossilico, un gruppo fenilsolfonilamminico, un gruppo fenilsolfonilico, un gruppo eterociclico, e un gruppo ossilico, e

Anello B è un anello eterociclico monociclico insaturo, un anello eterobiciclico condensato insaturo, o un anello benzenico, ognuno dei quali può essere opzionalmente sostituito con 1-3 sostituenti, scelti indipendentemente dal gruppo costituito da un atomo di alogeno, un gruppo ossidrilico, un gruppo nitrilico, un nitro-gruppo, un gruppo alchilico, un gruppo alchenilico, un gruppo alchinilico, un gruppo cicloalchilico, un gruppo cicloalchilidenemetilico, un gruppo alcossilico, un gruppo alcanoilico, un gruppo alchiltiologico, un gruppo alchilsolfonilico, un gruppo alchilsolfinilico, un gruppo amminico, un gruppo mono- o di-alchilamminico, un

gruppo solfamoilico, un gruppo mono- o di-alchilsolfamoilico, un gruppo carbossilico, un gruppo alcossicarbonilico, un gruppo carbammoilico, un gruppo mono- o di-alchilcarbamoilico, un gruppo alchilsolfonilamminico, un gruppo fenilico, un gruppo fenossilico, un gruppo fenilsolfonilamminico, un gruppo fenilsolfonilico, un gruppo eterocicilico, un gruppo alchilenico, e un gruppo alchenilenico;

(2) Anello A è un anello benzenico che può essere opzionalmente sostituito con 1-3 sostituenti, scelti indipendentemente dal gruppo costituito da un atomo di alogeno, un gruppo ossidrilico, un gruppo nitrilico, un nitro-gruppo, un gruppo alchilico, un gruppo alchenilico, un gruppo alchinilico, un gruppo cicloalchilico, un gruppo cicloalchilidenemetilico, un gruppo alcossilico, un gruppo alcanoilico, un gruppo alchiltiologico, un gruppo alchilsolfonilico, un gruppo alchilsolfinilico, un gruppo amminico, un gruppo mono- o di-alchilamminico, un gruppo alcanoilamminico, un gruppo solfamoilico, un gruppo mono- o di-alchilsolfamoilico, un gruppo carbossilico, un gruppo alcossicarbonilico, un gruppo carbammoilico, un gruppo mono- o di-alchilcarbamoilico, un gruppo alchilsolfonilamminico, un gruppo fenilico, un gruppo fenossilico, un gruppo fenilsolfonilamminico, un gruppo fenilsolfonilico, un gruppo eterocicilico, un gruppo alchilenico, e un gruppo alchenilenico, e

Anello B è un anello eterociclico monociclico insaturo o un anello eterobiciclico condensato insaturo, ognuno dei quali può essere opzionalmente sostituito con 1-3 sostituenti, scelti indipendentemente dal gruppo costituito da un atomo di alogeno, un gruppo ossidrilico, un gruppo nitrilico, un nitro-gruppo, un gruppo alchilico, un gruppo alchenilico, un gruppo alchinilico, un gruppo cicloalchilico, un gruppo cicloalchilidenemetilico, un gruppo alcossilico, un gruppo alcanoilico, un gruppo alchiltiologico, un gruppo alchilsolfonilico, un gruppo alchilsolfinilico, un gruppo amminico, un gruppo mono- o di-alchilamminico, un gruppo solfamoilico, un gruppo mono- o di-alchilsolfamoilico, un gruppo carbossilico, un gruppo alcossicarbonilico, un gruppo carbammoilico, un gruppo mono- o di-alchilcarbamoilico, un gruppo alchilsolfonilamminico, un gruppo fenilico, un gruppo fenossilico, un gruppo fenilsolfonilamminico, un gruppo fenilsolfonilico, un gruppo eterocicilico, un gruppo alchilenico e un osso-gruppo; o

(3) Anello A è un anello eterobiciclico condensato insaturo che può essere opzionalmente sostituito con 1-3 sostituenti, scelti indipendentemente dal gruppo costituito da un atomo di alogeno, un gruppo ossidrilico, un

gruppo nitrilico, un nitro-gruppo, un gruppo alchilico, un gruppo alchenilico, un gruppo alchinilico, un gruppo cicloalchilico, un gruppo cicloalchilidenemetilico, un gruppo alcossilico, un gruppo alcanoilico, un gruppo alchiltiologico, un gruppo alchilsolfonilico, un gruppo alchilsolfinilico, un gruppo amminico, un gruppo mono- o di-alchilamminico, un gruppo solfamoilico, un gruppo mono- o di-alchilsolfamoilico, un gruppo carbossilico, un gruppo alcossicarbonilico, un gruppo carbammoilico, un gruppo mono- o di-alchilcarbamoilico, un gruppo alchilsolfonilamminico, un gruppo fenilico, un gruppo fenossilico, un gruppo fenilsolfonilamminico, un gruppo fenilsolfonilico, un gruppo eterociclico, e un gruppo ossilico, e

Anello B è un anello eterociclico monociclico insaturo, un anello eterobiciclico condensato insaturo, o un anello benzenico, ognuno dei quali può essere opzionalmente sostituito con 1-3 sostituenti, scelti indipendentemente dal gruppo costituito da un atomo di alogeno, un gruppo ossidrilico, un gruppo nitrilico, un nitro-gruppo, un gruppo alchilico, un gruppo alchenilico, un gruppo alchinilico, un gruppo cicloalchilico, un gruppo cicloalchilidenemetilico, un gruppo alcossilico, un gruppo alcanoilico, un gruppo alchiltiologico, un gruppo alchilsolfonilico, un gruppo alchilsolfinilico, un gruppo amminico, un gruppo mono- o di-alchilamminico, un gruppo solfamoilico, un gruppo mono- o di-alchilsolfamoilico, un gruppo carbossilico, un gruppo alcossicarbonilico, un gruppo carbammoilico, un gruppo mono- o di-alchilcarbamoilico, un gruppo alchilsolfonilamminico, un gruppo fenilico, un gruppo fenossilico, un gruppo fenilsolfonilamminico, un gruppo fenilsolfonilico, un gruppo eterociclico, un gruppo alchilenico e un osso-gruppo;

in cui ognuno dei sostituenti summenzionati su Anello A e Anello B può essere opzionalmente sostituito con 1-3 sostituenti, scelti indipendentemente dal gruppo costituito da un atomo di alogeno, un gruppo nitrilico, un gruppo alchilico, un gruppo alogenoalchilico, un gruppo alcossilico, un gruppo alogenoalcossilico, un gruppo alcanoilico, un gruppo mono- o di-alchilamminico, un gruppo carbossilico, un gruppo ossidrilico, un gruppo fenilico, un gruppo alchilenediossilico, un gruppo alchileneossilico, un gruppo alcossicarbonilico, un gruppo carbammoilico e un gruppo mono- o di-alchilcarbamoilico.

In un altro aspetto preferito della presente descrizione, nel composto di formula (I), Anello A e Anello B sono

(1) Anello A è un anello eterociclico monociclico insaturo che può essere opzionalmente sostituito con un atomo

di alogeno, un gruppo alchilico inferiore, un gruppo alogeno-alchilico inferiore, un gruppo alcossilico inferiore, o un gruppo ossilico, e Anello B è (a) un anello benzenico che può essere opzionalmente sostituito con un atomo di alogeno; un gruppo nitrilico; un gruppo alchilico inferiore; un gruppo alogeno-alchilico inferiore; un gruppo alcossilico inferiore; un gruppo alogeno-alcossilico inferiore; un gruppo mono- o di-alchilamminico inferiore; un gruppo fenilico opzionalmente sostituito con un atomo di alogeno, un gruppo nitrilico, un gruppo alchilico inferiore, un gruppo alogeno-alchilico inferiore, un gruppo alcossilico inferiore, o un gruppo mono- o di-alchilamminico inferiore; o un gruppo eterociclico opzionalmente sostituito con un atomo di alogeno, un gruppo nitrilico, un gruppo alchilico inferiore, un gruppo alogeno-alchilico inferiore, un gruppo alcossilico inferiore, o un gruppo mono- o di-alchilamminico inferiore; (b) un anello eterociclico monociclico insaturo che può essere opzionalmente sostituito con un gruppo scelto tra un atomo di alogeno, gruppo nitrilico, un gruppo alchilico inferiore, un gruppo alogeno-alchilico inferiore, un gruppo alcossilico inferiore, un gruppo alogeno-alcossilico inferiore, un gruppo mono- o di-alchilamminico inferiore, un gruppo fenilico che può essere sostituito con un atomo di alogeno, gruppo nitrilico, un gruppo alchilico inferiore, un gruppo alogeno-alchilico inferiore, un gruppo alcossilico inferiore, o un gruppo mono- o di-alchilamminico inferiore; e un gruppo eterociclico che può essere opzionalmente sostituito con un gruppo scelto tra un atomo di alogeno, gruppo nitrilico, un gruppo alchilico inferiore, un gruppo alogeno-alchilico inferiore, un gruppo alcossilico inferiore, o un gruppo mono- o di-alchilamminico inferiore; o (c) un anello eterobiciclico condensato insaturo che può essere opzionalmente sostituito con un gruppo scelto tra un atomo di alogeno, gruppo nitrilico, un gruppo alchilico inferiore, un gruppo alogeno-alchilico inferiore, un gruppo alcossilico inferiore, un gruppo alogeno-alcossilico inferiore, un gruppo mono- o di-alchilamminico inferiore, un gruppo fenilico che può essere sostituito con un atomo di alogeno, gruppo nitrilico, un gruppo alchilico inferiore, un gruppo alogeno-alchilico inferiore, un gruppo alcossilico inferiore, o un gruppo mono- o di-alchilamminico inferiore; e un gruppo eterociclico che può essere opzionalmente sostituito con un gruppo scelto tra un atomo di alogeno, gruppo nitrilico, un gruppo alchilico inferiore, un gruppo alogeno-alchilico inferiore, un gruppo alcossilico inferiore, o un gruppo mono- o di-alchilamminico inferiore;

(2) Anello A è un anello benzenico che può essere opzionalmente sostituito con un atomo di alogeno, un gruppo alchilico inferiore, un gruppo alogeno-alchilico inferiore, un gruppo alcossilico inferiore, un gruppo fenilico, o un gruppo alchenilenico inferiore, e Anello B è (a) un anello eterociclico monociclico insaturo che può essere opzionalmente sostituito con un atomo di alogeno; un gruppo nitrilico; un gruppo alchilico inferiore; un gruppo alogeno-alchilico inferiore; un gruppo fenil-alchilico inferiore; un gruppo alcossilico inferiore; un gruppo alogeno-alcossilico inferiore; un gruppo mono- o di-alchilamminico inferiore; un gruppo fenilico opzionalmente sostituito con un atomo di alogeno, un gruppo nitrilico, un gruppo alchilico inferiore, un gruppo alogeno-alchilico inferiore, un gruppo alcossilico inferiore, un gruppo mono- o di-alchilamminico inferiore, o un gruppo carbammoilico; o un gruppo eterociclico opzionalmente sostituito con un atomo di alogeno, un gruppo nitrilico, un gruppo alchilico inferiore, un gruppo alogeno-alchilico inferiore, un gruppo alcossilico inferiore, un gruppo mono- o di-alchilamminico inferiore o un gruppo carbammoilico; (b) un anello eterobiciclico condensato insaturo che può essere opzionalmente sostituito con un gruppo scelto tra un atomo di alogeno, gruppo nitrilico, un gruppo alchilico inferiore, un gruppo alogeno-alchilico inferiore, un gruppo fenil-alchilico inferiore, un gruppo alcossilico inferiore, un gruppo alogeno-alcossilico inferiore, un gruppo mono- o di-alchilamminico inferiore, un gruppo fenilico che può essere sostituito con un atomo di alogeno, gruppo nitrilico, un gruppo alchilico inferiore, un gruppo alogeno-alchilico inferiore, un gruppo alcossilico inferiore, o un gruppo mono- o di-alchilamminico inferiore; e un gruppo eterociclico che può essere opzionalmente sostituito con un gruppo scelto tra un atomo di alogeno, gruppo nitrilico, un gruppo alchilico inferiore, un gruppo alogeno-alchilico inferiore, un gruppo alcossilico inferiore, o un gruppo mono- o di-alchilamminico inferiore; o

(3) Anello A è un anello eterobiciclico condensato insaturo che può essere opzionalmente sostituito con un atomo di alogeno, un gruppo alchilico inferiore, un gruppo alogeno-alchilico inferiore, un gruppo alcossilico inferiore, o un gruppo ossilico, e Anello B è (a) un anello benzenico che può essere opzionalmente sostituito con un gruppo scelto tra un atomo di alogeno, gruppo nitrilico, un gruppo alchilico inferiore, un gruppo alogeno-alchilico inferiore, un gruppo alcossilico inferiore, un gruppo alogeno-alcossilico inferiore, un gruppo mono- o di-alchilamminico inferiore, un gruppo fenilico che può essere sostituito con un atomo di alogeno, gruppo

nitrico, un gruppo alchilico inferiore, un gruppo alogeno-alchilico inferiore, un gruppo alcossilico inferiore, o un gruppo mono- o di-alchilamminico inferiore; e un gruppo eterociclico che può essere opzionalmente sostituito con un gruppo scelto tra un atomo di alogeno, gruppo nitrico, un gruppo alchilico inferiore, un gruppo alogeno-alchilico inferiore, un gruppo alcossilico inferiore, o un gruppo mono- o di-alchilamminico inferiore; (b) un anello eterociclico monociclico insaturo che può essere opzionalmente sostituito con un atomo di alogeno; un gruppo nitrico; un gruppo alchilico inferiore; un gruppo alogeno-alchilico inferiore; un gruppo alcossilico inferiore; un gruppo alogeno-alcossilico inferiore; un gruppo mono- o di-alchilamminico inferiore; un gruppo fenilico opzionalmente sostituito con un atomo di alogeno, un gruppo nitrico, un gruppo alchilico inferiore, un gruppo alogeno-alchilico inferiore, un gruppo alcossilico inferiore, o un gruppo mono- o di-alchilamminico inferiore; o un gruppo eterociclico opzionalmente sostituito con un atomo di alogeno, un gruppo nitrico, un gruppo alchilico inferiore, un gruppo alogeno-alchilico inferiore, un gruppo alcossilico inferiore, o un gruppo mono- o di-alchilamminico inferiore; o (c) un anello eterobiciclico condensato insaturo che può essere opzionalmente sostituito con un gruppo scelto tra un atomo di alogeno, gruppo nitrico, un gruppo alchilico inferiore, un gruppo alogeno-alchilico inferiore, un gruppo alcossilico inferiore, un gruppo alogeno-alcossilico inferiore, un gruppo mono- o di-alchilamminico inferiore, un gruppo fenilico che può essere sostituito con un atomo di alogeno, gruppo nitrico, un gruppo alchilico inferiore, un gruppo alogeno-alchilico inferiore, un gruppo alcossilico inferiore, o un gruppo mono- o di-alchilamminico inferiore; e un gruppo eterociclico che può essere opzionalmente sostituito con un gruppo scelto tra un atomo di alogeno, gruppo nitrico, un gruppo alchilico inferiore, un gruppo alogeno-alchilico inferiore, un gruppo alcossilico inferiore, o un gruppo mono- o di-alchilamminico inferiore.

In un altro aspetto preferito, nel composto di formula (I), Y è $-CH_2-$ ed è legato alla posizione 3 di Anello A, rispetto a X che è in posizione 1, Anello A è un anello benzenico che è sostituito da 1-3 sostituenti scelti dal gruppo costituito da un gruppo alchilico inferiore, un gruppo alogeno-alchilico inferiore, un atomo di alogeno, un gruppo alcossilico inferiore, un gruppo fenilico, e un gruppo alchenilenico inferiore, e Anello B è un anello eterociclico monociclico insaturo o un anello eterobiciclico condensato insaturo, ognuno dei quali può essere

sostituito da 1-3 sostituenti scelti dal gruppo costituito da un gruppo alchilico inferiore, un gruppo alogeno-alchilico inferiore, un gruppo fenil-alchilico inferiore, gruppo un atomo di alogeno, un gruppo alcossilico inferiore, un gruppo alogeno-alcossilico inferiore, un gruppo fenilico, un gruppo alogenofenilico, un gruppo cianofenilico, un gruppo alchilfenilico inferiore, un gruppo alogeno-alchilfenilico inferiore, un gruppo alcossifenilico inferiore, un gruppo alogeno-alcossifenilico inferiore, un gruppo alchilenediossifenilico inferiore, un gruppo alchileneossi fenilico inferiore, un gruppo mono- o di-alchilamminofenilico inferiore, un gruppo carbamoil fenilico, un gruppo mono- o di-alchilcarbamoilfenilico inferiore, un gruppo eterocicilico, un gruppo alogenoeterocicilico, un gruppo cianoeterocicilico, un gruppo alchileterocicilico inferiore, un gruppo alcossieteterocicilico inferiore, un gruppo mono- o di-alchilamminoeterocicilico inferiore, un gruppo carbamoileterocicilico, e un gruppo mono- o di-alchilcarbammoilico inferiore.

In un altro aspetto maggiormente preferibile, nel composto di formula (I), Y è $-CH_2-$ ed è legato alla posizione 3 di Anello A, rispetto a X che è in posizione 1, Anello A è un anello eterociclico monociclico insaturo che può essere sostituito da 1-3 sostituenti scelti dal gruppo costituito da un gruppo alchilico inferiore, un atomo di alogeno, un gruppo alcossilico inferiore, e un gruppo ossilico, e Anello B è un anello benzenico che può essere sostituito da 1-3 sostituenti scelti dal gruppo costituito da un gruppo alchilico inferiore, un gruppo alogeno-alchilico inferiore, un atomo di alogeno, un gruppo alcossilico inferiore, un gruppo alogeno-alcossilico inferiore, un gruppo fenilico, un gruppo alogenofenilico, un gruppo cianofenilico, un gruppo alchilfenilico inferiore, un gruppo alogeno-alchilfenilico inferiore, un gruppo alcossifenilico inferiore, un gruppo eterocicilico, un gruppo alogenoeterocicilico, un gruppo cianoeterocicilico, un gruppo alchileterocicilico inferiore, e un gruppo alcossieteterocicilico inferiore.

Inoltre, in un altro aspetto preferibile, nel composto di formula (I), Y è $-CH_2-$ ed è legato alla posizione 3 di Anello A, rispetto a X che è in posizione 1, Anello A è un anello eterociclico monociclico insaturo che può essere sostituito da 1-3 sostituenti scelti dal gruppo costituito da un gruppo alchilico inferiore, un atomo di alogeno, un gruppo alcossilico inferiore, e un gruppo ossilico, e Anello B è un anello eterociclico monociclico insaturo o un anello eterobiciclico condensato insaturo, ognuno dei quali può essere sostituito da 1-3 sostituenti

scelti dal gruppo costituito da un gruppo alchilico inferiore, un gruppo alogeno-alchilico inferiore, un atomo di alogeno, un gruppo alcossilico inferiore, un gruppo alogeno-alcossilico inferiore, un gruppo fenilico, un gruppo alogenofenilico, un gruppo cianofenilico, un gruppo alchilfenilico inferiore, un gruppo alogeno-alchilfenilico inferiore, un gruppo alcossifenilico inferiore, un gruppo alogeno-alcossifenilico inferiore, un gruppo eterocicilico, un gruppo alogenoeterocicilico, un gruppo cianoeterocicilico, un gruppo alchileterocicilico inferiore, e un gruppo alcossieteterocicilico inferiore. In una realizzazione maggiormente preferibile della presente invenzione, X è un atomo di carbonio e Y è -CH₂-.

Inoltre, in un altro aspetto preferibile, nel composto di formula (I), Anello A e Anello B sono

(1) Anello A è un anello benzenico che può essere opzionalmente sostituito con 1-3 sostituenti, scelti indipendentemente dal gruppo costituito da un atomo di alogeno, un gruppo alchilico inferiore opzionalmente sostituito con un atomo di alogeno o un gruppo alcossilico inferiore, un gruppo alcossilico inferiore opzionalmente sostituito con un atomo di alogeno o un gruppo alcossilico inferiore, un gruppo cicloalchilico, un gruppo cicloalcossilico, un gruppo fenilico, e un gruppo alchenilenico inferiore, e

Anello B è un anello eterociclico monociclico insaturo o un anello eterobiciclico condensato insaturo, ognuno dei quali può essere opzionalmente sostituito con 1-3 sostituenti, scelti indipendentemente dal gruppo costituito da un atomo di alogeno; un gruppo alchilico inferiore opzionalmente sostituito con un atomo di alogeno, un gruppo alcossilico inferiore o un gruppo fenilico; un gruppo alcossilico inferiore opzionalmente sostituito con un atomo di alogeno o un gruppo alcossilico inferiore; un gruppo cicloalchilico; un gruppo cicloalcossilico; un gruppo fenilico opzionalmente sostituito con un atomo di alogeno, un gruppo nitrilico, un gruppo alchilico inferiore, un gruppo alogeno-alchilico inferiore, un gruppo alcossilico inferiore, un gruppo alogeno-alcossilico inferiore, o un gruppo carbammoilico; un gruppo eterocicilico opzionalmente sostituito con un atomo di alogeno, un gruppo nitrilico, un gruppo alchilico inferiore, un gruppo alogeno-alchilico inferiore, un gruppo alcossilico inferiore, un gruppo alogeno-alcossilico inferiore o un gruppo carbamoilico; e un osso-gruppo.

(2) Anello A è un anello eterociclico monociclico insaturo che può essere opzionalmente sostituito con 1-3 sostituenti, scelti indipendentemente dal gruppo costituito da un atomo di alogeno, un gruppo alchilico inferiore

opzionalmente sostituito con un gruppo alcossilico inferiore, un gruppo alcossilico inferiore opzionalmente sostituito con un atomo di alogeno o un gruppo alcossilico inferiore, un gruppo cicloalchilico, un gruppo cicloalcossilico, e un gruppo ossilico, e

Anello B è un anello benzenico che può essere opzionalmente sostituito con 1-3 sostituenti, scelti indipendentemente dal gruppo costituito da un atomo di alogeno; un gruppo alchilico inferiore opzionalmente sostituito con un atomo di alogeno, un gruppo alcossilico inferiore o un gruppo fenilico; un gruppo alcossilico inferiore opzionalmente sostituito con un atomo di alogeno o un gruppo alcossilico inferiore; un gruppo cicloalchilico; un gruppo cicloalcossilico; un gruppo fenilico opzionalmente sostituito con un atomo di alogeno, un gruppo nitrilico, un gruppo alchilico inferiore, un gruppo alogeno-alchilico inferiore, un gruppo alcossilico inferiore o un gruppo alogeno-alcossilico inferiore; un gruppo eterociclico opzionalmente sostituito con un atomo di alogeno, un gruppo nitrilico, un gruppo alchilico inferiore, un gruppo alogeno-alchilico inferiore, un gruppo alcossilico inferiore o un gruppo alogeno-alcossilico inferiore; un gruppo alchilenico inferiore.

(3) Anello A è un anello eterociclico monociclico insaturo che può essere opzionalmente sostituito con 1-3 sostituenti, scelti indipendentemente dal gruppo costituito da un atomo di alogeno, un gruppo alchilico inferiore opzionalmente sostituito con un atomo di alogeno o un gruppo alcossilico inferiore, un gruppo alcossilico inferiore opzionalmente sostituito con un atomo di alogeno o un gruppo alcossilico inferiore, un gruppo cicloalchilico, un gruppo cicloalcossilico, e un osso-gruppo.

Anello B è un anello eterociclico monociclico insaturo o un anello eterobiciclico condensato insaturo, ognuno dei quali può essere opzionalmente sostituito con 1-3 sostituenti, scelti indipendentemente dal gruppo costituito da un atomo di alogeno; un gruppo alchilico inferiore opzionalmente sostituito con un atomo di alogeno, un gruppo alcossilico inferiore o un gruppo fenilico; un gruppo alcossilico inferiore opzionalmente sostituito con un atomo di alogeno o un gruppo alcossilico inferiore; un gruppo cicloalchilico; un gruppo cicloalcossilico; un gruppo fenilico opzionalmente sostituito con un atomo di alogeno, un gruppo nitrilico, un gruppo alchilico inferiore, un gruppo alogeno-alchilico inferiore, un gruppo alcossilico inferiore o un gruppo alogeno-alcossilico inferiore; un gruppo eterociclico opzionalmente sostituito con un atomo di alogeno, un gruppo nitrilico, un

gruppo alchilico inferiore, un gruppo alogeno-alchilico inferiore, un gruppo alcossilico inferiore o un gruppo alogeno-alcossilico inferiore; e un osso-gruppo;

(4) Anello A è un anello eterobicyclico condensato insaturo che può essere opzionalmente sostituito con 1-3 sostituenti, scelti indipendentemente dal gruppo costituito da un atomo di alogeno, un gruppo alchilico inferiore opzionalmente sostituito con un gruppo alcossilico inferiore, un gruppo alcossilico inferiore opzionalmente sostituito con un atomo di alogeno o un gruppo alcossilico inferiore, un gruppo cicloalchilico, un gruppo cicloalcossilico, e un osso-gruppo.

Anello B è un anello benzenico che può essere opzionalmente sostituito con 1-3 sostituenti, scelti indipendentemente dal gruppo costituito da un atomo di alogeno; un gruppo alchilico inferiore opzionalmente sostituito con un atomo di alogeno, un gruppo alcossilico inferiore o un gruppo fenilico; un gruppo alcossilico inferiore opzionalmente sostituito con un atomo di alogeno o un gruppo alcossilico inferiore; un gruppo cicloalchilico; un gruppo cicloalcossilico; un gruppo fenilico opzionalmente sostituito con un atomo di alogeno, un gruppo nitrilico, un gruppo alchilico inferiore, un gruppo alogeno-alchilico inferiore, un gruppo alcossilico inferiore o un gruppo alogeno-alcossilico inferiore; un gruppo eterociclico opzionalmente sostituito con un atomo di alogeno, un gruppo nitrilico, un gruppo alchilico inferiore, un gruppo alogeno-alchilico inferiore, un gruppo alcossilico inferiore o un gruppo alogeno-alcossilico inferiore; e un gruppo alchilenico inferiore, o

(5) Anello A è un anello eterociclico monociclico insaturo che può essere opzionalmente sostituito con 1-3 sostituenti, scelti indipendentemente dal gruppo costituito da un atomo di alogeno, un gruppo alchilico inferiore opzionalmente sostituito con un gruppo alcossilico inferiore, un gruppo alcossilico inferiore opzionalmente sostituito con un atomo di alogeno o un gruppo alcossilico inferiore, un gruppo cicloalchilico, un gruppo cicloalcossilico, e un osso-gruppo.

Anello B è un anello eterociclico monociclico insaturo o un anello eterobicyclico condensato insaturo, ognuno dei quali può essere opzionalmente sostituito con 1-3 sostituenti, scelti indipendentemente dal gruppo costituito da un atomo di alogeno; un gruppo alchilico inferiore opzionalmente sostituito con un atomo di alogeno, un gruppo alcossilico inferiore o un gruppo fenilico; un gruppo alcossilico inferiore opzionalmente sostituito con un

atomo di alogeno o un gruppo alcossilico inferiore; un gruppo cicloalchilico; un gruppo cicloalcossilico; un gruppo fenilico opzionalmente sostituito con un atomo di alogeno, un gruppo nitrilico, un gruppo alchilico inferiore, un gruppo alogeno-alchilico inferiore, un gruppo alcossilico inferiore o un gruppo alogeno-alcossilico inferiore; un gruppo eterociclico opzionalmente sostituito con un atomo di alogeno, un gruppo nitrilico, un gruppo alchilico inferiore, un gruppo alogeno-alchilico inferiore, un gruppo alcossilico inferiore o un gruppo alogeno-alcossilico inferiore; e un osso-gruppo.

In un altro aspetto preferibile, nel composto di formula (I), Y è legato alla posizione 3 di Anello A, rispetto a X che è in posizione 1, Anello A è un anello benzenico che può essere opzionalmente sostituito con un atomo di alogeno, un gruppo alchilico inferiore opzionalmente sostituito con un atomo di alogeno, un gruppo alcossilico inferiore, o un gruppo fenilico, e Anello B è un anello eterociclico monociclico insaturo o un anello eterobiciclico condensato insaturo che può essere opzionalmente sostituito con 1-3 sostituenti, scelti indipendentemente dal gruppo costituito da un atomo di alogeno; un gruppo alchilico inferiore opzionalmente sostituito con un atomo di alogeno o un gruppo fenilico; un gruppo alcossilico inferiore; un gruppo fenilico opzionalmente sostituito con un atomo di alogeno, un gruppo nitrilico, un gruppo alchilico inferiore, un gruppo alogeno-alchilico inferiore, o un gruppo alcossilico inferiore; un gruppo eterociclico opzionalmente sostituito con un atomo di alogeno, un gruppo nitrilico, un gruppo alchilico inferiore, un gruppo alogeno-alchilico inferiore, o un gruppo alcossilico inferiore; e un osso-gruppo.

In un altro aspetto maggiormente preferibile, nel composto di formula (I), Y è legato alla posizione 3 di Anello A, rispetto a X che è in posizione 1, Anello A è un anello eterociclico monociclico insaturo che può essere opzionalmente sostituito con un sostituente scelto tra un atomo di alogeno, un gruppo alchilico inferiore, e un gruppo ossilico, e Anello B è un anello benzenico che può essere opzionalmente sostituito con un sostituente scelto dal gruppo costituito da un atomo di alogeno; un gruppo alchilico inferiore opzionalmente sostituito con un atomo di alogeno o un gruppo fenilico; un gruppo alcossilico inferiore; un gruppo fenilico opzionalmente sostituito con un atomo di alogeno, un gruppo nitrilico, un gruppo alchilico inferiore, un gruppo alogeno-alchilico inferiore, o un gruppo alcossilico inferiore; un gruppo eterociclico opzionalmente sostituito con un

atomo di alogeno, un gruppo nitrilico, un gruppo alchilico inferiore, un gruppo alogeno-alchilico inferiore, o un gruppo alcossilico inferiore; e un gruppo alchilenico inferiore.

Esempi preferibili di anello eterociclico monociclico insaturo includono un anello eterociclico insaturo a 5 o 6 termini contenente 1 o 2 eteroatomi scelti indipendentemente tra un atomo di azoto, un atomo di ossigeno, e un atomo di zolfo. Più specificamente, sono preferiti furano, tiofene, ossazolo, isossazolo, triazolo, tetrazolo, pirazolo, piridina, pirimidina, pirazina, diidroisossazolo, diidropiridina, e tiazolo. Anello eterobiciclico condensato insaturo preferibile include un anello eterociclico condensato insaturo a 9 o 10 termini contenente 1 fino a 4 eteroatomi scelti indipendentemente tra un atomo di azoto, un atomo di ossigeno, e un atomo di zolfo. Più specificamente, sono preferiti indolina, isoindolina, benzotiazolo, benzossazolo, indolo, indazolo, chinolina, isochinolina, benzotiofene, benzofurano, tienotiofene, e diidroisochinolina.

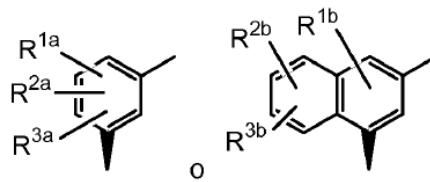
In un aspetto maggiormente preferito, nel composto di formula (I), Anello A è un anello benzenico che può essere opzionalmente sostituito con un sostituito scelto dal gruppo costituito da un atomo di alogeno, un gruppo alchilico inferiore, un gruppo alogeno-alchilico inferiore, un gruppo alcossilico inferiore, e un gruppo fenilico, e Anello B è un anello eterociclico scelto dal gruppo costituito da tiofene, furano, benzofurano, benzotiofene, e benzotiazolo, in cui l'anello eterociclico può essere opzionalmente sostituito con un sostituito scelto dal seguente gruppo: un atomo di alogeno, un gruppo nitrilico, un gruppo alchilico inferiore, un gruppo alogeno-alchilico inferiore, un gruppo fenil-alchilico inferiore, un gruppo alcossilico inferiore, un gruppo alogeno-alcossilico inferiore, un gruppo fenilico, un gruppo alogenofenilico, un gruppo alchilfenilico inferiore, un gruppo alcossifenilico inferiore, un gruppo tienilico, un gruppo alogenotienilico, un gruppo piridilico, un gruppo alogenopiridilico, e un gruppo tiazolilico.

In ancora un altro aspetto preferito, nel composto di formula (I), Y è $-CH_2-$, Anello A è un anello eterociclico monociclico insaturo o un anello eterobiciclico condensato insaturo scelto dal gruppo costituito da tiofene, diidroisochinolina, diidroisossazolo, triazolo, pirazolo, diidropiridina, diidroindolo, indolo, indazolo, piridina, pirimidina, pirazina, chinolina, e una isoindolina, in cui l'anello eterociclico può essere opzionalmente sostituito con un sostituito scelto dal seguente gruppo: un atomo di alogeno, un gruppo alchilico inferiore, e un gruppo

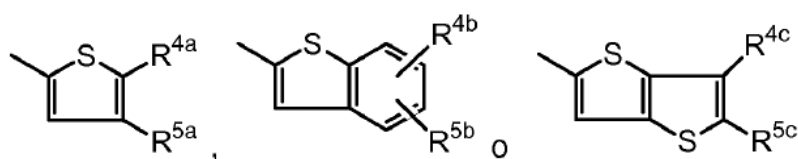
ossilico, e Anello B è un anello benzenico che può essere opzionalmente sostituito con un sostituito scelto dal seguente gruppo: un atomo di alogeno, un gruppo alchilico inferiore, un gruppo alogeno-alchilico inferiore, un gruppo alcossilico inferiore, e un gruppo alogeno-alcossilico inferiore.

In un altro aspetto preferito, nel composto di formula (I), Anello A è un anello benzenico che è sostituito da un atomo di alogeno o un gruppo alchilico inferiore, e Anello B è gruppo tienilico che è sostituito da gruppo fenilico o un gruppo eterocicilico in cui detto gruppo fenilico e gruppo eterocicilico è sostituito da 1-3 sostituenti scelti tra un atomo di alogeno, un gruppo nitrilico, un gruppo alchilico inferiore, un gruppo alogeno-alchilico inferiore, un gruppo alcossilico inferiore, e un gruppo alogeno-alcossilico inferiore.

Inoltre, in un altro aspetto, esempi preferibili del composto della formula (I) includono un composto in cui Anello A è



in cui R^{1a}, R^{2a}, R^{3a}, R^{1b}, R^{2b}, e R^{3b} sono ciascuno indipendentemente un atomo di idrogeno, un atomo di alogeno, un gruppo ossidrilico, un gruppo alcossilico, un gruppo alchilico, un gruppo alogenoalchilico, un gruppo alogenoalcossilico, un gruppo idrossialchilico, un gruppo alcossialchilico, un gruppo alcossialcossilico, un gruppo alchenilico, un gruppo alchinilico, un gruppo cicloalchilico, un gruppo cicloalchilidenemetilico, un gruppo cicloalchenilico, un gruppo cicloalchilossilico, un gruppo fenilico, un gruppo fenilalcossilico, un gruppo nitrilico, un nitro-gruppo, un gruppo amminico, un gruppo mono- o di-alchilamminico, un gruppo alcanoilamminico, un gruppo carbossilico, un gruppo alcossicarbonilico, un gruppo carbammoilico, un gruppo mono- o di-alchilcarbamoilico, un gruppo alcanoilico, un gruppo alchilsolfonilamminico, un gruppo fenilsolfonilamminico, un gruppo alchilsolfinilico, un gruppo alchilsolfonilico, o un gruppo fenilsolfonilico, e Anello B è



in cui R^{4a} e R^{5a} sono ciascuno indipendentemente un atomo di idrogeno; un atomo di alogeno; un gruppo ossidrilico; un gruppo alcossilico; un gruppo alchilico; un gruppo alogenoalchilico; un gruppo alogenoalcossilico; un gruppo idrossialchilico; un gruppo alcossialchilico; un gruppo fenilalchilico; un gruppo alcossialcossilico; un gruppo idrossialcossilico; un gruppo alchenilico; un gruppo alchinilico; un gruppo cicloalchilico; un gruppo cicloalchilidenemetilico; un gruppo cicloalchenilico; un gruppo cicloalchilossilico; un gruppo fenilossilico; un gruppo fenilalcossilico; un gruppo nitrilico; un nitro-gruppo; un gruppo amminico; un gruppo mono- o di-alchilamminico; un gruppo alcanoilamminico; un gruppo carbossilico; un gruppo alcossicarbonilico; un gruppo carbammoilico; un gruppo mono- o di-alchilcarbamoilico; un gruppo alcanoilico; un gruppo alchilsolfonilamminico; un gruppo fenilsolfonilamminico; un gruppo alchilsolfinilico; un gruppo alchilsolfonilico; un gruppo fenilsolfonilico; un gruppo fenilico opzionalmente sostituito con un atomo di alogeno, un gruppo nitrilico, un gruppo alchilico, un gruppo alogenoalchilico, un gruppo alcossilico, un gruppo alogenoalcossilico, un gruppo alchilenedioossilico, un gruppo alchileneossilico, un gruppo mono- o di-alchilamminico, un gruppo carbammoilico, o un gruppo mono- o di-alchilcarbamoilico; o un gruppo eterocicilico opzionalmente sostituito con un atomo di alogeno, un gruppo nitrilico, un gruppo alchilico, un gruppo alogenoalchilico, un gruppo alcossilico, un gruppo alogenoalcossilico, un gruppo carbammoilico, o un gruppo mono- o di-alchilcarbamoilico, o R^{4a} e R^{5a} sono legati l'uno all'altro alle loro estremità per formare un gruppo alchilenico; e

R^{4b} , R^{5b} , R^{4c} e R^{5c} sono ciascuno indipendentemente un atomo di idrogeno; un atomo di alogeno; un gruppo ossidrilico; un gruppo alcossilico; un gruppo alchilico; un gruppo alogenoalchilico; un gruppo alogenoalcossilico; un gruppo idrossialchilico; un gruppo alcossialchilico; un gruppo fenilalchilico; un gruppo alcossialcossilico; un gruppo idrossialcossilico; un gruppo alchenilico; un gruppo alchinilico; un gruppo cicloalchilico; un gruppo cicloalchilidenemetilico; un gruppo cicloalchenilico; un gruppo cicloalchilossilico; un

gruppo fenilossilico; un gruppo fenilalcossilico; un gruppo nitrilico; un nitro-gruppo; un gruppo amminico; un gruppo mono- o di-alchilamminico; un gruppo alcanoilamminico; un gruppo carbossilico; un gruppo alcossicarbonilico; un gruppo carbammoilico; un gruppo mono- o di-alchilcarbamoilico; un gruppo alcanoilico; un gruppo alchilsolfonilamminico; un gruppo fenilsolfonilamminico; un gruppo alchilsolfonilico; un gruppo alchilsolfonilico; un gruppo fenilsolfonilico; un gruppo fenilico opzionalmente sostituito con un atomo di alogeno, un gruppo nitrilico, un gruppo alchilico, un gruppo alogenoalchilico, un gruppo alcossilico, un gruppo alogenoalcossilico, un gruppo metilenediossilico, un gruppo etileneossilico, o un gruppo mono- o di-alchilamminico; o un gruppo eterocicilico opzionalmente sostituito con un atomo di alogeno, un gruppo nitrilico, un gruppo alchilico, un gruppo alogenoalchilico, un gruppo alcossilico o un gruppo alogenoalcossilico.

Maggiormente preferito è un composto di formula (I) in cui R^{1a} , R^{2a} , R^{3a} , R^{1b} , R^{2b} , e R^{3b} sono ciascuno indipendentemente un atomo di idrogeno, un atomo di alogeno, un gruppo alchilico inferiore, un gruppo alogeno-alchilico inferiore, un gruppo alcossilico inferiore, o un gruppo fenilico;

R^{4a} e R^{5a} sono ciascuno indipendentemente un atomo di idrogeno; un atomo di alogeno; un gruppo alchilico inferiore; un gruppo alogeno-alchilico inferiore; un gruppo fenil-alchilico inferiore; un gruppo fenilico opzionalmente sostituito con un atomo di alogeno, un gruppo nitrilico, un gruppo alchilico inferiore, un gruppo alogeno-alchilico inferiore, un gruppo alcossilico inferiore, un gruppo alogeno-alcossilico inferiore, un gruppo metilenediossilico, un gruppo etileneossilico, un gruppo mono- o di-alchilamminico inferiore, un gruppo carbammoilico, o un gruppo mono- o di-alchilcarbamoilico inferiore; o un gruppo eterocicilico opzionalmente sostituito con un atomo di alogeno, un gruppo nitrilico, un gruppo alchilico inferiore, un gruppo alcossilico inferiore, un gruppo carbammoilico, o un gruppo mono- o di-alchilcarbamoilico inferiore, o R^{4a} e R^{5a} sono legati l'uno all'altro alle loro estremità per formare un gruppo alchilenico inferiore; e

R^{4b} , R^{5b} , R^{4c} e R^{5c} sono ciascuno indipendentemente un atomo di idrogeno, un atomo di alogeno, un gruppo alchilico inferiore, un gruppo alogeno-alchilico inferiore, un gruppo alcossilico inferiore, o un gruppo alogeno-alcossilico inferiore.

Inoltre è preferito un composto di formula (I) in cui Anello B è un anello della seguente struttura

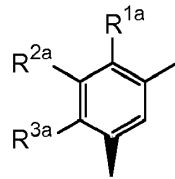


in cui R^{4a} è un gruppo fenilico opzionalmente sostituito con un atomo di alogeno, un gruppo nitrilico, un gruppo alchilico inferiore, un gruppo alogeno-alchilico inferiore, un gruppo alcossilico inferiore, un gruppo alogeno-alcossilico inferiore, un gruppo metilenediossilico, un gruppo etileneossilico, un gruppo mono- o di-alchilamminico inferiore, un gruppo carbammoilico, o un gruppo mono- o di-alchilcarbammoilico inferiore; o un gruppo eterocicilico opzionalmente sostituito con un atomo di alogeno, un gruppo nitrilico, un gruppo alchilico inferiore, un gruppo alcossilico inferiore, un gruppo carbammoilico, o un gruppo mono- o di-alchilcarbammoilico inferiore, e

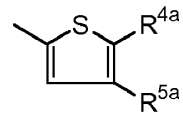
R^{5a} è un atomo di idrogeno, o

R^{4a} e R^{5a} sono legati l'uno all'altro alle loro estremità per formare un gruppo alchilenico inferiore.

Secondo l'invenzione Anello A è



in cui R^{1a} è un atomo di alogeno, un gruppo alchilico inferiore, o un gruppo alcossilico inferiore, e R^{2a} e R^{3a} sono atomi di idrogeno; e Anello B è

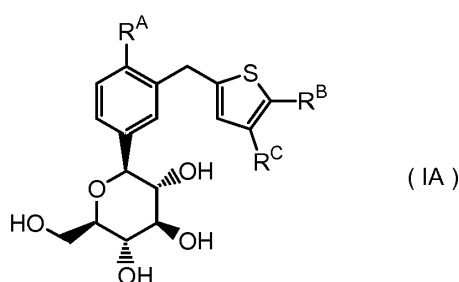


in cui R^{4a} è un gruppo fenilico opzionalmente sostituito con un sostituito scelto dal gruppo costituito da un atomo di alogeno, un gruppo nitrilico, un gruppo alchilico inferiore, un gruppo alogeno-alchilico inferiore, un gruppo alcossilico inferiore, un gruppo alogeno-alcossilico inferiore, un gruppo mono- o di-alchilamminico inferiore, un gruppo carbammoilico, e un gruppo mono- o di-alchilcarbammoilico inferiore; o un gruppo eterocicilico opzionalmente sostituito con un atomo di alogeno, un gruppo nitrilico, un gruppo alchilico inferiore, un gruppo alcossilico inferiore, un gruppo carbammoilico, o un gruppo mono- o di-

alchilcarbammoilico inferiore, e R^{5a} è un atomo di idrogeno, e Y è $-CH_2-$.

In una realizzazione maggiormente preferibile, nel composto di formula (I), R^{4a} è un gruppo fenilico opzionalmente sostituito con un atomo di alogeno, un gruppo nitrilico, un gruppo alchilico inferiore, un gruppo alogeno-alchilico inferiore, un gruppo alcossilico inferiore, o un gruppo alogeno-alcossilico inferiore; o un gruppo eterocicilico opzionalmente sostituito con un atomo di alogeno, un gruppo nitrilico, un gruppo alchilico inferiore, o un gruppo alcossilico inferiore.

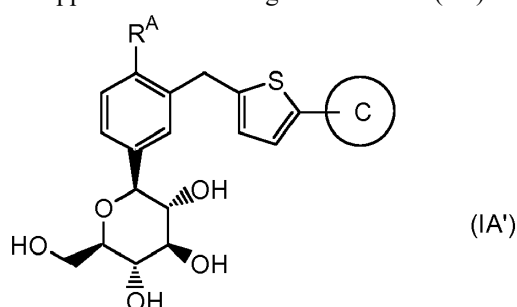
In un'altra realizzazione, un composto preferibile di formula (I) può essere rappresentato dalla seguente formula (IA):



in cui R^A è un atomo di alogeno, un gruppo alchilico inferiore o un gruppo alcossilico inferiore; R^B è un gruppo fenilico opzionalmente sostituito con 1-3 sostituenti scelti tra un atomo di alogeno, un gruppo nitrilico, un gruppo alchilico inferiore, un gruppo alogeno-alchilico inferiore, un gruppo alcossilico inferiore, un gruppo alogeno-alcossilico inferiore, un gruppo metilenediossilico, un gruppo etileneossilico, un gruppo mono- o di-alchilamminico inferiore, un gruppo carbammoilico, e un gruppo mono- o di-alchilcarbammoilico inferiore; o un gruppo eterocicilico opzionalmente sostituito con 1-3 sostituenti scelti tra un atomo di alogeno, un gruppo nitrilico, un gruppo alchilico inferiore, un gruppo alogeno-alchilico inferiore, un gruppo alcossilico inferiore, un gruppo alogeno-alcossilico inferiore, un gruppo mono- o di-alchilamminico inferiore, un gruppo carbammoilico, e un gruppo mono- o di-alchilcarbammoilico inferiore; e R^C è atomo di idrogeno; o R^B e R^C presi insieme sono un anello benzenico condensato che può essere sostituito da un atomo di alogeno, un gruppo alchilico inferiore, un gruppo alogeno-alchilico inferiore, un gruppo alcossilico inferiore o un gruppo alogeno-alcossilico inferiore.

In una realizzazione preferibile, nel composto di formula (I), R^A è un atomo di alogeno o un gruppo alchilico inferiore, R^C è atomo di idrogeno, e R^B è gruppo fenilico sostituito da 1-3 sostituenti scelti tra un atomo di

alogeno, un gruppo nitrilico, un gruppo alchilico inferiore, un gruppo alogeno-alchilico inferiore, un gruppo alcossilico inferiore, un gruppo alogeno-alcossilico inferiore, un gruppo metilenediossilico, un gruppo etileneossilico, un gruppo mono- o di-alchilamminico inferiore, un gruppo carbammoilico, e un gruppo mono- o di-alchilcarbammoilico inferiore; o un gruppo eterocicilico sostituito da 1-3 sostituenti scelti dal gruppo costituito da un atomo di alogeno, un gruppo nitrilico, un gruppo alchilico inferiore, un gruppo alogeno-alchilico inferiore, un gruppo alcossilico inferiore, un gruppo alogeno-alcossilico inferiore, un gruppo mono- o di-alchilamminico inferiore, un gruppo carbammoilico, e un gruppo mono- o di-alchilcarbammoilico inferiore. La struttura chimica di tali composti è rappresentata dalla seguente formula (IA'):



in cui R^A è un atomo di alogeno, o un gruppo alchilico inferiore, Anello C è un gruppo fenilico sostituito da 1-3 sostituenti scelti dal gruppo costituito da un atomo di alogeno, un gruppo nitrilico, un gruppo alchilico inferiore, un gruppo alogeno-alchilico inferiore, un gruppo alcossilico inferiore, un gruppo alogeno-alcossilico inferiore, un gruppo metilenediossilico, un gruppo etileneossilico, un gruppo mono- o di-alchilamminico inferiore, un gruppo carbammoilico, e un gruppo mono- o di-alchilcarbammoilico inferiore; o un gruppo eterocicilico sostituito da 1-3 sostituenti scelti dal gruppo costituito da un atomo di alogeno, un gruppo nitrilico, un gruppo alchilico inferiore, un gruppo alogeno-alchilico inferiore, un gruppo alcossilico inferiore, un gruppo alogeno-alcossilico inferiore, un gruppo mono- o di-alchilamminico inferiore, un gruppo carbammoilico, e un gruppo mono- o di-alchilcarbammoilico inferiore.

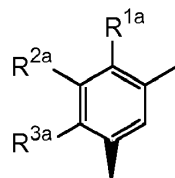
In una realizzazione maggiormente preferibile, nel composto di formula (IA), Anello C è un gruppo fenilico sostituito da 1-3 sostituenti scelti dal gruppo costituito da un atomo di alogeno, un gruppo nitrilico, un gruppo alchilico inferiore, un gruppo alogeno-alchilico inferiore, un gruppo alcossilico inferiore, un gruppo alogeno-

alcossilico inferiore, e un gruppo mono- o di-alchilamminico inferiore; o un gruppo eterociclico sostituito da un sostituente scelto dal gruppo costituito da un atomo di alogeno, un gruppo nitrilico, un gruppo alchilico inferiore, un gruppo alogeno-alchilico inferiore, un gruppo alcossilico inferiore, e un gruppo alogeno-alcossilico inferiore. Tra di essi, un composto di formula (IA') in cui Anello C è un gruppo fenilico sostituito da un atomo di alogeno, un gruppo nitrilico, un gruppo alchilico inferiore, un gruppo alogeno-alchilico inferiore, un gruppo alcossilico inferiore o un gruppo alogeno-alcossilico inferiore; o un gruppo eterociclico sostituito da un atomo di alogeno, un gruppo nitrilico, un gruppo alchilico inferiore, o un gruppo alcossilico inferiore è preferito.

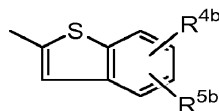
Un gruppo eterociclico preferito include un gruppo eterociclico a 5 o 6 termini contenente 1 o 2 eteroatomi scelti indipendentemente dal gruppo costituito da un atomo di azoto, un atomo di ossigeno, e un atomo di zolfo, o un gruppo eterociclico a 9 o 10 termini contenente 1 fino a 4 eteroatomi scelti indipendentemente dal gruppo costituito da un atomo di azoto, un atomo di ossigeno, e un atomo di zolfo. Specificamente, un gruppo tienilico, un gruppo piridilico, un gruppo pirimidilico, un gruppo pirazinilico, gruppo pirazolilico, un gruppo tiazolilico, un gruppo chinolilico, un gruppo tetrazolilico e un gruppo ossazolilico sono preferiti.

In un'altra realizzazione preferibile, nel composto di formula (IA'), Anello C è un gruppo fenilico sostituito da un atomo di alogeno o un gruppo nitrilico, o un gruppo piridilico sostituito da un atomo di alogeno.

In un altro aspetto, è preferito un composto di formula (I), in cui Anello A è



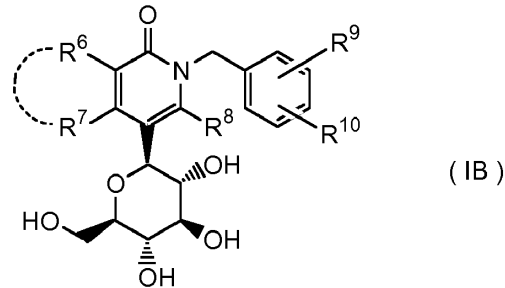
in cui R^{1a} è un atomo di alogeno, un gruppo alchilico inferiore, o un gruppo alcossilico inferiore, e R^{2a} e R^{3a} sono atomi di idrogeno; e Anello B è



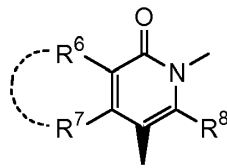
in cui R^{4b} e R^{5b} sono ciascuno indipendentemente un atomo di idrogeno, un atomo di alogeno, un gruppo alchilico inferiore, un gruppo alogeno-alchilico inferiore, un gruppo alcossilico inferiore, o un gruppo alogeno-

alcossilico inferiore.

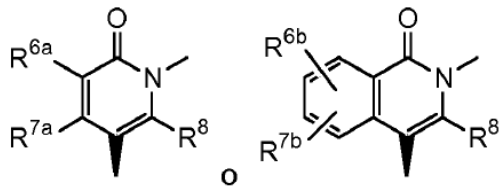
In un altro aspetto, esempi preferibili del composto di formula (I), includono un composto rappresentato dalla seguente formula (IB):



in cui R⁸, R⁹ e R¹⁰ sono ciascuno indipendentemente un atomo di idrogeno, un atomo di alogeno, un gruppo ossidrilico, un gruppo alcossilico, un gruppo alchilico, un gruppo alogenoalchilico, un gruppo alogenoalcossilico, un gruppo idrossialchilico, un gruppo alcossialchilico, un gruppo alcossialcossilico, un gruppo alchenilico, un gruppo alchinilico, un gruppo cicloalchilico, un gruppo cicloalchilidenemetilico, un gruppo cicloalchenilico, un gruppo cicloalchilossilico, un gruppo arilossilico, un gruppo arilalcossilico, un gruppo nitrilico, un nitro-gruppo, un gruppo amminico, un gruppo mono- o di-alchilamminico, un gruppo alchilcarbonilamminico, un gruppo carbossilico, un gruppo alcossicarbonilico, un gruppo carbammoilico, un gruppo mono- o di-alchilcarbamoilico, un gruppo alcanoilico, un gruppo alchilsolfonilamminico, un gruppo arilsolfonilamminico, un gruppo alchilsolfinilico, un gruppo alchilsolfonilico, o un gruppo arilsolfonilico; e un gruppo rappresentato da:

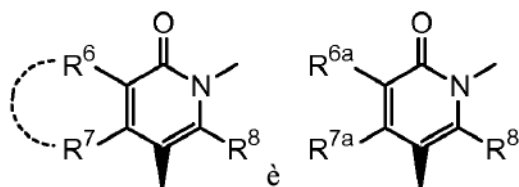


è

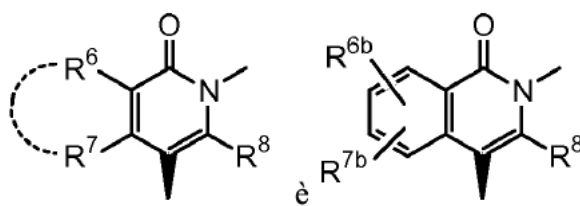


in cui R^{6a} e R^{7a} sono ciascuno indipendentemente un atomo di idrogeno, un atomo di alogeno, un gruppo ossidrilico, un gruppo alcossilico, un gruppo alchilico, un gruppo alogenoalchilico, un gruppo alogenoalcossilico, un gruppo idrossialchilico, un gruppo alcossialchilico, un gruppo alcossialcossilico, un gruppo alchenilico, un gruppo alchinilico, un gruppo cicloalchilico, un gruppo cicloalchilidenemetilico, un gruppo cicloalchenilico, un gruppo cicloalchilossilico, un gruppo arilossilico, un gruppo arilalcossilico, un gruppo nitrilico, un nitro-gruppo, un gruppo amminico, un gruppo mono- o di-alchilamminico, un gruppo alchilcarbonilamminico, un gruppo carbossilico, un gruppo alcossicarbonilico, un gruppo carbammoilico, un gruppo mono- o di-alchilcarbamoilico, un gruppo alcanoilico, un gruppo alchilsolfonilamminico, un gruppo arilsolfonilamminico, un gruppo alchilsolfinilico, un gruppo alchilsolfonilico, o un gruppo arilsolfonilico e R^{6b} e R^{7b} sono ciascuno indipendentemente un atomo di idrogeno, un atomo di alogeno, un gruppo alchilico, un gruppo alogenoalchilico, o un gruppo alcossilico.

Tra i composti rappresentati dalla formula (IB), maggiormente preferito è un composto in cui R^8 , R^9 e R^{10} sono ciascuno indipendentemente un atomo di idrogeno, un atomo di alogeno, un gruppo alchilico inferiore, un gruppo cicloalchilico, un gruppo idrossi-alchilico inferiore, un gruppo alogeno-alchilico inferiore, un gruppo alcossile inferiore-alchilico inferiore, un gruppo alcossilico inferiore, un gruppo cicloalcossilico, un gruppo alogeno-alcossilico inferiore, o un gruppo alcossile inferiore-alcossilico inferiore, e un gruppo rappresentato da:

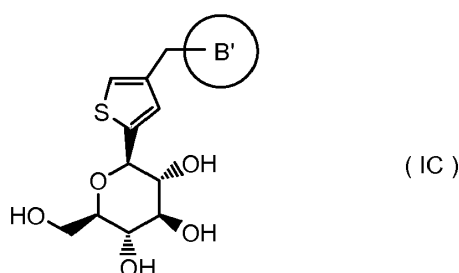


in cui R^{6a} , R^{7a} sono ciascuno indipendentemente un atomo di idrogeno, un atomo di alogeno, un gruppo alchilico inferiore, un gruppo cicloalchilico, un gruppo idrossi-alchilico inferiore, un gruppo alogeno-alchilico inferiore, un gruppo alcossile inferiore-alchilico inferiore, un gruppo alcossilico inferiore, un gruppo cicloalcossilico, un gruppo alogeno-alcossilico inferiore, o un gruppo alcossile inferiore-alcossilico inferiore, o un gruppo rappresentato da:



in cui R^{6b} e R^{7b} sono ciascuno indipendentemente un atomo di idrogeno, un atomo di alogeno, un gruppo alchilico inferiore, un gruppo alogeno-alchilico inferiore, o un gruppo alcossilico inferiore.

In un altro aspetto, esempi preferibili del composto di formula (I) includono un composto rappresentato dalla seguente formula (IC):



in cui Anello B' è un anello benzenico opzionalmente sostituito, un anello eterociclico monociclico insaturo opzionalmente sostituito, o un anello eterobiciclico condensato insaturo opzionalmente sostituito.

Esempi preferibili di Anello B' includono un anello benzenico e un anello eterociclico, entrambi i quali possono avere un sostituito(i) scelto dal gruppo costituito da un atomo di alogeno; un gruppo nitrilico; un gruppo alchilico inferiore opzionalmente sostituito con un atomo di alogeno; un gruppo alcossilico inferiore opzionalmente sostituito con un atomo di alogeno; un gruppo alcanoilico inferiore; un gruppo mono- o di-alchilamminico inferiore; un gruppo alcossicarbonilico inferiore; un gruppo carbammoilico; un gruppo mono- o di-alchilcarbammoilico inferiore; un gruppo fenilico opzionalmente sostituito con un sostituito(i) scelto tra un atomo di alogeno, un gruppo nitrilico, un gruppo alchilico inferiore opzionalmente sostituito con un atomo di alogeno, un gruppo alcossilico inferiore opzionalmente sostituito con un atomo di alogeno, un gruppo alcanoilico inferiore, un gruppo mono- o di-alchilamminico inferiore, un gruppo alcossicarbonilico inferiore, un gruppo carbammoilico, o un gruppo mono- o di-alchilcarbammoilico inferiore; un gruppo eterociclico opzionalmente sostituito con un sostituito(i) scelto tra un atomo di alogeno, un gruppo nitrilico, un gruppo alchilico inferiore

opzionalmente sostituito con un atomo di alogeno, un gruppo alcossilico inferiore opzionalmente sostituito con un atomo di alogeno, un gruppo alcanoilico inferiore, un gruppo mono- o di-alchilamminico inferiore, un gruppo alcossicarbonilico inferiore, un gruppo carbammoilico, o un gruppo mono- o di-alchilcarbammoilico inferiore; un gruppo alchilenico; e un osso-gruppo.

Esempi maggiormente preferibili di Anello B' includono un anello benzenico che può essere sostituito con un sostituente scelto dal gruppo costituito da un atomo di alogeno; un gruppo nitrilico; un gruppo alchilico inferiore opzionalmente sostituito con un atomo di alogeno; un gruppo alcossilico inferiore opzionalmente sostituito con un atomo di alogeno; un gruppo mono- o di-alchilamminico inferiore; un gruppo fenilico opzionalmente sostituito con un atomo di alogeno, un gruppo nitrilico, un gruppo alchilico inferiore opzionalmente sostituito con un atomo di alogeno, un gruppo alcossilico inferiore opzionalmente sostituito con un atomo di alogeno; un gruppo eterociclico opzionalmente sostituito con un atomo di alogeno, un gruppo nitrilico, un gruppo alchilico inferiore opzionalmente sostituito con un atomo di alogeno, un gruppo alcossilico inferiore opzionalmente sostituito con un atomo di alogeno.

In un aspetto, un composto preferito della descrizione è 1-(β -D-glucopiranosil)-4-cloro-3-(6-etilbenzo[b]tiofen-2-ilmetil)benzene.

Composto preferito di formula (I) può essere scelto dal gruppo costituito da:

- 1-(β -D-glucopiranosil)-4-cloro-3-[5-(5-tiazolil)-2-tienilmetil]benzene;
- 1-(β -D-glucopiranosil)-4-cloro-3-(5-fenil-2-tienil- metil)benzene;
- 1-(β -D-glucopiranosil)-4-metil-3-[5-(4-fluorofenil)-2-tienilmetil]benzene;
- 1-(β -D-glucopiranosil)-4-cloro-3-[5-(2-pirimidinil)-2-tienilmetil] benzene;
- 1-(β -D-glucopiranosil)-4-metil-3-[5-(2-pirimidinil)-2-tienilmetil] benzene;
- 1-(β -D-glucopiranosil)-4-cloro-3-[5-(3-cianofenil)-2-tienilmetil]benzene;
- 1-(β -D-glucopiranosil)-4-cloro-3-[5-(4-cianofenil)-2-tienilmetil]benzene;
- 1-(β -D-glucopiranosil)-4-metil-3-[5-(6-fluoro-2-piridil)- 2-tienilmetil]benzene;
- 1-(β -D-glucopiranosil)-4-cloro-3-[5-(6-fluoro-2-piridil)-2-tienilmetil]benzene;

1-(β -D-glucopiranosil)-4-metil-3-[5-(3-difluorometil-fenil)-2-tienilmetil]benzene;

1-(β -D-glucopiranosil)-4-metil-3-[5-(3-cianofenil)-2-tienilmetil]benzene;

1-(β -D-glucopiranosil)-4-metil-3-[5-(4-cianofenil)-2-tienilmetil]benzene;

1-(β -D-glucopiranosil)-4-cloro-3-[5-(6-fluoro-3-piridil)-2-tienilmetil]benzene;

1-(β -D-glucopiranosil)-4-fluoro-3-(5-(3-cianofenil)-2-tienilmetil)benzene;

un loro sale accettabile farmaceuticamente; e un loro profarmaco.

Composti particolarmente preferiti di formula (I) includono:

1-(β -D-glucopiranosil)-4-metil-3-[5-(3-ciano-fenil)-2-tienilmetil]benzene, o un suo sale accettabile farmaceuticamente, o un suo profarmaco;

1-(β -D-glucopiranosil)-4-metil-3-[5-(4-ciano-fenil)-2-tienilmetil]benzene, o un suo sale accettabile farmaceuticamente, o un suo profarmaco;

1-(β -D-glucopiranosil)-4-metil-3-[5-(4-fluoro-fenil)-2-tienilmetil]benzene, o un suo sale accettabile farmaceuticamente, o un suo profarmaco;

1-(β -D-glucopiranosil)-4-cloro-3-[5-(3-ciano-fenil)-2-tienilmetil]benzene, o un suo sale accettabile farmaceuticamente, o un suo profarmaco;

1-(β -D-glucopiranosil)-4-metil-3-[5-(6-fluoro-2-piridil)-2-tienilmetil]benzene, o un suo sale accettabile farmaceuticamente, o un suo profarmaco;

1-(β -D-glucopiranosil)-4-cloro-3-[5-(6-fluoro-2-piridil)-2-tienilmetil]benzene, o un suo sale accettabile farmaceuticamente, o un suo profarmaco;

1-(β -D-glucopiranosil)-4-cloro-3-[5-(6-fluoro-3-piridil)-2-tienilmetil]benzene, o un suo sale accettabile farmaceuticamente, o un suo profarmaco; e

1-(β -D-glucopiranosil)-4-fluoro-3-(5-(3-cianofenil)-2-tienilmetil)benzene, o un suo sale accettabile farmaceuticamente, o un suo profarmaco.

Il sale accettabile farmaceuticamente dei composti di formula (I) include, per esempio, un sale con un metallo alcalino come litio, sodio, potassio, ecc.; un sale con un metallo alcalino-terroso come calcio, magnesio, ecc.; un

sale con zinco o alluminio; un sale con una base organica come ammonio, colina, dietanolammina, lisina, etilendiammina, t-butilammina, t-ottilammina, tris (idrossimetil) amminometano, N-metil glucosamina, trietanolammina e deidroabietilammina; un sale con un acido inorganico come acido cloridrico, acido bromidrico, acido iodidrico, acido solforico, acido nitrico, acido fosforico, ecc.; o un sale con un acido organico come acido formico, acido acetico, acido propionico, acido ossalico, acido malonico, acido succinico, acido fumarico, acido maleico, acido lattico, acido malico, acido tartarico, acido citrico, acido metansolfonico, acido etansolfonico acido benzensolfonico, ecc.; o un sale con un amminoacido acido come acido aspartico, acido glutammico, ecc.

Il termine "**profarmaco**" significa un estere o carbonato, che è formato facendo reagire uno o più gruppi ossidrilici del composto di formula (I) con un agente acilante sostituito da un alchile, un alcossile o un arile con un metodo convenzionale per produrre acetato, pivalato, metilcarbonato, benzoato, ecc. Inoltre, il profarmaco include anche un estere o ammido, che è analogamente formato facendo reagire uno o più gruppi ossidrilici del composto della formula (I) con un α -amminoacido o un β -amminoacido, ecc. usando un agente di condensazione con un metodo convenzionale.

I composti di formula (I) includono anche una miscela di stereoisomeri o ciascun isomero puro o sostanzialmente puro. Per esempio, il presente composto può opzionalmente avere uno o più centri asimmetrici in un atomo di carbonio contenente uno qualsiasi dei sostituenti. Pertanto, i composti di formula (I) possono esistere sotto forma di enantiomero o diastereomero o una loro miscela. Quando i composti di formula (I) contengono un doppio legame, il presente composto può esistere sotto forma di isomeria geometrica (composto cis, composto trans), e quando i composti di formula (I) contengono un legame insaturo come carbonile, allora il presente composto può esistere sotto forma di un tautomero, e il presente composto include anche questi isomeri o una loro miscela. Il composto di partenza sotto forma di miscela racemica, enantiomero o diastereomero può essere usato nei procedimenti per preparare il presente composto. Quando il presente composto viene ottenuto sotto forma di un diastereomero o di un enantiomero, essi possono essere separati mediante un metodo convenzionale come cromatografia o cristallizzazione frazionata.

Inoltre, i composti di formula (I) includono un sale intramolecolare, idrato, solvato o loro polimorfismo.

I composti per l'uso in metodi della presente invenzione sono rivolti al trattamento e/o alla prevenzione (compreso il ritardo nella progressione o insorgenza di) di "disturbi correlati al glucosio". Come usato nella presente, il termine "**disturbo correlato al glucosio**" deve essere definito come qualsiasi disturbo che è caratterizzato da o è sviluppato come conseguenza di elevati livelli di glucosio. I disturbi correlati al glucosio comprendono diabete mellito, retinopatia diabetica, neuropatia diabetica, nefropatia diabetica, ritardata guarigione delle ferite, insulino-resistenza, iperglicemia, iperinsulinemia, elevati livelli ematici di acidi grassi, elevati livelli ematici di glucosio, iperlipidemia, obesità, ipertrigliceridemia, sindrome X, complicanze diabetiche, aterosclerosi o ipertensione. In particolare, il "disturbo correlato a glucosio" è diabete mellito (diabete mellito di tipo 1 e tipo 2, ecc.), complicanze diabetiche (come retinopatia diabetica, neuropatia diabetica, nefropatia diabetica), obesità o iperglicemia postprandiale.

In una realizzazione della presente invenzione, il disturbo correlato al glucosio è scelto dal gruppo costituito da diabete mellito, retinopatia diabetica, neuropatia diabetica, nefropatia diabetica, guarigione ritardata delle ferite, insulino-resistenza, iperglicemia, iperinsulinemia, elevati livelli ematici di acidi grassi, iperlipidemia, obesità, ipertrigliceridemia, sindrome X, complicanze diabetiche, aterosclerosi e ipertensione.

In un'altra realizzazione della presente invenzione, il disturbo correlato al glucosio è scelto dal gruppo costituito da diabete mellito di tipo 1, diabete mellito di tipo 2, retinopatia diabetica, neuropatia diabetica, nefropatia diabetica, obesità e iperglicemia postprandiale. In un'altra realizzazione della presente invenzione, il disturbo correlato al glucosio è scelto dal gruppo costituito da diabete mellito di tipo 1, diabete mellito di tipo 2, retinopatia diabetica, neuropatia diabetica, nefropatia diabetica, obesità e guarigione ritardata di ferite. In un'altra realizzazione della presente invenzione, i disturbi correlati al glucosio sono scelti dal gruppo costituito da insufficiente regolazione glicemica, diabete mellito di tipo 2, sindrome X, diabete gestazionale, resistenza all'insulina, iperglicemia. In un'altra realizzazione della presente invenzione, il disturbo correlato al glucosio è diabete mellito di tipo 2.

In un'altra realizzazione, il disturbo relativo al glucosio è scelto dal gruppo costituito da livelli elevati di

glucosio, pre-diabete, ridotta tolleranza orale al glucosio, scarso controllo glicemico, diabete mellito di tipo 2, sindrome X (nota anche come sindrome metabolica), diabete gestazionale, insulino-resistenza e iperglicemia.

Il trattamento dei disturbi correlati al glucosio può comprendere l'abbassare i livelli di glucosio, migliorare il controllo glicemico, diminuire la resistenza all'insulina e/o prevenire lo sviluppo di una malattia correlata al glucosio (per esempio impedire che un paziente affetto da ridotta tolleranza orale al glucosio o livelli elevati di glucosio possa sviluppare diabete mellito di tipo 2).

Come usati nella presente, i termini "**Sindrome X**", "**Sindrome metabolica**" e "**Sindrome metabolica X**" indicano un disturbo che presenta fattori di rischio per lo sviluppo del diabete mellito di tipo 2 e malattie cardiovascolari ed è caratterizzato da insulino-resistenza e iperinsulinemia e può essere accompagnato da uno o più dei seguenti fattori: (a) intolleranza al glucosio, (b) diabete di tipo 2, (c) dislipidemia, (d) ipertensione e (e) obesità.

Il termine "**soggetto**" come qui usato, si riferisce ad un animale, preferibilmente un mammifero, più preferibilmente un essere umano, che è stato oggetto di trattamento, osservazione o esperimento.

Come usato nella presente, il termine "**composizione**" è destinato a comprendere un prodotto che comprende gli ingredienti specificati nelle quantità specificate, nonché qualsiasi prodotto che risulta, direttamente o indirettamente, da combinazioni degli ingredienti specificati nelle quantità specificate.

Come usato nel presente documento, se non diversamente specificato, i termini "**trattare**", "**trattamento**" e simili, includeranno la gestione e la cura di un soggetto o paziente (preferibilmente mammifero, più preferibilmente umano) allo scopo di combattere una malattia, condizione o disturbo e include la somministrazione di un composto della presente invenzione per impedire l'insorgenza dei sintomi o delle complicazioni, alleviare i sintomi o le complicanze o eliminare la malattia, la condizione o il disturbo.

Come usato nella presente, se non diversamente specificato, il termine "**prevenzione**" include (a) la riduzione della frequenza di uno o più sintomi; (b) riduzione della gravità di uno o più sintomi; (c) ritardare o evitare lo sviluppo di sintomi aggiuntivi; e/o (d) ritardare o evitare lo sviluppo del disturbo o condizione.

Un esperto nella tecnica comprenderà che dove la presente invenzione è rivolta a metodi di prevenzione, un

soggetto che ne ha bisogno (cioè un soggetto che necessita di prevenzione) includerà qualsiasi soggetto o paziente (preferibilmente un mammifero, più preferibilmente un essere umano) che ha sperimentato o manifestato almeno un sintomo del disturbo, malattia o condizione da prevenire. Inoltre, un soggetto che ne ha bisogno può anche essere un soggetto (preferibilmente un mammifero, più preferibilmente un essere umano) che non ha mostrato alcun sintomo del disturbo, malattia o condizione da prevenire, ma che è stato ritenuto da un medico, un clinico o altro professionista medico come a rischio di sviluppare detto disturbo, malattia o condizione. Ad esempio, il soggetto può essere considerato a rischio di sviluppare un disturbo, una malattia o una condizione (e quindi bisognoso di prevenzione o trattamento preventivo) come conseguenza della storia medica del soggetto, inclusa, ma non limitata a, anamnesi familiare, predisposizione, disturbi o condizioni coesistenti (co-morbose), test genetici e simili.

Il termine "**quantità terapeutamente efficace**" come qui usato, significa quella quantità di composto attivo o agente farmaceutico che suscita la risposta biologica o medicinale in un sistema tissutale, animale o umano ricercata da un ricercatore, veterinario, medico o altro personale clinico, che include l'alleviamento dei sintomi della malattia o disturbo in trattamento.

Dove la presente invenzione è diretta alla co-terapia o terapia di combinazione, comprendente la somministrazione di (a) metformina o un suo sale accettabile farmaceuticamente e (b) un composto di formula (I) o un suo sale accettabile farmaceuticamente, "**quantità terapeutamente efficace**" significa che la quantità della combinazione di agenti presi insieme in modo che l'effetto combinato susciti la risposta biologica o medicinale desiderata. Per esempio, la quantità terapeutamente efficace di co-terapia comprendente la somministrazione di (a) metformina o un suo sale accettabile farmaceuticamente e (b) un composto di formula (I) o un suo sale accettabile farmaceuticamente, sarebbe la quantità di (a) metformina o un suo sale accettabile farmaceuticamente e (b) composto di formula (I) o un suo sale accettabile farmaceuticamente che quando assunti insieme o sequenzialmente hanno un effetto combinato che è terapeutamente efficace. Inoltre, sarà riconosciuto da un esperto nella tecnica che nel caso di co-terapia con una quantità terapeutamente efficace, come nell'esempio precedente, la quantità di (a) metformina o suo sale accettabile farmaceuticamente e/o la quantità di

(b) composto di formula (I) o suo sale accettabile farmaceuticamente singolarmente può essere o meno terapeuticamente efficace.

Un esperto nella tecnica riconoscerà inoltre che il termine "**quantità terapeuticamente efficace**" di co-terapia comprendente la somministrazione di (a) gliburide e (b) un composto di formula (I) o un suo sale accettabile farmaceuticamente significa quella quantità di gliburide e quella quantità del composto di formula (I) o suo sale accettabile farmaceuticamente, che se assunte insieme o sequenzialmente hanno un effetto combinato che è terapeuticamente efficace; e inoltre che la quantità di ciascuno di detti componenti singolarmente può essere o meno terapeuticamente efficace.

Un esperto nella tecnica riconoscerà inoltre che la "quantità terapeuticamente efficace" di co-terapia comprendente la somministrazione di (a) metformina o un suo sale accettabile farmaceuticamente, (b) un composto di formula (I) o un suo sale accettabile farmaceuticamente e (c) una solfonilurea (preferibilmente gliburide) o un suo sale accettabile farmaceuticamente significa quella quantità di ciascuno dei componenti che quando presi insieme o sequenzialmente hanno un effetto combinato che è terapeuticamente efficace; e inoltre che la quantità di ciascuno dei componenti singolarmente può essere o meno terapeuticamente efficace.

Come usato nella presente, i termini "**Co-terapia**" e "**terapia di combinazione**" significa trattamento di un soggetto che ne ha bisogno somministrando (a) metformina o un suo sale accettabile farmaceuticamente (b) un composto di formula (I) o un suo sale accettabile farmaceuticamente e opzionalmente (c) una solfonilurea (preferibilmente gliburide) o suo sale accettabile farmaceuticamente, in cui (a) metformina o suo sale accettabile farmaceuticamente, il (b) composto di formula (I) o suo sale accettabile farmaceuticamente ed opzionalmente (c) la solfonilurea (preferibilmente gliburide) o il suo sale accettabile farmaceuticamente sono somministrati mediante qualsiasi mezzo adatto, simultaneamente, sequenzialmente, separatamente o in una singola forma farmaceutica di dosaggio. Quando (a) metformina o un suo sale accettabile farmaceuticamente, (b) composto di formula (I) o suo sale accettabile farmaceuticamente ed opzionalmente (c) la solfonilurea (preferibilmente gliburide) o suo sale accettabile farmaceuticamente vengono somministrati in forme di dosaggio separate, il numero di dosaggi somministrati al giorno per ciascun composto può essere uguale o diverso. La (a) metformina

o un suo sale accettabile farmaceuticamente, (b) il composto di formula (I) o suo sale accettabile farmaceuticamente ed opzionalmente (c) la solfonilurea (preferibilmente gliburide) o il suo sale accettabile farmaceuticamente, possono essere somministrati attraverso la stessa via o vie differenti di somministrazione. Esempi di metodi di somministrazione adatti includono, ma non sono limitati a, somministrazione orale, endovenosa (iv), intramuscolare (im), sottocutanea (sc), transdermica e rettale. I composti possono anche essere somministrati direttamente al sistema nervoso, incluse, ma non limitate a, vie di somministrazione intracerebrale, intraventricolare, intracerebroventricolare, intratecale, intracisterna, intraspinale e/o peri-spinale mediante rilascio tramite aghi e/o cateteri intracranici o intravertebrali con o senza dispositivi a pompa. La (a) metformina o un suo sale accettabile farmaceuticamente, il (b) composto di formula (I) o suo sale accettabile farmaceuticamente ed opzionalmente (c) la solfonilurea (preferibilmente gliburide) o suo sale accettabile farmaceuticamente possono essere somministrati secondo regimi alternati, nello stesso momento o in momenti diversi nel corso della terapia, contemporaneamente in forme divise o singole. Un esperto nella tecnica riconoscerà inoltre che la discussione di cui sopra riferita a "**co-terapia**" e "**terapia di combinazione**" sarà valida analogamente alla terapia concomitante o alla terapia combinata per il trattamento di un disturbo correlato al glucosio comprendente la somministrazione ad un soggetto che ne ha bisogno di (a) gliburide, e (b) un composto di formula (I) o un suo sale accettabile farmaceuticamente.

Per fornire una descrizione più concisa, alcune delle espressioni quantitative nel presente documento sono elencate come un intervallo da circa la quantità X a circa la quantità Y. Resta inteso che dove è riportato un intervallo, l'intervallo non è limitato ai limiti superiore e inferiore elencati, ma include piuttosto l'intervallo completo da circa la quantità X fino alla quantità Y, o qualsiasi quantità o intervallo in esso.

Per fornire una descrizione più concisa, alcune delle espressioni quantitative fornite nel presente documento non sono qualificate con il termine "**circa**". Resta inteso che se il termine "circa" è usato esplicitamente o meno, ogni quantità riportata nella presente è intesa come riferita al valore reale fornito, e intende anche riferirsi all'approssimazione a tale valore dato che sarebbe ragionevolmente dedotta in base alla conoscenza ordinaria nella tecnica, comprese le approssimazioni dovute alle condizioni sperimentali e/o di misurazione per un dato

valore.

La presente invenzione comprende inoltre composizioni farmaceutiche contenenti (a) metformina o un suo sale accettabile farmaceuticamente e (b) un composto di formula (I) o un suo sale accettabile farmaceuticamente con un eccipiente accettabile farmaceuticamente. Composizioni farmaceutiche della presente invenzione qui descritte come ingrediente attivo possono essere preparate mescolando intimamente (a) metformina o un suo sale accettabile farmaceuticamente e (b) il composto di formula (I) o suo sale accettabile farmaceuticamente con un eccipiente farmaceutico secondo le convenzionali tecniche di incorporazione farmaceutica.

La presente descrizione comprende inoltre composizioni farmaceutiche contenenti (a) gliburide e (b) un composto di formula (I) o un suo sale accettabile farmaceuticamente con un eccipiente accettabile farmaceuticamente. Composizioni farmaceutiche della presente descrizione qui descritte come ingrediente attivo possono essere preparate mescolando intimamente (a) gliburide e (b) il composto di formula (I) o il suo sale accettabile farmaceuticamente con un eccipiente farmaceutico secondo le tecniche di incorporazione farmaceutica convenzionali.

La presente invenzione comprende inoltre composizioni farmaceutiche contenenti (a) metformina o un suo sale accettabile farmaceuticamente, (b) un composto di formula (I) o un suo sale accettabile farmaceuticamente, (c) una solfonilurea o un suo sale accettabile farmaceuticamente con un eccipiente accettabile farmaceuticamente. Composizioni farmaceutiche della presente invenzione descritte nella presente come ingrediente attivo possono essere preparate mescolando intimamente (a) metformina o un suo sale accettabile farmaceuticamente, (b) il composto di formula (I) o suo sale accettabile farmaceuticamente e (c) la solfonilurea o suo sale accettabile farmaceuticamente con un eccipiente farmaceutico secondo tecniche convenzionali di incorporazione farmaceutica.

L'eccipiente accettabile farmaceuticamente può assumere un'ampia varietà di forme a seconda della via di somministrazione desiderata (per esempio, orale, parenterale). Pertanto, per preparati orali liquidi come sospensioni, elisir e soluzioni, gli eccipienti e gli additivi adatti includono acqua, glicoli, oli, alcoli, agenti aromatizzanti, conservanti, stabilizzanti, agenti coloranti e simili; per preparati solidi orali, come polveri, capsule

e compresse, adatti eccipienti e additivi includono diluenti, agenti granulanti, lubrificanti, leganti, agenti disintegranti, polimero idrofilo regolatore del rilascio di farmaco, polimeri idrofobici regolatori del rilascio di farmaco, agenti bagnanti e simili. Preparazioni solide orali possono anche essere rivestite con sostanze come zuccheri, eteri cellulosici e polimeri acrilici per rilascio prolungato o possono essere dotate di rivestimento enterico in modo da modulare il sito principale di assorbimento. Per la somministrazione parenterale, l'eccipiente di solito consiste in acqua sterile e altri ingredienti possono essere aggiunti per aumentare la solubilità o la conservazione. Sospensioni o soluzioni iniettabili possono anche essere preparate usando eccipienti acquosi insieme ad additivi appropriati.

Per preparare le composizioni farmaceutiche, il composto di formula (I) o il suo sale accettabile farmaceuticamente e (a) metformina o un suo sale accettabile farmaceuticamente e/o (b) la solfonilurea (preferibilmente gliburide) o un suo sale accettabile farmaceuticamente, come ingredienti attivi, sono intimamente mescolati con un eccipiente farmaceutico secondo tecniche convenzionali di incorporazione farmaceutica, il quale eccipiente può assumere un'ampia varietà di forme a seconda della forma di preparazione desiderata per la somministrazione, per esempio orale o parenterale come quella intramuscolare. Nel preparare le composizioni in forma di dosaggio orale, si può impiegare qualsiasi dei mezzi farmaceutici abituali. Pertanto, per preparazioni orali liquide, come ad esempio sospensioni, elisir e soluzioni, gli eccipienti e gli additivi adatti includono acqua, glicoli, oli, alcoli, agenti aromatizzanti, conservanti, agenti coloranti e simili; per preparazioni orali solide come, ad esempio, polveri, capsule e compresse (comprese le *caplets*), eccipienti e additivi adatti includono diluenti, agenti granulanti, lubrificanti, leganti, agenti disintegranti, polimeri idrofili regolatori del rilascio del farmaco, polimeri idrofobici regolatori del rilascio del farmaco, agenti bagnanti e simili. A causa della loro facilità nella somministrazione, le compresse e le capsule rappresentano la forma di unità di dosaggio orale più vantaggiosa, nel qual caso sono ovviamente impiegati eccipienti farmaceutici solidi. Se desiderato, le compresse possono essere rivestite di zucchero o possono essere rivestite con sostanze enteriche mediante tecniche standard. Per i preparati parenterali, l'eccipiente di solito comprende acqua sterile, per quanto possano essere inclusi anche altri ingredienti, ad esempio, per scopi come aiutare la solubilità o per la conservazione.

Possono anche essere preparate sospensioni iniettabili, nel qual caso possono essere impiegati appropriati eccipienti liquidi, agenti sospendenti e simili. Le composizioni farmaceutiche qui descritte conterranno, per unità di dosaggio, ad esempio, compressa, capsula, polvere, iniezione, cucchiaino da tè e simili, una quantità del principio(i) attivo necessaria per erogare una dose efficace come descritto sopra. Le composizioni farmaceutiche nella presente conterranno, per unità di dosaggio unitario, ad esempio, compressa, capsula, polvere, iniezione, supposta, cucchiaino e simili, da circa 0,01 a circa 2000 mg, o qualsiasi quantità o intervallo in essi, indipendentemente, di ciascuno di (a) metformina o un suo sale accettabile farmaceuticamente, (b) composto di formula (I) o un suo sale accettabile farmaceuticamente e/o (c) la solfonilurea (preferibilmente gliburide) o un suo sale accettabile farmaceuticamente. Le composizioni farmaceutiche qui descritte possono essere fornite in un dosaggio efficace terapeuticamente opportunamente scelto, che può essere variato a seconda del requisito dei pazienti, della gravità della condizione da trattare e del composto impiegato. Si può scegliere l'uso della somministrazione giornaliera o della somministrazione post-periodica.

Preferibilmente queste composizioni farmaceutiche sono in forme di dosaggio unitarie come compresse, pillole, capsule, polveri, granuli, soluzioni o sospensioni parenterali sterili, aerosol dosato o spray liquido, gocce, ampolle, dispositivi autoiniettori o supposte; per somministrazione orale parenterale, intranasale, sublinguale o rettale, o per somministrazione per inalazione o insufflazione. In alternativa, la composizione farmaceutica può essere presentata in una forma adatta per la somministrazione una volta alla settimana o una volta al mese; per esempio, un sale insolubile del composto(i) attivo, come il sale decanoato, può essere adatto per fornire una preparazione di deposito per iniezione intramuscolare.

Per preparare composizioni solide come compresse, l'ingrediente(i) attivo principale viene mescolato con un eccipiente farmaceutico, ad es. ingredienti di pastigliatura convenzionali come amido di mais, lattosio, saccarosio, sorbitolo, talco, acido stearico, magnesio stearato, fosfato bicalcico o gomme e altri diluenti farmaceutici, ad es. acqua, per formare una composizione di formulazione solida contenente una miscela del principio(i) attivo. Le compresse o pillole della composizione farmaceutica della presente invenzione possono essere rivestite o altrimenti mescolate per fornire una forma di dosaggio che offre il vantaggio di un'azione

prolungata. Ad esempio, la compressa o pillola può comprendere un componente di dosaggio interno e uno di dosaggio esterno, quest'ultimo essendo nella forma di un involucro sopra il primo. I due componenti possono essere separati da uno strato enterico che serve a resistere alla disintegrazione nello stomaco e consente al componente interno di passare intatto nel duodeno o di essere rilasciato con ritardo. Una varietà di materiali può essere usata per tali strati o rivestimenti enterici, tali materiali comprendenti numerosi acidi polimerici con materiali come gommalacca, alcol cetilico e acetato di cellulosa.

Le forme liquide in cui le composizioni farmaceutiche della presente invenzione possono essere incorporate per la somministrazione orale o per iniezione includono soluzioni acquose, sciroppi opportunamente aromatizzati, sospensioni acquose o oleose ed emulsioni aromatizzate con oli commestibili come olio di semi di cotone, olio di sesamo, olio di cocco o olio di arachidi, nonché elisir e veicoli farmaceutici simili. Adatti agenti disperdenti o sospendenti per sospensioni acquose comprendono gomme sintetiche e naturali come ad esempio gomma adragante, gomma arabica, alginato, destrano, sodio carbossimetilcellulosa, metilcellulosa, polivinil-pirrolidone o gelatina.

Vantaggiosamente, le composizioni farmaceutiche della presente invenzione possono essere somministrate in una singola dose giornaliera, oppure la dose giornaliera totale può essere somministrata in dosi divise di due, tre o quattro volte al giorno. Inoltre, le composizioni farmaceutiche della presente invenzione possono essere somministrate in forma intranasale mediante uso topico di veicoli intranasali adatti, o attraverso cerotti cutanei transdermici ben noti alle persone di ordinaria esperienza nella tecnica. Per essere somministrata sotto forma di un sistema di somministrazione transdermica, la somministrazione del dosaggio sarà, ovviamente, continua e non intermittente per tutto il regime posologico.

In alcune realizzazioni, per somministrazione orale sotto forma di una compressa o capsula, il componente(i) farmaceutico attivo può essere combinato con un eccipiente inerte accettabile farmaceuticamente per uso orale, non tossico come etanolo, glicerolo, acqua e simili. Inoltre, quando desiderato o necessario, leganti adatti; lubrificanti, agenti disintegranti e coloranti possono anche essere incorporati nella miscela. Leganti adatti includono, senza limitazione, amido, gelatina, zuccheri naturali come glucosio o beta-lattosio, dolcificanti di

mais, gomme naturali e sintetiche come gomma arabica, gomma adragante o sodio oleato, sodio stearato, magnesio stearato, sodio benzoato, sodio acetato, sodio cloruro e simili. I disintegranti includono, senza limitazione, amido, sodio amido glicolato, croscamellosa sodica, crospovidone, metilcellulosa, agar, bentonite, gomma xantorrea e simili. Le forme liquide in agenti sospendenti o disperdenti opportunamente aromatizzati come le gomme sintetiche e naturali, ad esempio, gomma adragante, gomma arabica, metil-cellulosa e simili. Per la somministrazione parenterale sono desiderabili le sospensioni e soluzioni sterili. Preparazioni isotoniche che generalmente contengono conservanti adatti vengono impiegate quando si desidera una somministrazione endovenosa.

Le composizioni farmaceutiche della presente invenzione possono essere preparate secondo metodi noti e impiegando procedimenti e apparecchiature noti, come descritto, ad esempio in Pharmaceutical Sciences, Remington, 17a Ed., Pp. 1585-1594 (1985); Chemical Engineers Handbook, Perry, 6a edizione, pp. 21-13-21-19 (1984); Journal of Pharmaceutical Sciences, Parrot, vol. 61, No. 6, pp. 813-829 (1974); e Chemical Engineer, Hixon, pp. 94-103 (1990).

Granuli per le composizioni farmaceutiche della presente invenzione possono, per esempio, essere preparati mediante triturazione, che produce la dimensione desiderata dell'ingrediente attivo e la dimensione desiderata di qualsiasi eccipiente(i) accettabile farmaceuticamente incluso. Mezzi adatti per produrre le particelle desiderate includono, ma non sono limitati a, granulazione, essiccazione a spruzzo, setacciatura, liofilizzazione, frantumazione, macinazione, macinazione a getto, micronizzazione e triturazione per produrre la dimensione di particelle prevista. Il procedimento può essere eseguito mediante apparecchiature per la riduzione delle dimensioni, come un mulino micropolverizzatore, un mulino di macinazione ad energia fluida, un frantoio, un mulino a rulli, un mulino a martelli, un mulino ad attrito, un mulino a percussione, un mulino a sfere, un mulino a sfere vibrante, un mulino polverizzatore ad impatto, un polverizzatore centrifugo, un frantoio grossolano e un frantoio fine. La dimensione della particella può essere accertata mediante *screening*, incluso un vaglio a barre, un vaglio piatto, un setaccio vibrante, un setaccio girevole, un setaccio a scuotimento, un setaccio oscillante e un setaccio alternativo. I granuli vengono poi, ad esempio, pressati secondo metodi noti per produrre una

compressa.

I granuli per le composizioni farmaceutiche della presente invenzione possono alternativamente essere fabbricati secondo la tecnica di granulazione a umido. Nella tecnica di granulazione a umido, le particelle solide vengono bagnate e legate insieme da una soluzione legante costituita essenzialmente da un solvente di granulazione, un legante e opzionalmente altri eccipienti. Il principio attivo (per esempio, il composto di formula (I-X) o suo sale accettabile farmaceuticamente) può essere granulato come particelle solide insieme o in assenza di altri eccipienti solidi, oppure è parzialmente disciolto nella soluzione legante. Le particelle solide possono essere miscelate mediante agitazione meccanica (usando ad esempio un miscelatore a basso o alto taglio) o possono essere fluidificate da un gas (come nella granulazione a letto fluido). Il fluido di granulazione viene aggiunto fino a quando viene prodotta una miscela umida, la quale miscela di massa umida viene quindi forzata attraverso un setaccio predeterminato ed essiccata in un essiccatore a letto fluido. La miscela viene essiccata per circa 18 fino a circa 24 ore ad una temperatura nell'intervallo da circa 24°C a circa 35°C in un forno ad aria forzata. I granuli essiccati vengono quindi ridimensionati, secondo metodi noti. I granuli essiccati vengono poi ridimensionati. Successivamente, magnesio stearato, o un altro lubrificante adatto (se desiderato) e altri materiali eccipienti (come appropriato) vengono aggiunti alla granulazione, e la granulazione viene posta in sabbia da vaso di macinazione miscelata su un mulino a vaso per 10 minuti. Per la preparazione di compresse, la composizione risultante viene pressata in uno strato, ad esempio, in una pressa Manesty® o in una pressa Korsch LCT. In un esempio, la velocità della pressa è impostata a 15 gpm e il carico massimo è impostato a circa 4 tonnellate.

In alternativa, il principio attivo e l'eccipiente(i) possono essere miscelati come ingredienti in polvere in un granulatore a letto fluido. Dopo che gli ingredienti in polvere sono stati miscelati a secco nel granulatore, un fluido di granulazione, per esempio, polivinilpirrolidone in acqua, viene spruzzato sulle polveri. I materiali agglomerati risultanti vengono quindi essiccati nel granulatore. Questo procedimento granula tutti gli ingredienti in esso presenti mentre si aggiunge il fluido di granulazione. Dopo che i granuli sono stati essiccati, un lubrificante, come acido stearico o stearato di magnesio, viene miscelato nella granulazione usando un

miscelatore, per esempio un miscelatore a V o un miscelatore a tazze. I granuli vengono quindi pressati e rivestiti nel modo descritto sopra.

Solventi illustrativi adatti per la fabbricazione dei componenti di composizione farmaceutica comprendono solventi organici acquosi o inerti che non arrecano danni ai materiali usati nel sistema. I solventi comprendono in generale elementi scelti dal gruppo costituito da solventi acquosi, alcoli, chetoni, esteri, eteri, idrocarburi alifatici, solventi alogenati, solventi cicloalifatici, aromatici, eterociclici e loro miscele. Solventi tipici comprendono acetone, diacetone-alcol, metanolo, etanolo, alcol isopropilico, alcol butilico, metil acetato, etilacetato, isopropil acetato, n-butil acetato, metil isobutil chetone, metil propil chetone, n-esano, n-eptano, etilenglicole monoetiletere, etilenglicole monoetil acetato, metilene dicloruro, etilene dicloruro, propilene dicloruro, carbonio tetracloruro, nitroetano, nitropropano tetracloroetano, etere etilico, isopropil etere, cicloesano, cicloottano, benzene, toluene, nafta, 1,4-diossano, tetraidrofurano, diglyme, acqua, solventi acquosi contenenti sali inorganici come cloruro di sodio, cloruro di calcio e simili, e loro miscele come acetone e acqua, acetone e metanolo, acetone ed alcol etilico, dicloruro di metilene e metanolo, e dicloruro di etilene e metanolo.

Dove desiderato, può essere usato un rivestimento a vasca per fornire una forma di dosaggio completa. Nel sistema di rivestimento a vasca, la composizione di rivestimento viene depositata mediante spruzzatura successiva sulla compressa pressata, accompagnata da barilatura in una vasca rotante. Un dispositivo di rivestimento a vasca è comunemente usato per la sua disponibilità su scala commerciale. Altre tecniche possono essere usate per rivestire la compressa. Una volta rivestita, la compressa viene essiccata, ad esempio, nella stessa apparecchiatura di un forno ad aria forzata o in un forno a temperatura e umidità regolate per liberare la forma di dosaggio da solvente(i) usato nella produzione. Le condizioni di essiccazione sono scelte convenzionalmente sulla base delle apparecchiature disponibili, delle condizioni ambientali, dei solventi, dei rivestimenti, dello spessore del rivestimento e simili.

Possono anche essere impiegate altre tecniche di rivestimento. Ad esempio, una tecnica alternativa usa una procedura di sospensione ad aria. Questa procedura consiste nel sospendere e barilare la compressa in corrente d'aria, fino ad applicare un rivestimento. La procedura di sospensione ad aria è descritta, ad esempio, in brevetto

U.S.A. N. 2.799.241; in J. Am. Pharm. Assoc., Vol. 48, pp. 451-459 (1959); e, ibid., Vol. 49, pp. 82-84 (1960).

La compressa può anche essere rivestita con una spalmatrice a sospensione d'aria Wurster® usando, ad esempio, metilene dicloruro metanolo come co-solvente per il materiale di rivestimento. Una spalmatrice a sospensione ad aria Aeromatic® può essere usata impiegando un co-solvente.

La co-terapia comprendente (a) metformina o un suo sale accettabile farmaceuticamente e (b) un composto di formula (I) o un suo sale accettabile farmaceuticamente, della presente invenzione può essere somministrata in una qualsiasi delle suddette composizioni e secondo regimi di dosaggio consolidati nella tecnica ogni volta che è necessario il trattamento di un disturbo correlato al glucosio.

La co-terapia comprendente (a) gliburide e (b) un composto di formula (I) o un suo sale accettabile farmaceuticamente, della presente invenzione può essere somministrata in una qualsiasi delle suddette composizioni e secondo regimi di dosaggio consolidati nella tecnica ogni qualvolta è necessario il trattamento di una malattia correlata al glucosio.

La co-terapia comprendente (a) metformina o un suo sale accettabile farmaceuticamente, (b) un composto di formula (I) o un suo sale accettabile farmaceuticamente e (c) una solfonilurea (preferibilmente gliburide) o un suo sale accettabile farmaceuticamente, della presente invenzione può essere somministrata in una qualsiasi delle suddette composizioni e secondo regimi di dosaggio consolidati nella tecnica quando è richiesto il trattamento di un disturbo correlato al glucosio.

In una realizzazione, per somministrazione orale, le composizioni sono preferibilmente fornite sotto forma di compresse contenenti, 50, 100, 150, 200, 250, 500, 750, 850, 1000, 1500 o 2000 milligrammi di metformina o suo sale accettabile farmaceuticamente (preferibilmente metformina cloridrato); e inoltre contenente 1, 5, 10, 25, 50, 100, 150, 200, 250, 300 o 500 milligrammi del composto di formula (I) o suo sale accettabile farmaceuticamente. In un'altra realizzazione, per somministrazione orale, le composizioni sono preferibilmente fornite sotto forma di compresse contenenti, 1,0, 2,5, 5,0, 7,5, 10,0, 12,5, 15 o 20 milligrammi, di gliburide; e inoltre contenente 1, 5, 10, 25, 50, 100, 150, 200, 250, 300 o 500 milligrammi del composto di formula (I) o suo sale accettabile farmaceuticamente. In un'altra realizzazione, per somministrazione orale, le composizioni sono

preferibilmente fornite sotto forma di compresse contenenti, 50, 100, 150, 200, 250, 500, 750, 850, 1000, 1500 o 2000 milligrammi di metformina o suo sale accettabile farmaceuticamente (preferibilmente metformina cloridrato); inoltre contenente 1, 5, 10, 25, 50, 100, 150, 200, 250, 300 o 500 milligrammi del composto di formula (I) o suo sale accettabile farmaceuticamente (preferibilmente un composto di formula (I-X) o suo sale accettabile farmaceuticamente o un composto di formula (I-Y) o suo sale accettabile farmaceuticamente), e inoltre contenente 1,0, 2,5, 5,0, 7,5, 10,0, 12,5, 15, 20, 25, 50, 100, 250, 500 o 1000 milligrammi, del solfonilurea o suo sale accettabile farmaceuticamente.

Preferibilmente, la metformina o suo sale accettabile farmaceuticamente (più preferibilmente metformina cloridrato) viene somministrata ad un livello di dosaggio da circa 0,01 mg/kg a circa 200 mg/kg di peso corporeo al giorno, o da circa 0,5 mg/kg a circa 50 mg/kg di peso corporeo al giorno, o qualsiasi quantità o intervallo in esso. Preferibilmente, l'intervallo è da circa 1,0 a circa 50,0 mg/kg di peso corporeo al giorno, o qualsiasi quantità o intervallo in esso, più preferibilmente, da circa 5 mg/kg a circa 30 mg/kg, o qualsiasi quantità o intervallo in esso, più preferibilmente, da circa 5 a circa 20 mg/kg di peso corporeo al giorno, o qualsiasi quantità o intervallo in esso. In una realizzazione, una quantità efficace di metformina o suo sale accettabile farmaceuticamente viene fornita ad un livello di dosaggio di 250 mg, 500 mg, 750 mg, 1000 mg o 2000 mg, o qualsiasi quantità o intervallo in esso.

Preferibilmente, la gliburide viene somministrata ad un livello di dosaggio da circa 0,01 mg/kg a circa 0,5 mg/kg di peso corporeo al giorno, o da circa 0,01 mg/kg a circa 0,3 mg/kg di peso corporeo al giorno, o qualsiasi quantità o intervallo in esso. In una realizzazione, una quantità efficace della gliburide viene fornita ad un livello di dosaggio di 1,0 mg, 2,5 mg, 5,0 mg, 7,5 mg, 10,0 mg, 12,5 mg, 15 mg o 20 mg, o qualsiasi quantità o intervallo in esso.

Preferibilmente, il composto di formula (I) o suo sale accettabile farmaceuticamente viene somministrato ad un livello di dosaggio da circa 0,01 mg/kg a circa 500 mg/kg di peso corporeo al giorno, o 0,01 mg/kg a circa 200 mg/kg di peso corporeo al giorno, o qualsiasi quantità o intervallo in esso. Preferibilmente, l'intervallo è da circa 0,01 a circa 50 mg/kg di peso corporeo al giorno, o qualsiasi quantità o intervallo in esso, più preferibilmente, da

circa 0,05 mg/kg a circa 10 mg/kg, o qualsiasi quantità o intervallo in esso, più preferibilmente, da circa 1 a circa 5 mg/kg di peso corporeo al giorno, o qualsiasi quantità o intervallo in esso. In una realizzazione, una quantità efficace del composto di formula (I) o suo sale accettabile farmaceuticamente viene fornita ad un livello di dosaggio di 10 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg o 300 mg, o qualsiasi quantità o intervallo in essa. Preferibilmente, la solfonilurea o il suo sale accettabile farmaceuticamente viene somministrata ad un livello di dosaggio da circa 0,01 mg/kg a circa 200 mg/kg di peso corporeo al giorno, o qualsiasi quantità o intervallo in esso. Preferibilmente, l'intervallo va da circa 0,01 a circa 50 mg/kg di peso corporeo al giorno. In una realizzazione, una quantità efficace di solfonilurea o suo sale accettabile farmaceuticamente viene fornita ad un livello di dosaggio di 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 qualsiasi quantità o intervallo in esso. La co-terapia della presente invenzione può essere somministrata su un regime da 1 a 4 volte al giorno.

Dosaggi ottimali da somministrare possono essere facilmente determinati dagli esperti nella tecnica e varieranno, ad esempio, con la modalità di somministrazione, la concentrazione della preparazione, la modalità di somministrazione e l'avanzamento della condizione della malattia. Inoltre, i fattori associati al particolare paziente in trattamento, tra cui l'età, il peso, la dieta e il tempo di somministrazione del paziente, comporteranno la necessità di regolare i dosaggi.

Un esperto nella tecnica riconoscerà che, sperimentazioni *in vivo* e *in vitro* che usano modelli cellulari e/o animali adatti, noti e generalmente accettati sono predittivi della capacità di un composto o di una terapia sperimentale di trattare o prevenire un dato disturbo. Un esperto nella tecnica riconoscerà inoltre che gli studi clinici sull'uomo, inclusi studi di prima somministrazione all'uomo, di intervallo di dosaggio e di efficacia, in pazienti sani e/o affetti da un determinato disturbo, possono essere completati secondo metodi ben noti in ambito clinico e nelle tecniche mediche.

I seguenti esempi sono riportati per aiutare nella comprensione dell'invenzione, e non sono intesi e non dovrebbero essere interpretati nel senso di limitare in alcun modo l'invenzione esposta nelle rivendicazioni che seguono.

La capacità e un inaspettato effetto sinergico di co-terapia di metformina e del composto di formula (I) per il trattamento di disturbi correlati al glucosio, per esempio, diabete mellito di tipo 2 e sindrome X, si basa sul seguente studio su animali.

Esempio 1: Studio su topo *in vivo*

Topi maschi C57BL/6 (in totale 100 topi) sono stati nutriti con una dieta ricca di grassi dall'età di 3 settimane a 6 settimane (totale 3 settimane). Dopo 3 settimane con una dieta ricca di grassi, tutti i topi hanno ricevuto un'iniezione ip a singola dose di Steptozotocina (STZ) (100 mg/kg, in acido citrico 0,05 moli/L, pH4,5, 10 mg/ml). Tutti i topi sono stati poi tenuti a una dieta ricca di grassi per altre 3 settimane. Quei topi con livelli di glucosio nel sangue a digiuno >7 mM e <15 mM sono stati selezionati per lo studio.

All'inizio del periodo di pre-dose, a ogni topo è stato assegnato un numero di pre-dose, che era indicato sulla sua scheda della gabbia. Dopo l'assegnazione ai gruppi di dosaggio, a ogni topo è stato assegnato un numero identificativo di studio unico (che sarà indicato sulla sua scheda della gabbia) e identificato da un pennarello indelebile sulla sua coda. I topi sono stati ospitati da 5 topi per gabbia in gabbie di acciaio inossidabile. La camera dello studio è stata mantenuta ad un ciclo di luce/buio di 12 ore (il ciclo luce/buio può essere interrotto per attività correlate allo studio), in un intervallo di temperatura compreso tra 64°F e 79°F e un intervallo di umidità relativa del 30% al 70%. Gli intervalli di temperatura e umidità saranno monitorati da un igrotermografo. I topi sono stati nutriti *ad libitum* (eccetto dove indicato) con una dieta ricca di grassi preparata nella Southern University. L'acqua è stata fornita *ad libitum* con bottiglie d'acqua

Disegno dello studio:

Il periodo di quarantena era di 5 giorni. Il composto di prova o veicolo è stato somministrato per via orale mediante sonda gastrica. I livelli di dosaggio sono stati scelti per rappresentare una gamma di esposizioni con effetti farmacologici.

I topi sono stati selezionati sulla base delle valutazioni pre-dose al giorno -1 e assegnati in modo casuale ai gruppi usando un metodo di randomizzazione generato dal computer basato sul peso corporeo e sui livelli di glucosio nel sangue a digiuno. I valori medi del peso corporeo e del livello di glucosio nel sangue a digiuno di

ciascun gruppo erano simili (con una variazione <5%).

I topi sono stati divisi casualmente in sei gruppi di test di 10 topi per gruppo. Ciascun gruppo è stato trattato per 3 settimane, per via orale, con uno dei seguenti regimi: (a) veicolo; (b) composto di formula (I-Y) a 1 mg/kg; (c) composto di formula (I-Y) a 10 mg/kg; (d) metformina a 500 mg/kg; (e) una combinazione del composto di formula (I-Y) a 1 mg/kg e metformina a 500 mg/kg; e (f) una combinazione del composto di formula (I-Y) a 10 mg/kg e metformina a 500 mg/kg.

Il giorno 1 (il primo giorno di dosaggio), è stata avviata la somministrazione a tutti i livelli di dosaggio. Tutti i gruppi sono stati quindi dosati per 20 giorni aggiuntivi. I seguenti parametri farmacologici sono stati misurati durante e alla fine di questo studio: (a) i livelli di glicemia con alimentazione sono stati misurati ai giorni 1, 7, 14 e 21 giorni prima della somministrazione; (b) il peso corporeo di ciascun topo è stato misurato al giorno -1 (per il raggruppamento), 1, 7, 14 e 21, dopo la misurazione della glicemia; e (c) l'assunzione di cibo a 24 ore (media di 5 topi per gabbia) è stata misurata ai giorni 1, 7, 14 e 20.

Il giorno 18 del trattamento, i topi sono stati tenuti a digiuno durante la notte (17:00 - 8:00), dopo il passaggio in una nuova gabbia. La mattina seguente, è stato determinato un livello di glucosio nel sangue a digiuno basale. Quindi, soluzione di glucosio (20% di glucosio, 2 g/kg di peso corporeo, 1 ml/100 g di peso corporeo, preparata fresca prima del test di tolleranza al glucosio orale (OGTT) è stata somministrata tramite sonda gastrica. I livelli ematici di glucosio sono stati misurati usando sangue della coda a 30, 60 e 120 minuti dopo la stimolazione con glucosio. Il mangime è stato sostituito dopo l'ultimo punto temporale della misurazione della glicemia.

Il significato farmacologico di qualsiasi osservazione è stato determinato sulla base di analisi statistiche e dati storici di controllo. Le analisi statistiche sono state eseguite utilizzando GraphPadPRISM.

Il composto di formula (I-Y) da solo e in combinazione con metformina è stato provato secondo la procedura sopra descritta, con i risultati elencati nella Tabella 1 di seguito.

Tabella 1: Risultati di saggio *in vivo* su topi

Trattamento	Glucosio dopo assunzione di cibo (mg/dL)	Glucosio a digiuno (mg/dL)	AUC glucosio ematico durante OGTT (mg/dL*2h)
Veicolo	421,5 ± 25,9	87,0 ± 6,1	36951 ± 2592
Comp. (I-I) (1 mg/kg)	360,7 ± 15,7	77,8 ± 4,9	31562 ± 1447
Comp. (I-I) (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-I) (1 mg/kg) + Metformina (500 mg/kg)	290,0 ± 15,4	75,7 ± 11,3	28934 ± 1464
Comp. (I-I) (10 mg/kg) + Metformina (500 mg/kg)	223,7 ± 12,2	54,1 ± 4,1	19395 ± 584
Trattamento	Glucosio dopo assunzione di cibo(% relativo al veicolo)	Glucosio a digiuno (% relativo al veicolo)	AUC glucosio ematico durante OGTT (% relativo al veicolo)
Veicolo	100% ± 6%	100,0% ± 7,0%	100% ± 7%
Comp. (I-I) (1 mg/kg)	86% ± 4%	89,4% ± 5,7%	85% ± 4%
Comp. (I-I) (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-I) (1 mg/kg) + Metformina (500 mg/kg)	69% ± 4%	87,0% ± 13,0%	78% ± 4%
Comp. (I-I) (10 mg/kg) + Metformina (500 mg/kg)	53% ± 3%	62,2% ± 4,7%	52% ± 2%

Esempio 2: Studio su topo *in vivo*

Topi ob/ob maschi (8 settimane, ~50 g) sono stati alloggiati in 2 topi per gabbia in una camera a temperatura regolata con ciclo di 12 ore luce/buio. Ai topi era concesso l'accesso *ad libitum* all'acqua e mangime (dieta da fornitore commerciale). I topi sono stati raggruppati in 6 gruppi di prova in base al loro peso corporeo e ai livelli di glucosio nel sangue dopo alimentazione, come indicato nella Tabella 2 di seguito.

Tabella 2: gruppi di trattamento di topi

Gruppo	Trattamento
1	Veicolo (0,5% Metocel) 1 ml/100 g, P.O.
2	Composto di formula (I-X) @ 1,0 mpk: 1ml/100 g, P.O.
3	Composto di formula (I-X) @ 10,0 mpk: 1ml/100 g, P.O.
4	Metformina HCl: 250 mpk: 1 ml/100 g, P.O.
5	Composto di formula (I-X) @ 1 mpk Metformina HCl: 250 mpk, 1 ml/100 g, P.O.
6	Composto di formula (I-X) @ 10 mpk Metformina HCl: 250 mpk, 1 ml/100 g, P.O.

Disegno dello studio:

La prima mattina i topi sono stati raggruppati come indicato sopra e alimentati con glucosio. I topi sono stati poi dosati con veicolo o composto di prova tramite sonda gastrica alle 16:00 ogni giorno per 22 giorni q.d. Il composto di formula (I-X) è stato somministrato a 1 mg/kg o 10 mg/kg (come indicato nella seguente tabella dei risultati) con o senza trattamento con metformina HCl alla dose di 250 mg/kg.

Peso corporeo, assunzione di cibo e livelli di glicemia sono stati misurati settimanalmente. Un test orale di tolleranza al glucosio (OGTT) è stato condotto sui topi il giorno 18, dopo un digiuno notturno. Le concentrazioni di glucosio di 0,5 g/kg di peso corporeo e i livelli glicemici di OGTT sono stati misurati usando un glucometro a t_0 (prima del dosaggio del glucosio), t_{30} , t_{60} , e t_{120} corrispondente a 30, 60 e 120 minuti dopo la somministrazione. La soluzione di glucosio somministrata è stata preparata a 0,5 g/kg usando glucosio al 12,5%, 1 ml/250 g BW.

Dopo il completamento dello studio, sono stati raccolti il peso corporeo finale e il livello di glucosio nel sangue e

i topi in ciascun gruppo sono stati sacrificati per raccogliere il sangue per analisi biochimiche, inclusi i livelli di glicemia dopo alimentazione, livelli di glucosio nel sangue a digiuno, livelli di glucosio nel sangue durante OGTT, insulina plasmatica e variazione di peso corporeo.

Il composto di formula (I-X) da solo e in combinazione con metformina è stato provato secondo la procedura sopra descritta, con risultati elencati nella Tabella 3, di seguito.

Tabella 3: Risultati del saggio su topi ob/ob *in vivo*

Trattamento	Glucosio dopo assunzione di cibo(mg/dL)	Glucosio a digiuno (mg/dL)	AUC glucosio ematico durante OGTT (mg/dL*2h)
Veicolo	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
Trattamento	Insulina plasmatica (ng/dL)		peso corporeo (g)
Veicolo	38,6±3,3		54±0,8

Trattamento	Glucosio dopo assunzione di cibo(mg/dL)	Glucosio a digiuno (mg/dL)	AUC glucosio ematico durante OGTT (mg/dL*2h)
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

I risultati nella Tabella 3 qui sopra indicano che il composto di formula (I-X) a 10 mg/kg ha ridotto significativamente i livelli di glucosio nel sangue e migliorato l'escursione del glucosio durante l'OGTT. I risultati non hanno inoltre mostrato alcun effetto additivo o sinergico nei topi trattati con la combinazione di metformina e il composto di formula (I-X). Inoltre, i risultati mostrano che metformina a 250 mg/kg non aveva effetto sul controllo glicemico, suggerendo che il topo ob/ob non è un modello animale adatto a dimostrare l'attività di metformina (dato il meccanismo con cui la metformina agisce su livelli di glucosio). Si ritiene pertanto che la mancanza di un effetto additivo e/o sinergico per la combinazione del composto di formula (I-X) e metformina sia il risultato della limitazione di questo modello nella dimostrazione dell'attività antidiabetica nota.

Esempio 3

Composizione farmaceutica - Combinazione di metformina cloridrato e del composto di formula (I-X)

Una composizione farmaceutica comprendente metformina cloridrato e il composto di formula (I-X) è stata preparata come segue, con la Tabella 4 seguente che elenca i componenti nella formulazione. Metformina HCl è stata acquistata come Sostanza Farmaceutica (DS) disponibile in commercio da Solmag S.P.A Mulazzano (Via Della Vittoria 89, 26837 Cassino d'Alberi, Mulazzano, Italia).

Tabella 4: formulazione in compressa combinata

Descrizione	Funzione	mg/compressa	%p/p	Quantità/ lotto (g)
Aggiunte intra-granulari				
Composto di Formula (I-X)	Sostanza Farmaceutica -1	200,0	14,69	132,2
Metformina HCl	Sostanza Farmaceutica -2	1000,0	73,46	660,8
Cellulosa Microcristallina	Riempitivo	59,2	4,35	39,1
Povidone (K29/32) ¹	Legante	54,50	4,00	36,0
Croscarmellosa sodica	Disintegrante	40,80	3,00	27,3
Acqua ²	NA	N/A		
Aggiunte extra-granulari				
Magnesio Stearato, 2257	Lubrificante	6,8	0,50	4,5
Totali	100,0	1361,3	100,0	899,6
¹ Aggiunto come 6% di solidi in soluzione				
² Non in formulazione finale				

Metformina cloridrato, il composto di formula (I-X), cellulosa microcristallina (MCC) e croscarmellosa sodica sono stati setacciati e miscelati in mescolatrice a tramoggia Bohle (L.B Bohle Maschinen + Verfhren GmbH,

Ennigerloh, Germania). I materiali risultanti sono stati fluidificati in un apparato di trattamento a letto fluido Glatt (Glatt Air Techniques, Ramsay, NJ) con ugello da 1,0 mm e impostazione di coperta d'aria di 2. Il legante (Povidone K29/32), come soluzione di solidi al 6% p/p in acqua, è stato quindi spruzzato sui granuli risultanti. Il livello di umidità e la crescita della granulazione sono stati monitorati durante il procedimento, con campioni prelevati ogni 10 minuti del procedimento. Per determinare la perdita all'essiccazione (LOD) è stata usata una bilancia per umidità.

La granulazione essiccata è stata quindi lubrificata con stearato di magnesio vagliato in una mescolatrice a tramoggia Bohle. La miscela finale è stata pressata in compresse su una pressa rotativa, Fette 1200i (Fette GmbH, Schwarzenbek, Germania) equipaggiata con utensili a D da 0,830" X 0,4095" e alimentatore a bassa quantità. Il lotto è stato compresso usando due stazioni al peso di compressa desiderato. Cinque diversi profili di compressione sono stati usati per produrre le compresse.

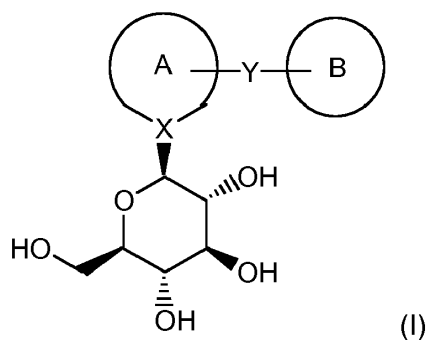
Per i cinque sub-lotti del profilo di compressione, la variazione di peso della compressa era inferiore all'1% e la friabilità era inferiore allo 0,5%. La durezza della compressa aumentava con la compressione da 16 kp a compressione di 14,6 KN a 25 kp a compressione di 31,3 KN, e lo spessore della compressa corrispondente diminuiva da $7,32 \pm 0,3$ mm a 14,6 KN a $6,84 \pm 0,3$ mm a 31,3 KN. Il tempo di disintegrazione aumentava con la compressione da circa 4:50 minuti a 14,6 KN a circa 9:40 minuti a 31,3 KN. Una misura del tasso di dissoluzione ha mostrato che a 30 minuti, tra circa l'85% e circa il 93% del composto di formula (I-X) veniva rilasciato, e tra circa il 94% e circa il 99% di metformina cloridrato veniva rilasciato.

RIVENDICAZIONI

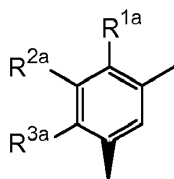
1. Metformina o un suo sale accettabile farmaceuticamente per uso in un metodo per trattare un disturbo correlato a glucosio, detto metodo comprendente il somministrare ad un soggetto che ne ha bisogno una composizione farmaceutica comprendente

(a) metformina o un suo sale accettabile farmaceuticamente;

(b) un composto di formula (I)

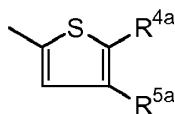


in cui Anello A è



in cui R^{1a} è un atomo di alogeno, un gruppo alchilico inferiore, o un gruppo alcossilico inferiore, e R^{2a} e R^{3a} sono atomi di idrogeno;

e Anello B è



in cui R^{4a} è un gruppo fenilico opzionalmente sostituito con un sostituito scelto dal gruppo costituito da un atomo di alogeno, un gruppo nitrilico, un gruppo alchilico inferiore, un gruppo alogeno-alchilico inferiore, un gruppo alcossilico inferiore, un gruppo alogeno-alcossilico inferiore, un gruppo mono- o di-alchilamminico inferiore, un gruppo carbammoilico, e un gruppo mono- o di-alchilcarbammoilico inferiore; o un gruppo

eterociclico opzionalmente sostituito con un atomo di alogeno, un gruppo nitrilico, un gruppo alchilico inferiore, un gruppo alcossilico inferiore, un gruppo carbammoilico, o un gruppo mono- o di- alchilcarbammoilico inferiore, e R^{5a} è un atomo di idrogeno; e

Y è -CH₂-;

o un suo sale accettabile farmaceuticamente;

(c) tra 5% e 50% in peso di diluente scelto dall'elenco comprendente lattosio, cellulosa microcristallina, dicalcio fosfato e amido;

(d) tra 1% e 10% in peso di legante; e

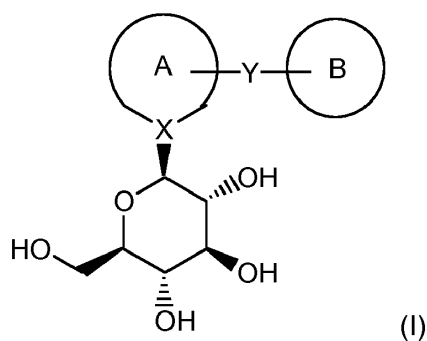
(e) tra 1% e 10% in peso di disintegrante scelto dall'elenco comprendente sodio amido glicolato, croscarmellosa sodica e crospovidone;

in cui la metformina o suo sale accettabile farmaceuticamente è in una quantità nell'intervallo da 500 mg a 2000 mg; e il composto di formula (I) è in una quantità da 10 mg a 300 mg.

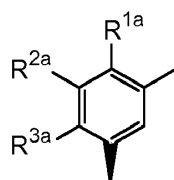
2. Composto di formula (I) per uso in un metodo per trattare un disturbo correlato a glucosio, detto metodo comprendente il somministrare ad un soggetto che ne ha bisogno una composizione farmaceutica comprendente

(a) metformina o un suo sale accettabile farmaceuticamente;

(b) un composto di formula (I)

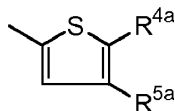


in cui Anello A è



in cui R^{1a} è un atomo di alogeno, un gruppo alchilico inferiore, o un gruppo alcossilico inferiore, e R^{2a} e R^{3a} sono atomi di idrogeno;

e Anello B è



in cui R^{4a} è un gruppo fenilico opzionalmente sostituito con un sostituito scelto dal gruppo costituito da un atomo di alogeno, un gruppo nitrilico, un gruppo alchilico inferiore, un gruppo alogeno-alchilico inferiore, un gruppo alcossilico inferiore, un gruppo alogeno-alcossilico inferiore, un gruppo mono- o di-alchilamminico inferiore, un gruppo carbammoilico, e un gruppo mono- o di-alchilcarbammoilico inferiore; o un gruppo eterociclico opzionalmente sostituito con un atomo di alogeno, un gruppo nitrilico, un gruppo alchilico inferiore, un gruppo alcossilico inferiore, un gruppo carbammoilico, o un gruppo mono- o di-alchilcarbammoilico inferiore, e R^{5a} è un atomo di idrogeno; e

Y è -CH₂-;

o un suo sale accettabile farmaceuticamente;

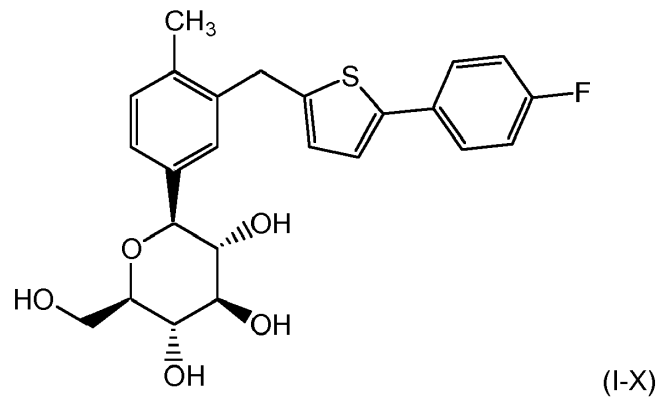
(c) tra 5% e 50% in peso di diluente scelto dall'elenco comprendente lattosio, cellulosa microcristallina, dicalcio fosfato, e amido;

(d) tra 1% e 10% in peso di legante; e

(e) tra 1% e 10% in peso di disintegrante scelto dall'elenco comprendente sodio amido glicolato, croscarmellosa sodica, e crospovidone;

in cui la metformina o suo sale accettabile farmaceuticamente è in una quantità nell'intervallo da 500 mg a 2000 mg; e il composto di formula (I) è in una quantità nell'intervallo da 10 mg a 300 mg.

3. Metformina per l'uso della rivendicazione 1 o composto di formula (I) per l'uso della rivendicazione 2, in cui il composto di formula (I) è un composto di formula (I-X)

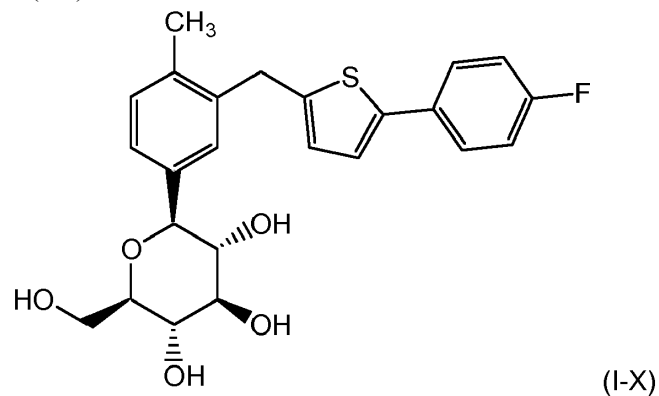


o suo sale accettabile farmaceuticamente.

4. Metformina o composto di formula (I-X) per l'uso della rivendicazione 3, in cui il composto di formula (I-X) è un emi-idrato cristallino.

5. Metformina cloridrato per uso in un metodo per trattare un disturbo correlato a glucosio, detto metodo comprendente il somministrare ad un soggetto che ne ha bisogno una composizione farmaceutica comprendente

- (a) metformina cloridrato ad un dosaggio da 250 mg a 2000 mg;
- (b) un composto di formula (I-X)



o suo sale accettabile farmaceuticamente in un intervallo di dosaggio da 25 mg a 300 mg

(c) tra 5% e 50% in peso di diluente scelto dall'elenco comprendente lattosio, cellulosa microcristallina, dicalcio fosfato e amido;

(d) tra 1% e 10% in peso di legante; e

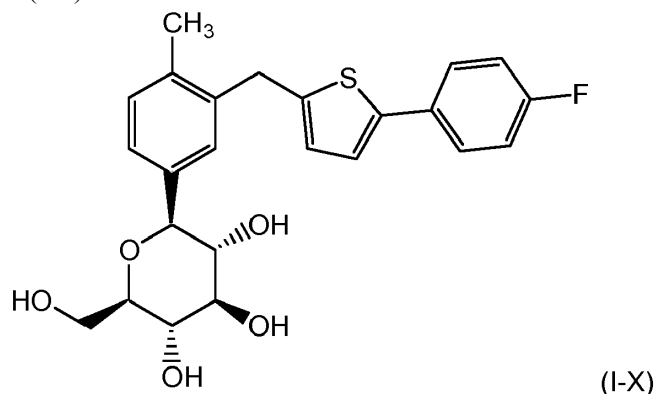
(e) tra 1% e 10% in peso di disintegrante scelto dall'elenco comprendente sodio amido glicolato, croscarmellosa

sodica e crospovidone.

6. Composto di formula (I-X) per uso in un metodo per trattare un disturbo correlato a glucosio, detto metodo comprendente il somministrare ad un soggetto che ne ha bisogno una composizione farmaceutica comprendente

(a) metformina cloridrato ad un dosaggio da 250 mg a 2000 mg;

(b) un composto di formula (I-X)



o suo sale accettabile farmaceuticamente in un intervallo di dosaggio da 25 mg a 300 mg

(c) tra 5% e 50% in peso di diluente scelto dall'elenco comprendente lattosio, cellulosa microcristallina, dicalcio fosfato e amido;

(d) tra 1% e 10% in peso di legante; e

(e) tra 1% e 10% in peso di disintegrante scelto dall'elenco comprendente sodio amido glicolato, croscarmellosa sodica e crospovidone.

7. Metformina per l'uso della rivendicazione 1, metformina cloridrato per l'uso della rivendicazione 5, composto di formula (I) per l'uso della rivendicazione 2 o composto di formula (I-X) per l'uso della rivendicazione 6, in cui il disturbo correlato a glucosio è scelto dal gruppo costituito da diabete mellito, retinopatia diabetica, neuropatia diabetica, nefropatia diabetica, ritardata cicatrizzazione delle ferite, resistenza ad insulina, iperglicemia, iperinsulinemia, elevati livelli ematici di acidi grassi, elevati livelli ematici di glucosio, iperlipidemia, obesità, ipertrigliceridemia, sindrome X, complicazioni diabetiche, aterosclerosi e ipertensione.

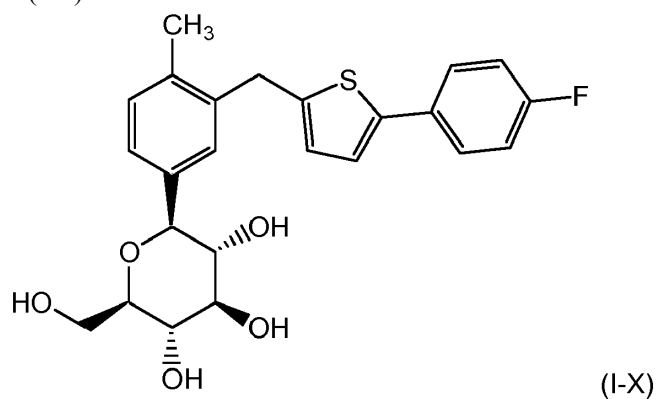
8. Metformina per l'uso della rivendicazione 1, metformina cloridrato per l'uso della rivendicazione 5, un composto di formula (I) per l'uso della rivendicazione 2 o un composto di formula (IX) per l'uso della

rivendicazione 6, in cui il disturbo legato a glucosio è diabete mellito di tipo 2.

9. Composizione farmaceutica comprendente

(a) metformina o un suo sale accettabile farmaceuticamente in cui la metformina o suo sale accettabile farmaceuticamente è somministrata ad un dosaggio da 100 mg a 2000 mg;

(b) un composto di formula (I-X)



o un suo sale accettabile farmaceuticamente da 25 mg a 300 mg;

(c) tra 5% e 50% in peso di diluente scelto dall'elenco comprendente lattosio, cellulosa microcristallina, dicalcio fosfato, e amido;

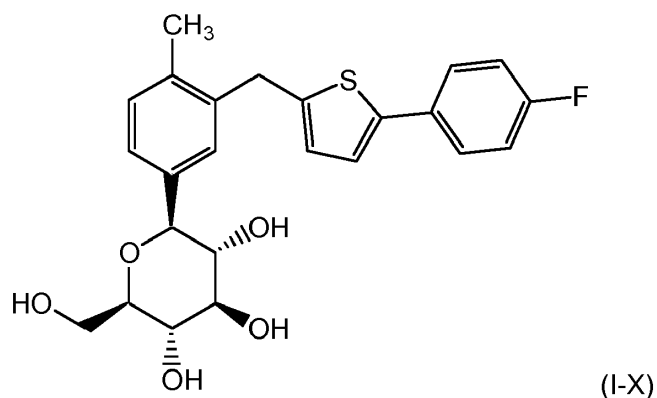
(d) tra 1% e 10% in peso di legante; e

(e) tra 1% e 10% in peso di disintegrante scelto dall'elenco comprendente sodio amido glicolato, croscarmellosa sodica e dicalcio fosfato.

10. Prodotto comprendente

(a) metformina o un suo sale accettabile farmaceuticamente in cui la metformina o suo sale accettabile farmaceuticamente è somministrata ad un dosaggio da 100 mg a 2000 mg;

(b) un composto di formula (I-X)



o un suo sale accettabile farmaceuticamente da 25 mg a 300 mg;

(c) tra 5% e 50% in peso di diluente scelto dall'elenco comprendente lattosio, cellulosa microcristallina, dicalcio fosfato, e amido;

(d) tra 1% e 10% in peso di legante; e

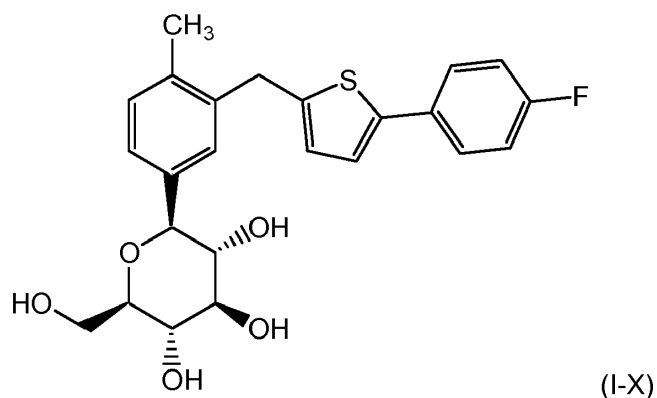
(e) tra 1% e 10% in peso di disintegrante comprendente scelto dall'elenco comprendente sodio amido glicolato, croscarmellosa sodica, e crospovidone come preparazione combinata per uso in un metodo per trattare un disturbo correlato a glucosio.

11. Composizione farmaceutica come nella rivendicazione 9, in cui la metformina è metformina cloridrato ed è presente in una quantità di 250 mg, 500 mg, 750 mg, 850 mg, o 1000 mg; e in cui il composto di formula (I-X) o suo sale accettabile farmaceuticamente è presente in una quantità di 50mg, 100 mg, 150 mg o 300 mg.

12. Composizione farmaceutica comprendente

(a) metformina o un suo sale accettabile farmaceuticamente in una quantità nell'intervallo da 100 mg a 2000 mg;

(b) un composto di formula (I-X)



o suo sale accettabile farmaceuticamente in una quantità nell'intervallo da 25 mg a 300 mg;

(c) una solfonilurea o suo sale accettabile farmaceuticamente;

(c) tra 5% e 50% in peso di diluente;

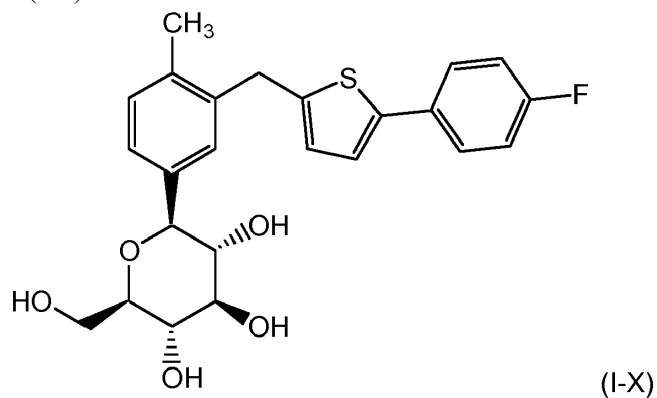
(d) tra 1% e 10% in peso di legante; e

(e) tra 1% e 10% in peso di disintegrante.

13. Prodotto farmaceutico comprendente

(a) metformina o un suo sale accettabile farmaceuticamente in una quantità nell'intervallo da 100 mg a 2000 mg;

(b) un composto di formula (I-X)



o suo sale accettabile farmaceuticamente in una quantità nell'intervallo da 25 mg a 300 mg;

(c) una solfonilurea o suo sale accettabile farmaceuticamente;

(d) tra 5% e 50% in peso di diluente;

(e) tra 1% e 10% in peso di legante; e

(f) tra 1% e 10% in peso di disintegrante come preparazione combinata per uso in un metodo per trattare un disturbo correlato a glucosio.

14. Composizione farmaceutica come nella rivendicazione 12, o prodotto per uso secondo la rivendicazione 13, in cui la solfonilurea è scelta dal gruppo costituito da clorpropamide, tolazamide, tolbutamide, gliburide, glipizide e glimepiride.

15. Composizione farmaceutica come nella rivendicazione 12 o prodotto per uso secondo la rivendicazione 13, in cui la metformina o suo sale accettabile farmaceuticamente è metformina cloridrato; e in cui la solfonilurea è gliburide.