

ÖZET

DİYABETİN TEDAVİSİ İÇİN KOMBİNASYON TERAPİSİ

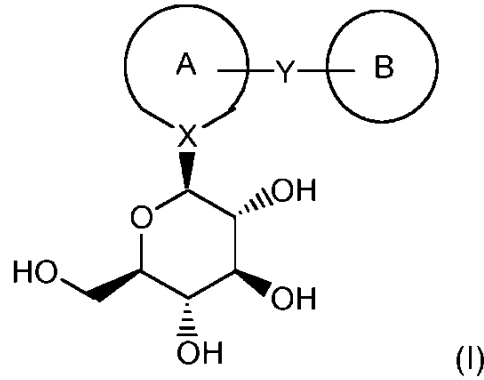
- 5 Mevcut buluş, ko-terapi ve örneğin Tip 2 diabetes mellitus ve X sendromu gibi glukozla ilgili bozuklukların tedavisi ve önlenmesi amaçlı yöntemlerle ilgilidir. Mevcut buluş ayrıca ko-terapi ve burada tarif edilen yöntemlere farmasötik bileşimlere yöneliktir.

İSTEMLER

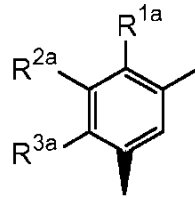
1. Metformin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu olup, özelliği; bir glukozla ilgili bozukluğun tedavi edilmesi yönteminde kullanıma yönelik olması, bahsedilen yöntemin, ihtiyaç duyan bir deneğe aşağıdakileri ihtiva eden bir farmasötik bileşimin uygulanmasını içermesidir:

(a) metformin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu;

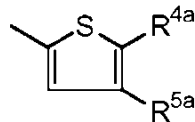
(b) A Halkasının aşağıdaki gibi olduğu bir formül (I) bileşiği:



burada A Halkası şudur:



burada R^{1a} bir halojen atomu, bir düşük alkil grubu veya bir düşük alkoksi grubudur ve R^{2a} ve R^{3a}, hidrojen atomlarıdır; ve B halkası şudur:



burada R^{4a}, tercihe göre bir halojen atom, bir siyano grubu, bir düşük alkil grubu, bir halo-düşük alkil grubu, bir düşük alkoksi grubu, bir halo-düşük alkoksi grubu, bir mono- veya di-düşük alkilamino grubu, bir karbamoil grubu, ve bir mono-

veya di-düşük alkilkarbamoil grubundan oluşan gruptan seçilen bir ornatık ile ornatılan bir fenil grubudur; veya tercihe göre bir halojen atomu, bir siyano grubu, bir düşük alkil grubu, bir düşük alkoksi grubu, bir karbamoil grubu veya bir
5 mono- veya di-düşük alkilkarbamoil grubu ile ornatılan bir heterosiklil grubudur ve R^{5a} hidrojen atomudur; ve Y, -CH₂-'dir;

veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu;

(c) laktoz, mikrokristal selüloz, dikalsiyum fosfat, ve
10 nişastayı ihtiva eden listeden seçilen ağırlıkça %5 ve %50 arasında seyreltici;

(d) ağırlıkça %1 ve %10 arasında bağlayıcı; ve

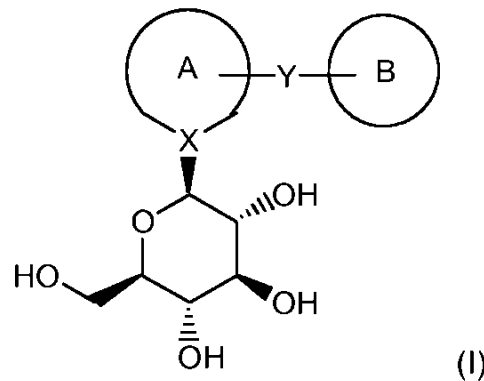
(e) sodyum nişasta glikolat, kroskarmeloz sodyum ve krosповidonu içeren listeden seçilen ağırlıkça %1 ila %10
15 arasında dağıtıcı;

burada metformin veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu, 500 mg ila 2000 mg aralığındaki bir miktarda; ve formül (I)'in bileşiği, 10 mg ila 300 mg arasındaki bir miktardadır.

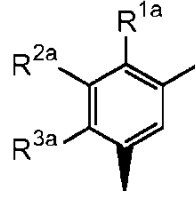
2. Bir glukozla ilgili bozukluğun tedavi edilmesi yönteminde
20 kullanım için bir Formül (I) bileşiği olup, bahsedilen yöntem, ihtiyaç duyan bir deneğe aşağıdakileri ihtiva eden bir farmasötik bileşimin uygulanmasını içerir:

(a) metformin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu;

25 (b) bir formül (I) bileşiği:

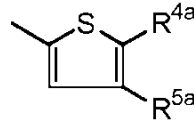


Burada A Halkası şudur:



burada R^{1a} bir halojen atomu, bir düşük alkil grubu veya bir düşük alkoksi grubudur ve R^{2a} ve R^{3a}, hidrojen atomlarıdır; ve B halkası şudur:

5



burada R^{4a}, tercihe göre bir halojen atom, bir siyano grubu, bir düşük alkil grubu, bir halo-düşük alkil grubu, bir düşük alkoksi grubu, bir halo-düşük alkoksi grubu, bir mono- veya di-düşük alkilamino grubu, bir karbamoil grubu, ve bir mono- veya di-düşük alkilkarbamoil grubundan oluşan gruptan seçilen bir ornatık ile ornatılan bir fenil grubudur; veya tercihe göre bir halojen atomu, bir siyano grubu, bir düşük alkil grubu, bir düşük alkoksi grubu, bir karbamoil grubu veya bir mono- veya di-düşük alkilkarbamoil grubu ile ornatılan bir heterosikliklil grubudur ve R^{5a} hidrojen atomudur; ve Y, -CH₂-'dir;

veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu;

(c) laktoz, mikrokristal selüloz, dikalsiyum fosfat, ve nişastayı ihtiva eden listeden seçilen ağırlıkça %5 ve %50 arasında seyreltici;

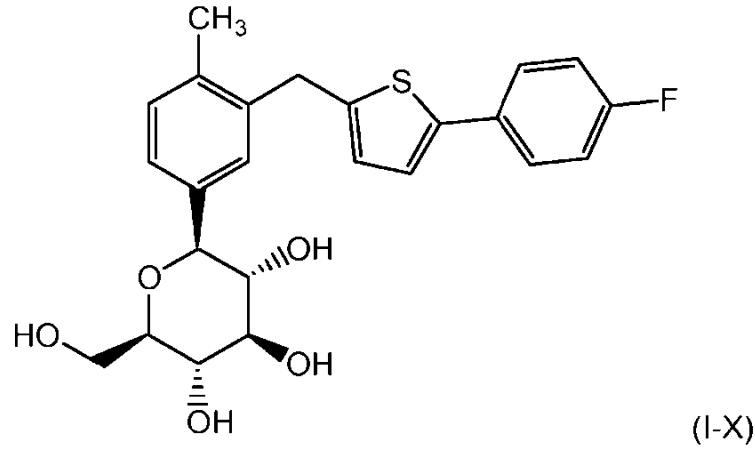
(d) ağırlıkça %1 ve %10 arasında bağlayıcı; ve

(e) sodyum nişasta glikolat, kroskarmeloz sodyum ve krospovidonu içeren listeden seçilen ağırlıkça %1 ila %10 arasında dağıtıcı;

burada metformin veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu, 500 mg ila 2000 mg aralığındaki bir miktarda; ve formül (I)'in bileşiği, 10 mg ila 300 mg aralığındaki bir miktardadır.

3. İstem 1'in kullanımı için metformin veya istem 2'in kullanımı için bir formül (I) bileşiği olup, özelliği; burada

formül (I)'in bileşiğinin bir Formül (I-X) bileşiği olmasıdır:



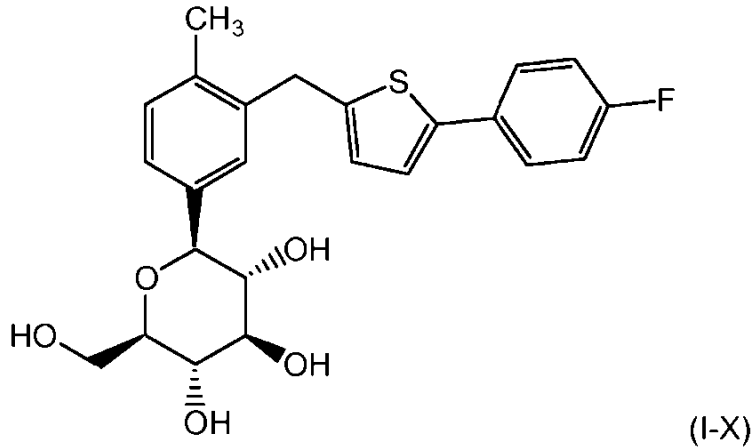
veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu.

4. İstem 3'in kullanımı için metformin veya bir Formül (I-X) bileşiği olup, özelliği; burada formül (I-X) bileşiğinin, bir kristalli hemihidrat olmasıdır.

5. Metformin hidroklorür olup, özelliği; bir glukozla ilgili bozukluğun tedavi edilmesi yönteminde kullanıma yönelik olması; bahsedilen yöntemin, ihtiyaç duyan bir deneğe aşağıdakileri ihtiva eden bir farmasötik bileşimin uygulanmasını içermesidir:

(a) metformin hidroklorür, 250 mg ila 2000 mg arasındaki bir dozajda;

(b) bir Formül (I-X) bileşiği



veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu, 25 mg ila 300 mg arasındaki bir dozaj aralığında

(c) laktoz, mikrokristal selüloz, dikalsiyum fosfat, ve nişastayı ihtiva eden listeden seçilen ağırlıkça %5 ve %50

arasında seyreltici;

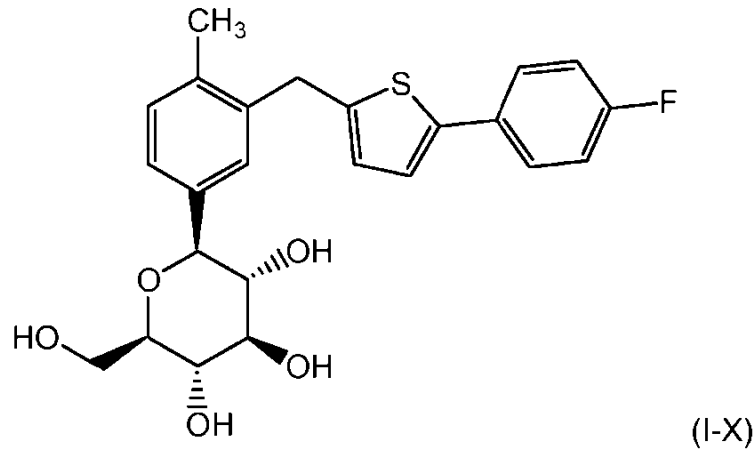
(d) ağırlıkça %1 ve %10 arasında bağlayıcı; ve

(e) sodyum nişasta glikolat, kroskarmeloz sodyum ve krosppovidonu içeren listeden seçilen ağırlıkça %1 ila %10 arasında dağıtıcı.

6. Bir glukozla ilgili bozukluğun tedavi edilmesi yönteminde kullanım için bir Formül (I-X) bileşiği olup, bahsedilen yöntem, ihtiyaç duyan bir deneğe aşağıdakileri ihtiva eden bir farmasötik bileşimin uygulanmasını içerir:

(a) metformin hidroklorür, 250 mg ila 2000 mg arasındaki bir dozajda;

(b) bir Formül (I-X) bileşiği



veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu, 25 mg ila 300 mg arasındaki bir dozaj aralığında

(c) laktoz, mikrokristal selüloz, dikalsiyum fosfat, ve nişastayı ihtiva eden listeden seçilen ağırlıkça %5 ve %50 arasında seyreltici;

(d) ağırlıkça %1 ve %10 arasında bağlayıcı; ve

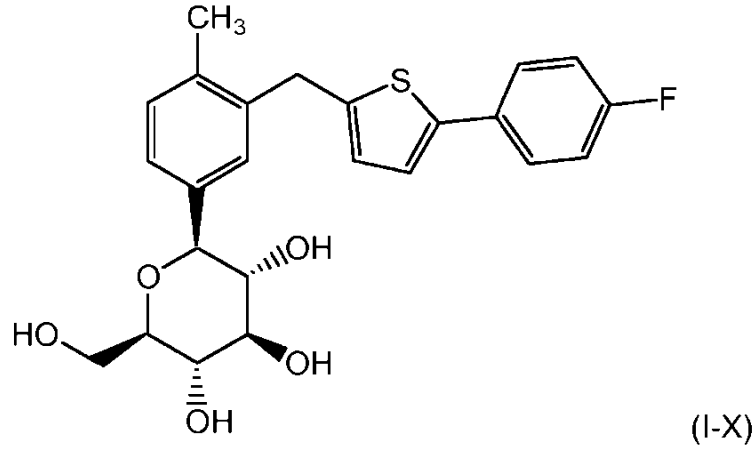
(e) sodyum nişasta glikolat, kroskarmeloz sodyum ve krosppovidonu içeren listeden seçilen ağırlıkça %1 ila %10 arasında dağıtıcı.

7. İstem 1'in kullanımı için metformin istem 5'in kullanımı için metformin hidroklorür, istem 2'nin kullanımı için bir formül (I) bileşiği veya istem 6'nın kullanımı için bir Formül (I-X) bileşiği olup, özelliği; burada glukoz ilgili

bozukluğun, diabetes mellitus, diabetik retinopati, diyabetik nöropati, diyabetik nefropati, zor iyileşen yara, insülin direnci, hiperglisemi, hiperinsülinemi, kanda yüksek yağlı asit düzeyi, kanda yüksek glukoz seviyesi, hiperlipidemi, obezite, hipertrigliseridemi, X Sendromu, diabetik komplikasyonlar, ateroskleroz ve hipertansiyondan oluşan gruptan seçilmesidir.

8. İstem 1'in kullanımı için metformin, istem 5'in kullanımı için metformin hidroklorür, istem 2'in kullanımı için bir Formül (I) bileşiği veya istem 6'nın kullanımı için bir Formül (I-X) bileşiği olup, özelliği; burada glukoz ilgili bozukluğun, tip 2 diabetes mellitus olmasıdır.

9. Bir farmasötik bileşim olup, özelliği şunları içermesidir: (a) metformin veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, burada metformin veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu, 100 mg ila 2000 mg arasındaki bir dozajda uygulanır; (b) bir Formül (I-X) bileşiği



veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, 25 mg ila 300 mg arasında;

(c) laktoz, mikrokristal selüloz, dikalsiyum fosfat, ve nişastayı ihtiva eden listeden seçilen ağırlıkça %5 ve %50 arasında seyreltici;

(d) ağırlıkça %1 ve %10 arasında bağlayıcı; ve

(e) sodyum nişasta glikolat, kroskarmeloz sodyum ve dikalsiyum fosfat içeren listeden seçilen ağırlıkça %1 ve %10

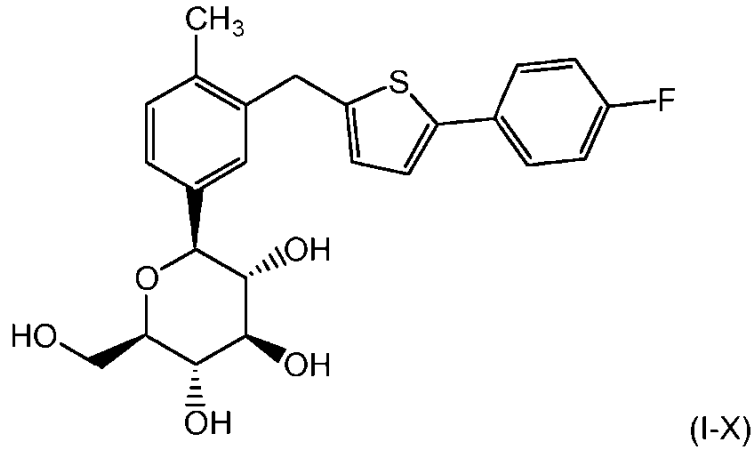
arasında dağıtıcı.

10. Bir ürün olup, özelliği; aşağıdaki içermesidir:

(a) metformin veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, burada metformin veya farmasötik olarak kabul edilebilir

5 tuzu, 100 mg ila 2000 mg arasındaki bir dozajda uygulanır;

(b) bir Formül (I-X) bileşiği



veya 25 mg ila 300 mg arasında farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu;

(c) laktoz, mikrokristal selüloz, dikalsiyum fosfat, ve nişastayı ihtiva eden listeden seçilen ağırlıkça %5 ve %50 arasında seyreltici;

(d) ağırlıkça %1 ve %10 arasında bağlayıcı; ve

(e) glikoz ile ilgili bir bozukluğu tedavi etmek için bir yöntemde kullanım için birleşik bir preparasyon olarak sodyum nişasta glikolat, kroskarmeloz sodyum ve krospovidonu ihtiva eden listeden seçilen ağırlıkça %1 ve %10 arasında dağıtıcı.

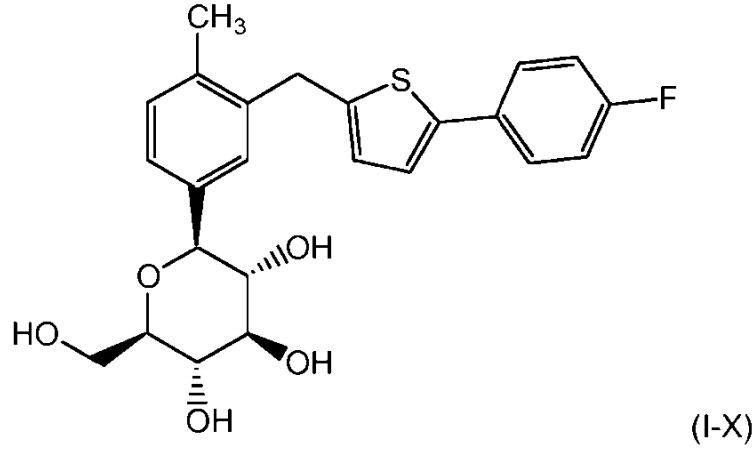
11. İstem 9'da olduğu gibi bir farmasötik bileşim olup, özelliği; burada metforminin, metformin hidroklorür olması ve 250 mg, 500 mg, 750 mg, 850 mg veya 1000 mg'lik bir miktarda mevcut olması; ve burada formül (I-X) bileşiği veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzunun 50 mg, 100 mg, 150 mg veya 300 mg'lik bir miktarda mevcut olmasıdır.

12. Bir farmasötik bileşim olup, özelliği şunları içermesidir:

(a) 100 mg ila 2000 mg aralığındaki bir miktarda metformin

veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu;

(b) bir Formül (I-X) bileşiği



veya 25 mg ila 300 mg aralığındaki bir miktarda farmasötik
5 olarak kabul edilebilir tuzu;

(c) bir sülfonilüre veya farmasötik olarak kabul edilebilir
tuzu;

(d) ağırlıkça %5 ve %50 arasında seyreltici;

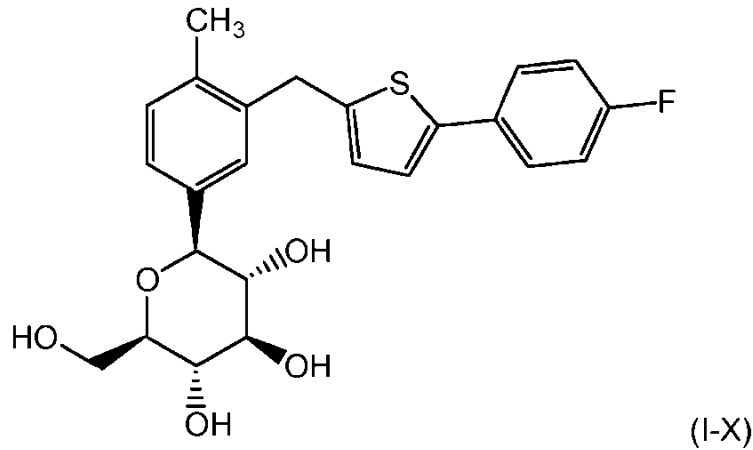
(e) ağırlıkça %1 ve %10 arasında bağlayıcı; ve

10 (f) ağırlıkça %1 ve %10 arasında dağıtıcı.

13. Bir farmasötik ürün olup, özelliği şunları içermesidir:

(a) 100 mg ila 2000 mg aralığındaki bir miktarda metformin
veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu;

(b) bir Formül (I-X) bileşiği



15

veya 25 mg ila 300 mg aralığındaki bir miktarda farmasötik
olarak kabul edilebilir tuzu;

(c) bir sülfonilüre veya farmasötik olarak kabul edilebilir
tuzu;

- (d) ağırlıkça %5 ve %50 arasında seyreltici;
(e) ağırlıkça %1 ve %10 arasında bağlayıcı; ve
(f) glukoz ile ilgili bir bozukluğun tedavisi için bir yöntemde kullanım için kombine bir preparasyon olarak ağırlıkça %1 ve %10 arasında dağıtıcı.

14. İstem 12'nin kullanımı için bir farmasötik bileşim veya istem 13'e göre kullanımı için bir ürün olup, özelliği; burada sülfonilürenin klorpropamit, tolazamit, tolbutamit, glibürid, glipizid ve glimepiridden oluşan gruptan seçilmesidir.

- 15.** İstem 12'nin kullanımı için bir farmasötik bileşim veya istem 13'e göre kullanımı için bir ürün olup, özelliği; burada metformin veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzun, metformin hidroklorür olması; ve burada sülfonilürenin, glibürid olmasıdır.

TARİFNAME

DİYABETİN TEDAVİSİ İÇİN KOMBİNASYON TERAPİSİ

5 İLGİLİ BAŞVURULARA ÇAPRAZ REFERANS

Mevcut başvuru, 61/223,881 sayılı, Temmuz 8, 2009 tarihli ABD Geçici Başvurusunun haklarını talep etmektedir.

BULUŞ ALANI

10 Mevcut buluş, ko-terapi ve örneğin Tip 2 diabetes mellitus ve X sendromu gibi glukozla ilgili bozuklukların tedavisi ve önlenmesi amaçlı yöntemlerle ilgilidir. Mevcut buluş ayrıca ko-terapi ve burada tarif edilen yöntemlere farmasötik bileşimlere yöneliktir.

BULUŞUN GEÇMİŞİ

15 Diabetes mellitus, yüksek kan glukozunun varlığı için kullanılan bir tıbbi terimdir. Diyabetli insanlar ya insülin üretmez, çok az insülin üretir veya insüline cevap vermez, bu da kanda glikoz birikmesine neden olur. En yaygın biçimi, bir dönem yetişkin başlangıçlı diyabet veya insüline bağımlı olmayan diyabet
20 (NIDDM) olarak adlandırılan diyabet, Tip 2 diyabettir, bu, erişkinlerdeki diyabetin >%90'ını oluşturuyor olabilir. Bununla birlikte, genç nüfus giderek daha fazla kilolu ya da obez hale geldikçe, Tip 2 diyabet gençler ve çocuklarda daha yaygın hale gelmektedir. Diyabet, ayrıca bir zamanlar genç başlangıçlı
25 diyabet olarak adlandırılan gestasyonel diyabet, Tip 1 diyabet veya otoimmün diyabet ve ayrıca yetişkinlerde gizli otoimmün diyabet anlamına gelebilir veya LADA olarak da adlandırılan tip 1 1/2 diyabet anlamına gelir. Diyabet kötü beslenme alışkanlıkları veya fiziksel aktivite eksikliği (örneğin,
30 hareketsiz yaşam tarzı), genetik mutasyonlar, pankreas, ilaca (örneğin, AIDS tedavileri) veya kimyasal maddelere (örneğin, steroid) maruz kalma veya hastalık (örneğin, kistik fibroz, Down Sendromu, Cushing sendromu) gibi sebeplerden kaynaklanabilir. Diyabete neden olan iki nadir tip genetik bozukluk, gençlerin
35 olgunluk başlangıcı diyabeti (MODY) ve atipik diabetes mellitus

(ADM) olarak adlandırılır.

Tip 2 diabetes mellitus (insülin-bağımlı olmayan diabetes mellitus veya NIDDM), glukoz metabolizması ve insülin direncinin ve göz, böbrek, sinir ve kan damarlarının uzun vadeli komplikasyonlarının düzenlenmesini içeren metabolik bir bozukluktur. Tip 2 diabetes mellitus genellikle yetişkinlikte gelişir (orta yaş veya sonra) ve vücudun yeterli insülin üretememesi (anormal insülin sekresyonu) veya etkili bir şekilde insülin kullanamaması (hedef organlarda ve dokularda insülin etkisine direnç) olarak tanımlanmaktadır. Daha özel olarak, Tip 2 diabetes mellitus hastalarında nispi bir insülin eksikliği bulunmaktadır. Yani, bu hastalarda, plazma insülin seviyeleri mutlak terimlerle normal ila yüksek arasında olmakla birlikte, mevcut olan plazma glukoz seviyesi için tahmin edilenden düşüktür.

Tip 2 diabetes mellitus aşağıdaki klinik emare veya semptomlarla karakterize edilir: ısrarcı şekilde yüksek plazma glukoz konsantrasyonu veya Hiperglisemi; poliüri; polidipsi ve I veya polifaji; kronik mikrovasküler komplikasyonlar örneğin retinopati, nefropati ve nöropati; ve makrovasküler komplikasyonlar örneğin hiperlipidemi ve körlüğe neden olan hipertansiyon, son evre böbrek hastalığı, uzuv amputasyonu ve miyokart enfarktüsü.

X Sendromu, İnsülin Direnci Sendromu (IRS), Metabolik Sendrom veya Metabolik X Sendromu olarak da adlandırılmakta olup, glukoz intoleransı, hiperinsülinemi ve insülin direnci, hipertrigliseridemi, hipertansiyon ve obezite dahil olmak üzere Tip 2 diabetes mellitus ve kardiyovasküler hastalığın gelişimi için risk faktörleri gösteren bir bozukluktur.

Tip 2 diabetes mellitusun tanısı semptomların ve idrar ve kandaki glukozun ölçümünün değerlendirilmesini içerir. Kan glukozu düzeyi belirlemesi, doğru bir tanı için gereklidir. Daha spesifik olarak, açlık kan glukoz düzeyi belirlemesi, standart bir yaklaşım kullanılmıştır. Ancak, oral glukoz tolerans testinin (OGTT), açlık kan glukoz seviyesinden daha duyarlı

olduğu düşünülmektedir. Tip 2 diabetes mellitus bozuk oral glukoz toleransı (OGT) ile ilişkilidir. OGTT bu yüzden, genel olarak diyabet tanısı için gerekli olmamakla birlikte Tip 2 diabetes mellitusun tanısına yardımcı olabilir (Emancipator K, 5 Am J Clin Pathol 1999 Kasım; 112(5):665-74; Type 2 Diabetes Mellitus, Decision Resources Inc., Mart 2000). OGTT, pankreas beta-hücre salgılama fonksiyonunun ve insülin duyarlılığının tahmin edilmesini sağlar, bu, Tip 2 diabetes mellitusun tanısına ve hastalığın ciddiyeti ve seyrinin değerlendirilmesine yardımcı 10 olur (örneğin, Caumo A, Bergman RN, Cobelli C, J Clin Endocrinol Metab 2000, 85(11): 4396-402). Daha özel olarak, OGTT, diyabet tanısı konmamış çeşitli sınır çizgilerinde kalan açlık kan glukoz düzeyi olan hastalarda hiperglisemi derecesinin oluşturulmasında son derece yardımcıdır. Ayrıca, OGTT Tip 2 15 diabetes mellitusun semptomları olan hastaların testinde yararlıdır, burada anormal karbohidrat metabolizmasının tanısı açıkça konulmuş veya yadsınmış olmalıdır.

Bu yüzden, bozuk glukoz toleransı, Tip 2 diabetes mellitus tanısı için açlık kan şekeri seviyesinin gerekenden daha düşük olduğu 20 ancak, OGTT sırasında normal ve şeker hastaları arasındaki plazma glukoz yanıtına sahip olan bireylerde tanılanmaktadır. Bozuk glukoz toleransının, bir ön diyabetik durum olduğu ve bozuk glukoz toleransının (OGTT ile tespit edilen şekilde), Tip 2 diabetes mellitusun gelişimi için kuvvetli bir prediktör olduğu 25 düşünülmektedir (Haffner SM, Diabet Med 1997 Ağustos; 14 Suppl 3:S12-8).

Tip 2 diabetes mellitus, pankreas fonksiyonunun ve/veya diğer insülin ile ilgili işlemlerin azalması ile ilişkili ilerleyici bir hastalık olup, yüksek glukoz düzeyleri ile kötüleşmektedir. 30 Bu yüzden, Tip 2 diabetes mellitus genellikle bir uzun süreli ön diyabetik evreye sahiptir ve çeşitli patofizyolojik mekanizmalar, patolojik hiperglisemi ve bozuk glukoz toleransına, örneğin, glukoz kullanım ve etkililiği, ön diyabetik durumda insülin etkisi ve/veya insülin üretimine neden 35 olabilir (Goldberg RB, Med Clin North Am 1998 Jul; 82(4):805-

21).

Glukoz intoleransı ile ilişkili pre-diyabetik durum ayrıca abdominal obezite, insülin direnci, hiperlipidemi ve yüksek tansiyon, yani Sendrom X'e yatkınlık ile de ilişkilendirilebilir (Groop L, Forsblom C, Lehtovirta M, Am J Hypertens 1997 Eyl;10(9 Pt 2):172S-180S; Haffner SM, J Diabetes Complications 1997 Mar-Nis; 11(2):69-76; Beck-Nielsen H, Henriksen JE, Alford F, Hother-Nielsen O, Diabet Med 1996 Eyl;13(9 Suppl 6):S78-84).

Bu yüzden, defektif karbohidrat metabolizması, Tip 2 diabetes mellitus patogenezinde ve bozulmuş glukoz toleransında çok önemlidir (Dinneen SF, Diabet Med 1997 Aug; 14 Suppl 3:S19-24). Gerçekten de, glukoz toleransı bozukluğundan açlık glukozu bozukluğuna, definitif Tip 2 diabetes mellitusa kadar bir geçiş mevcuttur (Ramlo-Halsted BA, Edelman SV, Prim Care 1999 Dec; 26(4):771-89).

Patolojik hiperglisemi veya bozulmuş glukoz toleransını azaltmaya odaklanan Tip 2 diabetes mellitus geliştirme riski taşıyan bireylere erken müdahale, Tip 2 diabetes mellitusa ve buna bağlı komplikasyonlara ve/veya X Sendromuna ilerlemesini önleyebilir veya geciktirebilir. Bu yüzden, bozuk oral glukoz toleransı ve/veya yüksek kan şekeri seviyelerini etkili şekilde tedavi ederek, bozukluğun, Tip 2 diabetes mellitus veya X Sendromuna seyretmesi önlenabilir veya inhibe edilebilir.

Tip 2 diabetes mellitus ve X Sendromu dahil olmak üzere glukoz bozukluklarının tipik tedavisi kan şekeri seviyesini ve diyet ve egzersizle olabildiğince normale yakın tutmaya odaklanır ve gerektiğinde anti-diyabetik maddeler, insülin veya bunların bir kombinasyonu ile tedaviyi içerir. Diyet yönetimi tarafından kontrol edilemeyen Tip 2 diabetes mellitus, oral antidiyabetik maddeler, bunlarla sınırlı olmamak kaydıyla, sülfonilüreler (örneğin, birinci nesille sınırlı olmamak kaydıyla: klorpropamit, tolazamit, tolbutamit; ikinci nesil: glibürid, glipizid; ve üçüncü nesil: glimepirid), biguanitler (örneğin, metformin), tiyazolidindiyonlar (örneğin, rosiglitazon, pioglitazon, troglitazon), alfa-glukosidaz inhibitörleri

(örneğin, akarboz, miglitol), meglitinidler (örneğin, repaglinid), diğer insülin-duyarlılaştırıcı bileşikler, ve /veya diğer anti-obezite maddeleri (örneğin, orlistat veya sibutramin) ile tedavi edilir. X Sendromu için, anti-diabetik maddeler, ayrıca eşlik eden komorbiditelerin tedavisi için farmakolojik maddeler ile kombine edilir (örneğin, hipertansiyon için antihipertansifler, hiperlipidemi için hipolipidemik maddeler).

Birinci basamak tedaviler tipik olarak metformin ve sülfonilüreler ile tiazolidindionları içerir. Metformin monoterapisi, özellikle obez ve/veya dislipidemik olan Tip 2 diyabetik hastaları tedavi etmek için ilk basamak tercihidir. Metformine uygun bir yanıtın yokluğunu, çoğu zaman sülfonilüreler, tiyazolidindionlar veya insülin ile kombinasyon halinde metformin ile tedavi takip eder. Sülfonilüre monoterapisi (tüm ilaç jenerasyonları dahil) de aynı zamanda yaygın bir ilk basamak opsiyonudur. Diğer bir birinci basamak terapi seçimi, tiyazolidindionlar olabilir. Oral anti-diyabetik monoterapiye uygun şekilde yanıt vermeyen hastalara bu maddelerin kombinasyonları verilir. Glisemik kontrol sadece oral antidiyabetiklerle sağlanamadığında, insülin tedavisi monoterapi olarak veya oral antidiyabetik ajanlarla birlikte kullanılır. Bu aynı stratejiler, tercihe göre ilave stratejilerle (örneğin, anti-hipertansif) kombinasyon halinde, X Sendromunun tedavisi için kullanılabilir.

Anti-diabetik maddeler arasında, bunlarla sınırlı kalmamak kaydıyla şunlar bulunur:

(a) Pankreas beta hücrelerini uyararak insülin üretimini artıran ve bu nedenle insülin salgılatıcıları olarak görev yapan sülfonilüreler. Sülfonilürelerin ana etki mekanizması beta hücreli plazma zarındaki ATP'ye duyarlı potasyum kanallarını kapatmak, insülin salınımına neden olan bir olaylar zincirini başlatmaktır. Uygun sülfonilüreler örnekleri arasında, bunlarla sınırlı kalmamak kaydıyla klorpropamid, tolazamid, tolbutamid, glibürid, glipizid, glimpirid, ve benzerleri bulunur.

(b) Başka bir insülin sekretagog sınıfı olan meglitinidler, sülfonilürelerinkinden farklı bir etki mekanizmasına sahiptir. Uygun meglitinidler örnekleri arasında, bunlarla sınırlı kalmamak kaydıyla repaglinid bulunur.

5 (c) Glukagon benzeri Peptid- 1 (GLP-1) ve mimetikleri, Glukoz-insülinotrofik peptid (GIP) ve mimetikleri, Exendin ve mimetikleri ve Dipeptil Proteaz İnhibitörleri (DPPIV) gibi insülin sekresyonunu değiştiren maddeler.

10 (d) Karaciğer glukoz üretimini azaltan ve glikoz alımını artıran biguanidler. Uygun örnekler arasında, bunlarla sınırlı kalmamak kaydıyla metformin bulunur.

(e) Tiazolidinedionlar, insülinin hedef organ ve dokulardaki etkilerini artırarak periferik insülin direncini azaltan ilaçlar. Bu ilaçlar, nükleer reseptör, peroksizom proliferatörü
15 ile aktive edilmiş reseptör-gama'ya (PPAR-gama) bağlanır ve aktive eder, bu, spesifik insüline yanıt veren genlerin transkripsiyonunu arttırır. Uygun PPAR- gama agonistleri örnekleri, tiyazolidindionlar olup, bunlar arasında, bunlarla sınırlı kalmamak kaydıyla rosiglitazon, pioglitazon,
20 troglitazon, isaglitazon (MCC-555 olarak bilinen), 2- [2-[(2R)-4-heksil-3,4-dihidro-3-okso-2H-1,4-benzoksazin-2-il]etoksi]-benzen asetik asit, ve benzerleri bulunur. Ayrıca, non-tiyazolidindionlar da, insülin duyarlılaştırıcı ilaçlar gibi hareket eder ve bunlar arasında, bunlarla sınırlı kalmamak
25 kaydıyla GW2570, ve benzerleri bulunur.

(f) Retinoit-X reseptörü (RXR) modülatörleri de, ayrıca insülin duyarlılaştırıcı ilaçlar olup, bunlar arasında, bunlarla sınırlı kalmamak kaydıyla Targretin, 9-cis-retinoik asit, ve benzerleri bulunur.

30 (g) Diğer insülin duyarlılaştırıcı maddeler arasında, bunlarla sınırlı kalmamak kaydıyla INS-1, PTP-1B inhibitörleri, GSK3 inhibitörleri, glikojen fosforilaz a inhibitörleri, fruktoz-1,6-bisfosfataz inhibitörleri, ve benzerleri bulunur.

(h) Alfa-glukosidazı inhibe etmek üzere etki eden alfa-glukosidaz inhibitörleri. Alfa-glukosidaz fruktozu glukozu
35

dönüştürür, bu nedenle bu inhibitörler karbonhidratların sindirimini geciktirir. Sindirilmeyen karbonhidratlar daha sonra bağırsakta parçalanır, böylelikle prandial sonrası glikoz pikini azaltır. Uygun örnekler arasında, bunlarla sınırlı kalmamak kaydıyla, akarboz ve miglitol bulunur.

(i) Normal veya kısa etkili, orta etkili ve uzun etkili insülinler, doğal amino asit sekansındaki ufak farklara sahip insülin molekülleri gibi solunan insülinler ve insülin analogları dahil olmak üzere insülinler. Bu değiştirilmiş insülinler daha hızlı etki başlangıcına ve/veya daha kısa etki süresine sahip olabilir.

(j) İnsülinin küçük molekül mimikleri arasında, bunlarla sınırlı olmamak kaydıyla, L- 783281, TE-17411, ve benzerleri bulunur.

(k) T-1095, T-1095A, florizin ve benzerleri gibi glukozun renal Emilimini inhibe eden Na-glukoz yardımcı taşıyıcı inhibitörleri.

(l) Amiyelin agonistler, bunlar arasında, bunlarla sınırlı kalmamak kaydıyla pramlintid, ve benzerleri bulunur.

(k) AY-279955 ve benzeri gibi glukagon antagonistleri.

Antidiyabetik maddelere ek olarak, terapiler, yağın parçalanmasını ve Emilimini engelleyen anti-obezite maddeleri örneğin orlisteat; veya sibutramin, bir iştah baskılayıcı ve beyinde serotonin, norepinefrin ve dopamin alımı inhibitörü ile

ek tedaviyi içerir. Diğer potansiyel eklenti anti-obezite maddeleri arasında, bunlarla sınırlı kalmamak kaydıyla, adrenerjik mekanizmalar üzerinden etki eden iştah-baskılayıcılar örneğin benzfetamin, fenmetrazin, fentermin, dietilpropiyon, mazindol, sibutramin, fenilpropanolamin veya efedrin;

serotonerjik mekanizmalar üzerinden etki eden iştah-baskılayıcı maddeler örneğin kipazin, fluoksetin, sertralin, fenfluramin veya deksfenfluramin; dopamin mekanizmalar üzerinden etki eden iştah-baskılayıcı maddeler, örneğin, apomorfin; histaminergik mekanizmalar üzerinden etki eden iştah-baskılayıcı maddeler

(örneğin, histamin mimetikler, H3 reseptörü modülatörler);

enerji sarfiyatını arttırıcılar, örneğin beta-3 adrenerjik agonistler ve protein fonksiyonu bağlantı ayırma uyarıcıları; leptin ve leptin mimetikler; nöropeptid Y antagonistleri; melanokortin- 1,3 ve 4 reseptör modölatörleri; kolesistokinin agonistleri; glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) mimetikleri ve analogları (örneğin eksendin); androjenler (örneğin dehidroepiandrosteron ve türevleri örneğin etiyokolandiyon), testosteron, anabolik steroidler (örneğin oksandrolon), ve steroidal hormonlar; galanin reseptör antagonistleri; sitokin maddeleri örneğin siliyer nörotrofik faktör; amilaz inhibitörleri; enterostatin agonistler/mimetikleri; oreksin/hipokretin antagonistleri; urokortin antagonistleri; bombesin agonistleri; protein kinaz A modölatörleri; kortikotropin-salımlayan faktör mimetikleri; kokain- ve amfetamin ile düzenlenmiş transkript mimetikleri; kalsitonin-
15 geni ile ilgili peptid mimetikleri; ve yağ asidi senthaz inhibitörleri bulunur.

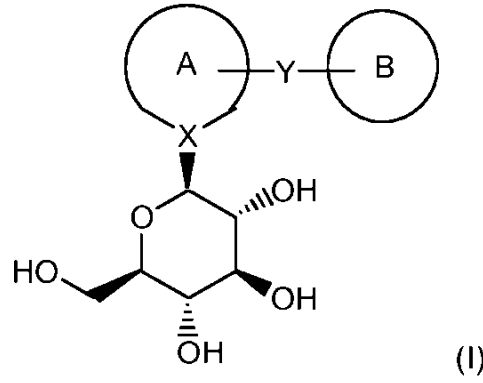
Glukozla ilgili bozukluklar örneğin yüksek glukoz düzeyleri, Tip 2 diabetes mellitus, X Sendromu, ve benzerleri gibi glukozla ilgili bozuklukların etkili bir tedavisini sağlamaya yönelik bir ihtiyaç halen vardır. Tip 2 diabetes mellitusun progresyonu ve/veya gelişmesini yavaşlatan veya önleyen glukozla ilgili bozuklukların etkili bir tedavisini sağlamaya yönelik bir ihtiyaç da halen mevcuttur.

25 MEVCUT BULUŞUN ÖZETİ

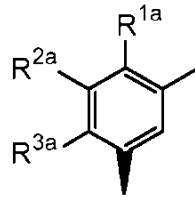
Mevcut buluş, bir glukozla ilgili bozukluğun tedavi edilmesi yönteminde kullanım için metformin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzuna yöneliktir, bahsedilen yöntem, ihtiyaç duyan bir deneğe aşağıdakileri ihtiva eden bir farmasötik bileşimin uygulanmasını içerir:

(a) metformin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu;

(b) bir formül (I) bileşiği

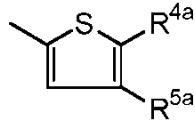


burada A halkası şudur:



5

burada R^{1a} bir halojen atomu, bir düşük alkil grubu veya bir düşük alkoksi grubudur ve R^{2a} ve R^{3a}, hidrojen atomlarıdır; ve B halkası şudur:



10

burada R^{4a}, tercihe göre bir halojen atom, bir siyano grubu, bir düşük alkil grubu, bir halo-düşük alkil grubu, bir düşük alkoksi grubu, bir halo-düşük alkoksi grubu, bir mono- veya di-düşük alkilamino grubu, bir karbamoil grubu, ve bir mono- veya di-düşük alkilkarbamoil grubundan oluşan gruptan seçilen bir ornatık ile ornatılan bir fenil grubudur; veya tercihe göre bir halojen atomu, bir siyano grubu, bir düşük alkil grubu, bir düşük alkoksi grubu, bir karbamoil grubu veya bir mono- veya di-düşük alkilkarbamoil grubu ile ornatılan bir heterosiklil grubudur ve R^{5a} hidrojen atomudur; ve

15

20

Y, -CH₂-'dir;

veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu;

(c) laktoz, mikrokristal selüloz, dikalsiyum fosfat, ve

nişastayı ihtiva eden listeden seçilen ağırlıkça yaklaşık %5 ve yaklaşık %50 arasında seyreltici;

(d) ağırlıkça yaklaşık %1 ve yaklaşık %10 bağlayıcı; ve

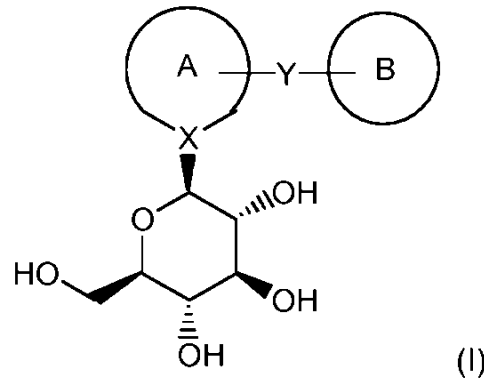
(e) sodyum nişasta glikolat, kroskarmeloz sodyum ve krosprovidonu içeren listeden seçilen ağırlıkça yaklaşık %1 ila yaklaşık %10 arasında dağıtıcı;

burada metformin veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu, yaklaşık 500 mg ila yaklaşık 2000 mg aralığındaki bir miktardadır; ve formül (I) bileşiği, yaklaşık 10 mg ila yaklaşık 300 mg arasındaki bir miktardadır.

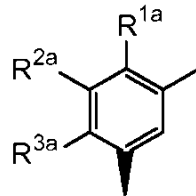
Mevcut buluş, ayrıca bir glukozla ilgili bozukluğun tedavi edilmesi yönteminde kullanım için bir Formül (I) bileşiğine yöneliktir, bahsedilen yöntem, ihtiyaç duyan bir deneğe aşağıdakileri ihtiva eden bir farmasötik bileşimin uygulanmasını içerir:

(a) metformin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu;

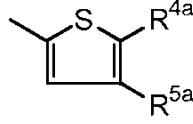
(b) bir formül (I) bileşiği



burada A halkası şudur:



burada R^{1a} bir halojen atomu, bir düşük alkil grubu veya bir düşük alkoksi grubudur ve R^{2a} ve R^{3a}, hidrojen atomlarıdır; ve B halkası şudur:



burada R^{4a}, tercihe göre bir halojen atom, bir siyano grubu, bir düşük alkil grubu, bir halo-düşük alkil grubu, bir düşük alkoksi grubu, bir halo-düşük alkoksi grubu, bir mono- veya di-düşük alkilamino grubu, bir karbamoil grubu, ve bir mono- veya di-düşük alkilkarbamoil grubundan oluşan gruptan seçilen bir ornatık ile ornatılan bir fenil grubudur; veya tercihe göre bir halojen atomu, bir siyano grubu, bir düşük alkil grubu, bir düşük alkoksi grubu, bir karbamoil grubu veya bir mono- veya di-düşük alkilkarbamoil grubu ile ornatılan bir heterosikliklil grubudur ve R^{5a} hidrojen atomudur; ve

Y, -CH₂-'dir;

veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu;

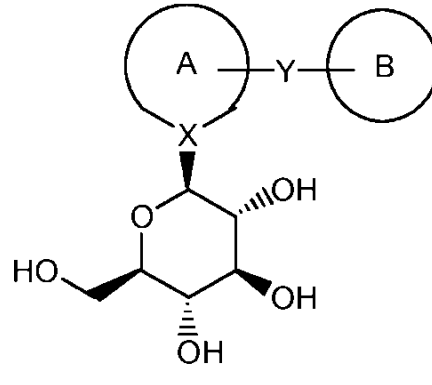
(c) laktoz, mikrokristal selüloz, dikalsiyum fosfat, ve nişastayı ihtiva eden listeden seçilen ağırlıkça yaklaşık %5 ve yaklaşık %50 arasında seyreltici;

(d) ağırlıkça yaklaşık %1 ve yaklaşık %10 bağlayıcı; ve

(e) sodyum nişasta glikolat, kroskarmeloz sodyum ve krospovidonu içeren listeden seçilen ağırlıkça yaklaşık %1 ila yaklaşık %10 arasında dağıtıcı;

burada metformin veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu, yaklaşık 500 mg ila yaklaşık 2000 mg aralığındaki bir miktardadır; ve formül (I) bileşiği, yaklaşık 10 mg ila yaklaşık 300 mg aralığındaki bir miktardadır.

Mevcut açıklama, glukozla ilgili bozuklukların tedavisi ve önlenmesi amaçlı ko-terapi yöntemlerine yönelik olup, bahsedilen yöntemler ihtiyaç duyan bir deneğe (a) metformin veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ve (b) bir Formül (I) bileşiği ihtiva eden terapötik olarak etkili bir miktarda ko-terapinin uygulanmasını içerir



burada Halka A ve Halka B, aşağıdakilerden biridir:

(1) A Halkası, tercihe göre ornatılmış bir doymamış monosiklik heterosiklik halkası, ve B Halkası, tercihe göre ornatılmış bir doymamış monosiklik heterosiklik halkası, tercihe göre ornatılmış bir doymamış kaynaştırılmış heterobisiklik halkası veya tercihe göre ornatılmış bir benzen halkasıdır; veya

(2) A Halkası, tercihe göre ornatılan bir benzen halkası, ve B halkası, tercihe göre ornatılan bir doymamış monosiklik heterosiklik halkası veya tercihe göre ornatılan bir doymamış kaynaştırılmış heterobisiklik halkasıdır, burada Y, kaynaşık heterobisiklik halkanın heterosiklik halkasına bağlanır; veya

(3) A Halkası, tercihe göre ornatılan bir doymamış kaynaştırılmış heterobisiklik halkasıdır, burada şeker parçası X-(şeker) ve -Y-(B Halkası) parçası, ikisi de kaynaştırılmış heterobisiklik halkasının aynı heterosiklik halkası üzerindedir, ve B halkası, tercihe göre ornatılan bir doymamış monosiklik heterosiklik halkası, tercihe göre ornatılan bir doymamış kaynaştırılmış heterobisiklik halkası veya tercihe göre ornatılan bir benzen halkasıdır;

X, bir karbon atomu veya bir nitrojen atomudur; ve

Y, $-(CH_2)_n-$ 'dir (burada n 1 veya 2'dir);

veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, veya bir ön ilacı.

Mevcut açıklama ayrıca glukoz ile ilgili bozuklukların tedavisi ve önlenmesi için ortak tedavi yöntemlerine yönelik olup, bahsedilen yöntemler, ihtiyaç duyan bir deneğe (a) gliburid ve

(b) bir Formül (I) bileşiği veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzunu ihtiva eden terapötik olarak etkili bir miktardaki ko-terapinin uygulanmasını içerir.

Mevcut buluş ayrıca glukoz ile ilgili bozuklukların tedavisinde ve önlenmesinde kullanım için, (a) bir Formül (I) bileşiği veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu ile kombinasyon halinde (b) metformin veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ve (c) bir sülfonilüre (tercihen gliburid) veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzuna yöneliktir.

Mevcut açıklama ayrıca glukoz ile ilgili bozuklukların tedavisi ve önlenmesi için ortak tedavi yöntemlerine yönelik olup, bahsedilen yöntemler, ihtiyaç duyan bir deneğe (a) metformin veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ve (b) bir formül (I) bileşiği veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu ve (c) bir sülfonilüre (tercihen gliburid) veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzunu ihtiva eden terapötik olarak etkili bir miktardaki ko-terapinin uygulanmasını içerir.

Mevcut buluş ayrıca, aşağıdakileri içeren bir farmasötik bileşime yöneliktir: (a) metformin veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, (b) bir formül (I) bileşiği veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu ve (c) farmasötik olarak kabul edilebilir bir yardımcı madde. Mevcut buluşun bir örneği, aşağıdakileri karıştırılarak yapılan bir farmasötik bileşimdir:

(a) metformin veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, (b) bir formül (I) bileşiği veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu ve (c) farmasötik olarak kabul edilebilir bir yardımcı madde. Mevcut buluşun örneği, aşağıdakilerin karıştırılmasını içeren bir farmasötik bileşim yapmak için bir prosestir: (a) metformin veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, (b) bir Formül (I) bileşiği veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu ve (c) farmasötik olarak kabul edilebilir bir yardımcı madde.

Mevcut beyan ayrıca aşağıdakileri içeren bir farmasötik bileşime yöneliktir: (a) bir sülfonilüre (tercihen gliburid) veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, (b) bir Formül (I)

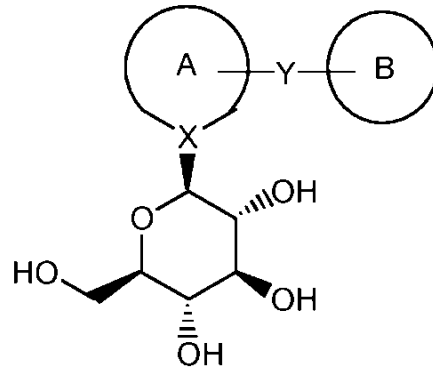
bileşiği veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu ve (c) farmasötik olarak kabul edilebilir bir yardımcı madde. Mevcut beyanın bir örneği, aşağıdakileri karıştırarak yapılan bir farmasötik bileşimdir: (a) bir sülfonilüre (tercihen gliburid) veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, (b) bir Formül (I) bileşiği veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir yardımcı madde. Mevcut beyanın bir örneği, aşağıdakilerin karıştırılmasını içeren bir farmasötik bileşim yapmak için bir procestir: (a) bir sülfonilüre (tercihen gliburid) veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, (b) bir formül (I) bileşiği veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu ve (c) farmasötik olarak kabul edilebilir bir yardımcı madde.

Mevcut buluş ayrıca, aşağıdakileri içeren bir farmasötik bileşime yöneliktir: (a) metformin veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, (b) bir Formül (I) bileşiği veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu, (c) bir sülfonilüre veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu, ve (d) farmasötik olarak kabul edilebilir bir yardımcı madde. Mevcut buluşun bir örneği, aşağıdakileri karıştırarak yapılan bir farmasötik bileşimdir: (a) metformin veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, (b) bir Formül (I) bileşiği veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu, (c) bir sülfonilüre veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu, ve (d) farmasötik olarak kabul edilebilir bir yardımcı madde. Mevcut buluşun örneği, aşağıdakilerin karıştırılmasını içeren bir farmasötik bileşim yapmak için bir procestir: (a) metformin veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, (b) bir Formül (I) bileşiği veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu, (c) bir sülfonilüre veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu, ve (d) farmasötik olarak kabul edilebilir bir yardımcı madde.

BULUŞUN DETAYLI AÇIKLAMASI

Mevcut açıklama glukozla ilgili bozuklukların tedavisi ve önlenmesi amaçlı yöntemlere yönelik olup, ihtiyaç duyan bir

deneğe (a) metmorfin veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ve (b) bir formül (I) bileşiği ihtiva eden terapötik olarak etkili bir miktarda ko-terapinin uygulanmasını içerir



(I)

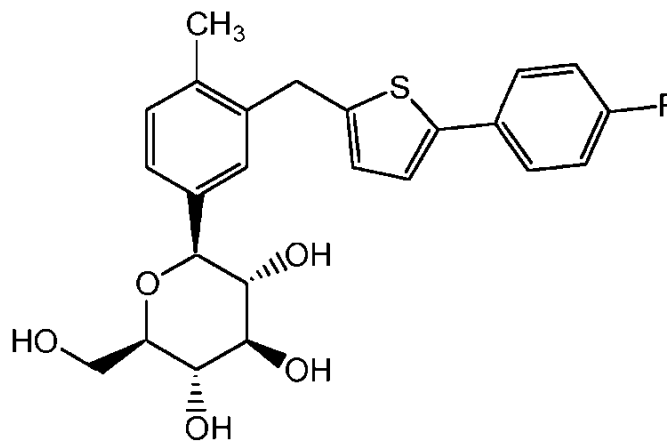
5 burada Halka A, Halka B, X ve Y, burada tanımlandığı gibidir; veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzudur.

Formül (I) bileşikleri, örneğin SGLT2 gibi, sodyuma bağımlı glikoz taşıyıcıya karşı inhibe edici bir aktivite sergiler.

Formül (I) bileşikleri bağırsakta ve memeli türlerinin

10 böbreğinde bulunan, sodyum bağımlı glukoz taşıyıcıya karşı inhibitör bir aktivite sergiler ve ayrıca bir kan glukozu düşürücü etki sergiler. Formül (I) bileşikleri, 20 Ekim 2005 tarihinde yayınlanan Nomura, S. ve diğerleri, ABD Patent Yayını, ABD 2005/0233988 A1'de açıklanan proses uyarınca hazırlanabilir.

15 Bir uygulamada, mevcut buluş, metformin veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu veya (b) bir Formül (I-X) bileşiğine,



(I-X)

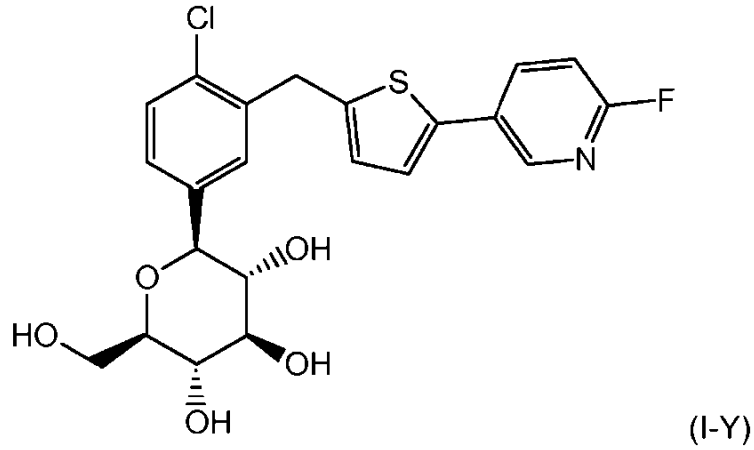
veya glukozla ilgili bozuklukların tedavisi ve önlenmesi amaçlı yöntemlerde kullanım için farmasötik olarak kabul edilebilir

20 tuzuna yönelik olup, bahsedilen yöntem ihtiyaç duyan bir deneğe (a) metformin veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu

ve (b) bir Formül (1-X) bileşiğini ihtiva eden terapötik olarak etkili bir miktarda ko-terapinin uygulanmasını içerir. Tercih edilen belirli uygulamalarda, Formül (1-X) bileşiği, WO 2008/069327'de tarif edilen şekilde hemihidrat Formül (1-X)

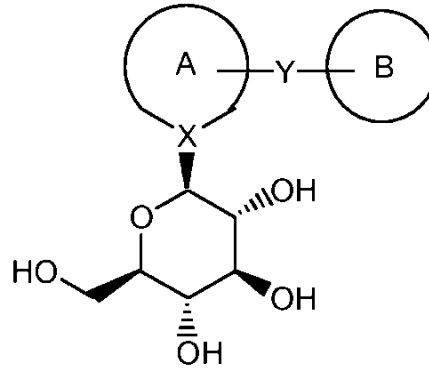
5 bileşiğinin kristal formudur.

Bir başka uygulamada, mevcut buluş, metformin veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu veya (b) bir Formül (1-Y) bileşiğine,



10 veya glukozla ilgili bozuklukların tedavisi ve önlenmesi amaçlı yöntemlerde kullanım için farmasötik olarak kabul edilebilir tuzuna yönelik olup, ihtiyaç duyan bir deneğe (a) metformin veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ve (b) bir Formül (1-Y) bileşiği ihtiva eden terapötik olarak etkili bir miktarda
15 ko-terapinin uygulanmasını içerir.

Mevcut açıklama ayrıca glukozla ilgili bozuklukların tedavisi ve önlenmesi amaçlı yöntemlere yönelik olup, ihtiyaç duyan bir deneğe (a) bir sülfonilüre (tercihen gliburid) veya farmasötik
20 olarak kabul edilebilir bir tuzu, ve (b) bir formül (I) bileşiği ihtiva eden terapötik olarak etkili bir miktarda ko-terapinin uygulanmasını içerir



burada Halka A, Halka B, X ve Y, burada tanımlandığı gibidir; veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzudur. Başka bir görünümde, mevcut açıklama, glukozla ilgili bozuklukların tedavisi ve önlenmesi amaçlı yöntemlere yönelik olup, ihtiyaç duyan bir deneğe (a) bir sülfonilüre (tercihen gliburid) veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, ve (b) bir Formül (1-X) bileşiği veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzunu ihtiva eden terapötik olarak etkili bir miktarda ko-terapinin uygulanmasını içerir. Başka bir görünümde, mevcut açıklama, glukozla ilgili bozuklukların tedavisi ve önlenmesi amaçlı yöntemlere yönelik olup, ihtiyaç duyan bir deneğe (a) bir sülfonilüre (tercihen gliburid) veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, ve (b) bir Formül (1-Y) bileşiği veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzunu ihtiva eden terapötik olarak etkili bir miktarda ko-terapinin uygulanmasını içerir. Metformin ve daha özel olarak metformin hidroklorür, (GLUCOPHAGE, RIOMET, FORTAMET, GLUMETZA, OBIMET, DIANBEN, DIABEX, DIAFORMIN, ve diğer ticari adlarla da bilinen) biguanid sınıfının oral bir anti-diyabetik ilacıdır. Metformin, özellikle fazla kilolu ve obez kişilerde Tip 2 diabetes mellitis için bir birinci basamak terapidir. Amerika Birleşik Devletleri'nde ve bazı diğer ülkelerde, metforminin normal başlangıç dozu (örneğin, metformin hidroklorür tabletleri gibi) günde iki kez 500 mg veya günde bir kez 850 mg, yemeklerle birlikte olarak uygulanır. Günlük dozaj, haftada 500 mg veya her 2 haftada bir 850 mg'lik artışlarla, bölünmüş dozlarda verilen günde toplam 2000 mg'ye kadar artırılabilir. Hastalara ayrıca günde iki kez

500 mg ila 2 hafta sonra günde iki kez 850 mg titre edilebilir. İlave glisemik kontrol gerektiren hastalar için, metformin günlük maksimum 2550 mg dozunda verilebilir. 2000 mg üzerindeki dozlar, öğünlerle birlikte günde üç kez verildiğinde daha iyi tolere edilebilir. Tercihen, metformin veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu, metformin hidroklorürdür.

Glibürid (glibenklamid olarak da bilinir ve ayrıca DIABETA, GLYNASE PRESTAB, MICRONASE ve diğer ticari isimleriyle bilinir) sülfonilüre sınıfının oral bir anti-diyabetiğidir. Gliburid, Tip II diabetes mellitusun tedavisi için kullanılır ve pankreatik beta hücrelerindeki ATP-duyarlı potasyum kanalları inhibe ederek çalışır. Bu inhibisyon, voltaja bağlı kalsiyum kanallarının açılmasına neden olan hücre zarı depolarizasyonuna neden olur, bu da beta hücresindeki hücre içi kalsiyumun artmasına neden olur ve bu da insülin salınımını uyarır. Gliburid için başlangıç dozu tipik olarak 2,5 mg ila 5 mg (1,5 gm ila 3 mg, mikronize glibürid olarak uygulanırsa) olup, günlük yemeklerle birlikte alınır. Gerekli gibi, glibürid dozaajları, günde 20 mg'a (veya mikronize glibürid olarak uygulanırsa günde 12 mg'a kadar) kademeli olarak (haftada 2,5 mg veya daha azlık adımlarla) arttırılabilir. Glibürid, metformin ile kombinasyon halinde de uygulanabilir ve GLUCOVANCE ve GLIBOMET ticari isimleri altında metformin ile kombinasyon halinde mevcuttur.

Mevcut buluş ayrıca glukozla ilgili bozuklukların tedavisi ve önlenmesi amaçlı yöntemlerde kullanım için, (a) metformin veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu veya (b) bir formül (I) bileşiği veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu veya (c) bir sülfonilüre veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzuna yönelik olup, ihtiyaç duyan bir deneğe (a) metformin veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ve (b) bir formül (I) bileşiği veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu, ve (c) bir sülfonilüre veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzunu ihtiva eden terapötik olarak etkili bir miktarda ko-terapinin uygulanmasını içerir.

Bir uygulamada, mevcut buluş, glukozla ilgili bozuklukların

tedavisi ve önlenmesi amaçlı yöntemlerde kullanım için, (a) metformin veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu veya (b) bir formül (I-X) bileşiği veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu veya (c) bir sülfonilüre veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzuna yönelik olup, ihtiyaç duyan bir deneğe (a) metformin veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ve (b) bir formül (I-X) bileşiği veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu, ve (c) bir sülfonilüre veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzunu ihtiva eden terapötik olarak etkili bir miktarda ko-terapinin uygulanmasını içerir.

Bir başka uygulamada, mevcut buluş, glukozla ilgili bozuklukların tedavisi ve önlenmesi amaçlı yöntemlerde kullanım için, (a) metformin veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu veya (b) bir formül (I-Y) bileşiği veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu veya (c) bir sülfonilüre veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzuna yönelik olup, ihtiyaç duyan bir deneğe (a) metformin veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ve (b) bir formül (I-Y) bileşiği veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu, ve (c) bir sülfonilüre veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzunu ihtiva eden terapötik olarak etkili bir miktarda ko-terapinin uygulanmasını içerir.

Mevcut buluş ayrıca glukozla ilgili bozuklukların tedavisi ve önlenmesi amaçlı yöntemlerde kullanım için, (a) metformin veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu veya (b) bir formül (I) bileşiği veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu veya (c) glibüride yönelik olup, ihtiyaç duyan bir deneğe (a) metformin veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ve (b) bir formül (I) bileşiği veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu, ve (c) glibüridi ihtiva eden terapötik olarak etkili bir miktarda ko-terapinin uygulanmasını içerir.

Başka bir uygulamada, mevcut buluş, glukozla ilgili bozuklukların tedavisi ve önlenmesi amaçlı yöntemlerde kullanım için, (a) metformin veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu veya (b) bir formül (I-X) bileşiği veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu veya (c) glibüride yönelik olup, ihtiyaç

duyan bir deneğe (a) metformin veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ve (b) bir formül (1-X) bileşiği veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu, ve (c) glibüridi ihtiva eden terapötik olarak etkili bir miktarda ko-terapinin uygulanmasını içerir.

Başka bir uygulamada, mevcut buluş, glukozla ilgili bozuklukların tedavisi ve önlenmesi amaçlı yöntemlerde kullanım için, (a) metformin veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu veya (b) bir formül (1-Y) bileşiği veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu veya (c) glibüride yönelik olup, ihtiyaç duyan bir deneğe (a) metformin veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ve (b) bir formül (1-Y) bileşiği veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu, ve (c) glibüridi ihtiva eden terapötik olarak etkili bir miktarda ko-terapinin uygulanmasını içerir.

Pankreas beta hücrelerini uyararak insülin üretimini artıran ve bu nedenle insülin salgılatıcıları olarak görev yapan sülfonilüreler bir farmasötik bileşik sınıfıdır. Sülfonilürelerin ana etki mekanizması beta hücreli plazma zarındaki ATP'ye duyarlı potasyum kanallarını kapatmak, insülin salınımına neden olan bir olaylar zincirini başlatmaktır. Uygun sülfonilüreler örnekleri arasında, bunlarla sınırlı kalmamak kaydıyla klorpropamit, tolazamit, tolbutamit, glibürid, glipizid, glimpirid, ve benzerleri bulunur. Teknikte uzman bir kişi, örneğin, PDR'ye (Physician's Desk Reference) ve/veya farmasötik madde ile birlikte verilen FDA gerekli ilaç literatürüne başvurarak sülfonilürelerin uygulanması için dozajları ve rejimleri kolayca belirleyebilir. Örneğin, klorpropamit (DIABINESE®) için temsili bir dozaj, 100- 250 mg'dir QD; tolazamit (TOLINASE®) için, QD veya günde iki defa 250 mg'dir; tolbutamit (ORINASE®) için, günde iki defa veya TID 1000 mg; glimpirid (AMARYL®) için, QD 2 mg'dir; glipizid (GLUCOTROL®) için, QD veya günde iki defa 5-10 mg'dir; ve glibürid (DIABETA®, MICRONASE®) için, QD veya günde iki defa 2,5-5 mg'dir.

Mevcut buluşun bir uygulamasında, sülfonilüre klorpropamit, tolazamit ve tolbutamitten oluşan gruptan seçilir; burada sülfonilüre yaklaşık 100 mg ila yaklaşık 3000 mg arasında bir miktar aralığında veya buradaki herhangi bir miktar veya 5 aralıkta, tercihen yaklaşık 100 mg ila yaklaşık 1000 mg arasında aralığındaki bir miktarda, veya buradaki herhangi bir miktar veya aralıkta mevcuttur (verilmiştir). Mevcut buluşun bir başka uygulamasında, sülfonilüre, glibürid, glipizid ve glimpiridden oluşan gruptan seçilir; ve yaklaşık 0,1 mg ila yaklaşık 50 mg 10 aralığındaki bir miktarda, veya buradaki herhangi bir miktar veya aralıkta, tercihen yaklaşık 1,0 mg ila yaklaşık 50 mg aralığındaki bir miktarda, daha tercihen yaklaşık 2,0 mg ila yaklaşık 25 mg aralığındaki bir miktarda, veya buradaki herhangi bir miktar veya aralıkta mevcuttur.

15 Mevcut buluşun bir başka uygulamasında, sülfonilüre, glibüriddir; burada glibürid, günlük yaklaşık 1,0 mg ila yaklaşık 20 mg aralığındaki bir miktarda, veya buradaki herhangi bir miktar veya aralıkta; tercihen günlük yaklaşık 2,5 mg ila yaklaşık 20 mg aralığındaki bir miktarda veya buradaki herhangi 20 bir miktar veya aralıkta, daha tercihen günlük yaklaşık 2,5 mg ila yaklaşık 10 mg aralığındaki bir miktarda veya buradaki herhangi bir miktar veya aralıkta, daha tercihen günlük yaklaşık 2,5 mg ila yaklaşık 5 mg aralığındaki bir miktarda veya buradaki herhangi bir miktar veya aralıkta mevcuttur (verilir).

25 Mevcut buluş ayrıca, aşağıdakileri içeren bir farmasötik bileşime yöneliktir: (a) metformin veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu; ve (b) bir formül (I) bileşiği veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzunu ihtiva eden terapötik olarak etkili bir miktarda ko-terapi. Mevcut buluş ayrıca, 30 aşağıdakileri içeren bir farmasötik bileşime yöneliktir: (a) glibürid; ve (b) bir Formül (I) bileşiği veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzunu ihtiva eden terapötik olarak etkili bir miktarda ko-terapi.

Mevcut buluş ayrıca, aşağıdakileri içeren bir farmasötik 35 bileşime yöneliktir: (a) metformin veya farmasötik olarak kabul

edilebilir bir tuzu; (b) bir Formül (I) bileşiği veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu, ve (c) bir sülfonilüre veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzunu ihtiva eden terapötik olarak etkili bir miktarda ko-terapi.

5 Bir uygulamada, mevcut buluş, (a) metformin veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ve (b) bir Formül (1-X) bileşiği veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzunu içeren bir farmasötik bileşime yöneliktir. Bir başka uygulamada, mevcut buluş, (a) metformin veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir
10 tuzu ve (b) bir Formül (1-Y) bileşiği veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzunu içeren bir farmasötik bileşime yöneliktir. Mevcut buluşun bir başka uygulamasında, farmasötik bileşim, bir çabuk salımlı dozaj formudur. Mevcut buluşun bir başka uygulamasında, farmasötik bileşim, bir uzatılmış salımlı
15 dozaj formudur, burada dozaj formu bir veya daha fazla etken maddeyi yaklaşık 8 ila yaklaşık 24 saat aralığında, veya buradaki herhangi bir miktar veya aralıktaki bir zaman periyodu boyunca salımlar.

Bir uygulamada, mevcut buluş, (a) glibürid ve (b) bir Formül (1-
20 X) bileşiği veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzunu içeren bir farmasötik bileşime yöneliktir. Bir başka uygulamada, mevcut buluş, (a) glibürid ve (b) bir Formül (1-Y) bileşiği veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzunu içeren bir farmasötik bileşime yöneliktir. Mevcut buluşun bir başka uygulamasında,
25 bahsedilen farmasötik bileşim, bir çabuk salımlı dozaj formudur. Mevcut buluşun bir başka uygulamasında, farmasötik bileşim, bir uzatılmış salımlı dozaj formudur, burada dozaj formu bir veya daha fazla etken maddeyi yaklaşık 8 ila yaklaşık 24 saat aralığında, veya buradaki herhangi bir miktar veya aralıktaki
30 bir zaman periyodu boyunca salımlar.

Bir uygulamada, mevcut buluş, (a) metformin veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, (b) bir Formül (1-X) bileşiği veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu, ve (c) bir sülfonilüre veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzunu
35 içeren bir farmasötik bileşime yöneliktir. Bir başka uygulamada,

mevcut buluş, (a) metformin veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, (b) bir Formül (I-Y) bileşiği veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu, ve (c) bir sülfonilüre veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu içeren bir

5 farmasötik bileşime yöneliktir. Mevcut buluşun bir başka uygulamasında, farmasötik bileşim, bir çabuk salımlı dozaj formudur. Mevcut buluşun bir başka uygulamasında, farmasötik bileşim, bir uzatılmış salım dozaj formudur, burada dozaj formu, bir veya daha fazla etken maddeyi yaklaşık 8 ila yaklaşık 24

10 saat arasında veya buradaki herhangi bir miktar veya aralıktaki bir zaman periyodu boyunca, tercihen yaklaşık 8 saat ila yaklaşık 12 saat arasında veya buradaki herhangi bir miktar veya aralıktaki bir zaman periyodu boyunca salımlar.

Bir uygulamada, mevcut buluş, metformin veya farmasötik olarak

15 kabul edilebilir tuzunun, metformin hidroklorür olduğu bir farmasötik bileşime yöneliktir. Bir görünümde, mevcut açıklama, bir farmasötik bileşime yönelik olup, burada metformin hidroklorür, yaklaşık 100 mg ila yaklaşık 2000 mg aralığında, tercihen yaklaşık 250 mg ila yaklaşık 2000 mg arasında, tercihen

20 yaklaşık 250 mg ila yaklaşık 1000 mg arasında, veya buradaki herhangi bir miktar veya aralıktaki bir dozaj miktarında mevcuttur. Bir başka uygulamada, mevcut buluş, bir farmasötik bileşime yönelik olup, burada metformin hidroklorür 500 mg, 750 mg, 850 mg, 1000 mg, 1700 mg ve 2000 mg'den oluşan gruptan

25 seçilen bir dozaj miktarında mevcuttur.

Bir uygulamada, mevcut buluş, bir farmasötik bileşime yönelik olup, burada glibürid, yaklaşık 1,0 mg ila yaklaşık 20,0 mg arasında, tercihen yaklaşık 2,5 mg ila yaklaşık 20,0 mg arasında, daha tercihen yaklaşık 2,5 mg ila yaklaşık 10,0 mg arasında,

30 veya buradaki herhangi bir miktar veya aralıktaki bir dozaj miktar aralığında mevcuttur. Bir başka uygulamada, mevcut buluş, bir farmasötik bileşime yönelik olup, burada glibürid, 1,0, 1,5, 2,5, 5,0, 7,5, 10, 12,5, 15 ve 20 mg'dan oluşan gruptan seçilen bir dozaj miktarında mevcuttur.

35 Bir uygulamada, mevcut buluş formül (I) bileşiği veya farmasötik

olarak kabul edilebilir tuzunun bir Formül (1-X) bileşiği veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu; ve bir Formül (1-Y) bileşiği veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzundan oluşan gruptan seçildiği bir farmasötik bileşime yöneliktir. Bir başka uygulamada, mevcut buluş, bir farmasötik bileşime yönelik olup, burada formül (I)'in bileşiği veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu, Formül (1-X) bileşiği veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzudur.

Bir görünümde, mevcut açıklama bir farmasötik bileşime yönelik olup, burada Formül (1-X) bileşiği veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu, yaklaşık 1 mg ile yaklaşık 500 mg arasında, tercihen yaklaşık 1 mg ile yaklaşık 300 mg arasında, tercihen yaklaşık 25 mg ile yaklaşık 300 mg arasında, veya buradaki herhangi bir miktar veya aralıktaki bir dozaj miktarı aralığındadır. Bir başka uygulamada, mevcut buluş, bir farmasötik bileşime yönelik olup, burada formül (1-X) bileşiği veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu, yaklaşık 25 mg ile yaklaşık 300 mg arasında, tercihen 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg ve 300 mg'den oluşan gruptan seçilen bir dozaj miktar aralığında bulunur.

Bir görünümde, mevcut buluş, bir farmasötik bileşime yönelik olup, burada formül (1-Y) bileşiği veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu, 1 mg yaklaşık 500 mg arasında, tercihen yaklaşık 1 mg ile yaklaşık 100 mg arasında veya yaklaşık 1 mg ile yaklaşık 50 mg arasında veya buradaki herhangi bir miktar veya aralıktaki bir dozaj miktar aralığında bulunur. Bir başka uygulamada, mevcut buluş, bir farmasötik bileşime yönelik olup, burada formül (1-Y) bileşiği veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu 10 mg, 25 mg, 50 mg ve 100 mg'den oluşan gruptan seçilen bir dozaj aralığında bulunur.

Yine bir başka uygulamada, mevcut buluş aşağıdakileri içeren bir bir farmasötik bileşime yöneliktir:

(a) metformin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu;

(b) bir Formül (1-X) bileşiği veya farmasötik olarak kabul

edilebilir tuzu; ve bir Formül (1-Y) bileşiği veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzundan oluşan gruptan seçilen bir formül (I) bileşiği veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu;

- 5 burada metformin veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu, yaklaşık 500 mg ila yaklaşık 2000 mg arasında, tercihen yaklaşık 500 mg ila yaklaşık 1000 mg aralığındaki bir miktarda, veya buradaki herhangi bir miktar veya aralıkta mevcuttur; ve burada formül (I)'in bileşiği veya farmasötik olarak kabul
10 edilebilir tuzu, yaklaşık 10 mg ila yaklaşık 300 mg aralığındaki bir miktarda, veya buradaki herhangi bir miktar veya aralıkta mevcuttur.

Yine bir başka uygulamada, mevcut buluş aşağıdakileri içeren bir bir farmasötik bileşime yöneliktir:

- 15 (a) glibürid; burada glibürid, yaklaşık 1,0 mg ila yaklaşık 20 mg aralığında, tercihen yaklaşık 2,5 mg ila yaklaşık 20 mg arasında, veya buradaki herhangi bir miktar veya aralıktaki bir miktarda mevcuttur; ve
(b) bir formül (I) bileşiği veya farmasötik olarak kabul
20 edilebilir tuzu (burada formül (I)'in bileşiği veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu, tercihen bir Formül (1-X) bileşiği veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu; ve bir Formül (1-Y) bileşiği veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzundan oluşan gruptan seçilir); burada formül (I)'in bileşiği veya
25 farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu, yaklaşık 10 mg ila yaklaşık 300 mg aralığındaki bir miktarda, veya buradaki herhangi bir miktar veya aralıkta mevcuttur.

- Mevcut buluşun bir uygulamasında, formül (I)'in bileşiği, bir Formül (1-X) bileşiğidir ve farmasötik bileşimde yaklaşık 50 mg
30 ila yaklaşık 300 mg aralığında, veya buradaki herhangi bir miktar veya aralıktaki bir miktarda mevcuttur. Mevcut buluşun bir başka uygulamasında, Formül (I) bileşiği, bir Formül (1-Y) bileşiğidir ve farmasötik bileşimde yaklaşık 10 mg ila yaklaşık 100 mg aralığında, veya buradaki herhangi bir miktar veya aralıkta,
35 daha tercihen yaklaşık 10 mg ila yaklaşık 50 mg aralığındaki bir

miktarda veya bunların herhangi bir aralığındaki bir miktarda mevcuttur.

Yine bir başka uygulamada, mevcut buluş aşağıdakileri içeren bir bir farmasötik bileşime yöneliktir:

- 5 (a) metformin veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu; burada metformin veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu, yaklaşık 500 mg ila yaklaşık 2000 mg arasında, tercihen yaklaşık 500 mg veya yaklaşık 1000 mg aralığındaki bir miktarda, veya buradaki herhangi bir miktar veya aralıkta mevcuttur;
- 10 (b) bir formül (I) bileşiği veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu (burada Formül (I) bileşiği, tercihen bir Formül (I-X) bileşiği veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu; ve bir Formül (I-Y) bileşiği veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzundan oluşan gruptan seçilir); burada Formül (I)
- 15 bileşiği veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu, yaklaşık 10 mg ila yaklaşık 300 mg aralığındaki bir miktarda, veya buradaki herhangi bir miktar veya aralıkta mevcuttur; ve
- (c) glibürid; burada glibürid, yaklaşık 1,0 mg ila yaklaşık 20 mg aralığında, tercihen yaklaşık 2,5 mg ila yaklaşık 20 mg
- 20 arasında, veya buradaki herhangi bir miktar veya aralıktaki bir miktarda mevcuttur.

Bir uygulamada, mevcut buluş, bir farmasötik bileşime yönelik olup, şunları içerir: (a) metformin hidroklorür; (b) bir Formül (I-X) bileşiği veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu; ve

25 bir Formül (I-Y) bileşiği veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzundan oluşan gruptan seçilen bir formül (I) bileşiği veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu; ve bir veya daha fazla farmasötik olarak kabul edilebilir eksipiyan. Farmasötik olarak kabul edilebilir eksipiyanlar, bunlarla

30 sınırlı kalmamak kaydıyla, parçalayıcılar, bağlayıcılar, seyrelticiler, kayganlaştırıcılar, dengeleyiciler, antioksidanlar, sürfaktanlar, renklendiriciler, plastikleştiriciler, kaplamalar ve benzerlerini içerir. Daha özel olarak, uygun farmasötik eksipiyanlar, aşağıdakilerin bir

35 veya daha fazlasını içerir: (i) seyrelticiler örneğin laktoz,

mikrokristal selüloz, dikalsiyum fosfat, nişasta ve benzerleri; (ii) bağlayıcılar örneğin polivinilpirrolidon (örneğin POVIDONE), metilselüloz, hidroksipropil selüloz, hidroksipropil metilselüloz (örneğin METHOCEL™ E-5), ve benzerleri; (iii) 5 parçalayıcılar örneğin sodyum nişasta glikolat, kroskarmeloz sodyum, krospovidon ve benzerleri; (iv) ıslatıcı maddeler örneğin sürfaktanlar, örneğin sodyum lauril stearat, polisorbitat 20, ve benzerleri; (v) kayganlaştırıcılar örneğin magnezyum stearat, sodyum stearil fumarat, talk, ve benzerleri; (vi) akış 10 promotörler veya yapışmayı önleyici maddeler örneğin koloidal silikon dioksit, talk ve benzerleri; ve farmasötik bileşimlerin hazırlanmasında yararlı olduğu bilinen diğer eksipiyanlar. İlave uygun farmasötik yardımcı maddeler ve bunların özellikleri metinlerde örneğin Handbook of Pharmaceutical Excipients, 15 Editör: R.C. Rowe, P.J. Sheskey & P.J. Weller, Dördüncü baskı (İngiltere Kraliyet Eczacılık Cemiyeti Anabilim Dalı Pharmaceutical Press tarafından yayınlanmıştır) yayınında bulunabilir. Bir başka uygulamada, mevcut buluş, bir farmasötik bileşime yönelik olup, yukarıda tarif edilen şekilde, ayrıca bir 20 sülfonilüre veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzunu içerir.

Mevcut buluşun farmasötik bileşimlerinde kullanmak için dolgu maddeleri veya seyrelticiler, tipik olarak farmasötiklerin formülasyonunda kullanılan dolgu maddeleri veya seyrelticileri 25 kapsar. Mevcut buluşa uygun kullanım için dolgu maddeleri veya seyrelticiler arasında, bunlarla sınırlı kalmamak kaydıyla, şekerler örneğin laktoz, dekstroz, glukoz, sükroz, selüloz, nişastalar ve karbohidrat türevleri, polisakkaritler (dekstratlar ve maltodekstrindahil olmak üzere), poliols 30 (mannitol, ksilitol, ve sorbitol dahil), siklodekstrinler, kalsiyum karbonatlar, magnezyum karbonatlar, mikrokristal selüloz, bunların kombinasyonları ve benzerleri bulunur.

Mevcut buluşun farmasötik bileşimlerinde kullanmak için bağlayıcılar, yaygın olarak farmasötiklerin formülasyonunda 35 kullanılan bağlayıcıları kapsar. Mevcut buluşa uygun kullanım

- için bağlayıcı örnekleri arasında, bunlarla sınırlı kalmamak kaydıyla selüloz türevleri (hidroksipropil selüloz, hidroksipropil metilselüloz, metilselüloz, ve sodyum karboksimetil selüloz dahil), glikol, sükroz, dekstroz, mısır şurubu, polisakkaritler (akasya, kitre, guar, aljinatlar ve nişasta dahil), mısır nişastası, prejelatinize nişasta, modifiye edilmiş mısır nişastası, jelatin, polivinilpirrolidon, polietilen, polietilen glikol, bunların kombinasyonları ve benzerleri bulunur.
- 10 Mevcut buluşun farmasötik bileşimlerinde kullanmak için dağıtıcılar, yaygın olarak farmasötiklerin formülasyonunda kullanılan dağıtıcıları kapsar. Mevcut buluşa uygun kullanım için örnek parçalayıcılar arasında, bunlarla sınırlı kalmamak kaydıyla nişastalar ve çapraz bağlantılı nişastalar, selülozlar
- 15 ve polimerler, bunların kombinasyonları ve benzerleri bulunur. Temsili parçalayıcılar arasında mikrokristal selüloz, kroskarmeloz sodyum, alginik asit, sodyum aljinat, krosprovidon, selüloz, agar ve ilgili sakızlar, sodyum nişasta glikolat, mısır nişastası, patates nişastası, sodyum nişasta glikolat, Veegum
- 20 HV, metilselüloz, agar, bentonit, sodyum karboksimetilselüloz, kalsiyum karboksimetilselüloz, karboksimetilselüloz, alginik asit, guar sakızı bunların kombinasyonları ve benzerleri bulunur.
- Mevcut buluşun farmasötik bileşimlerinde kullanım için
- 25 kayganlaştırıcılar, kaydırıcılar veya yapışmayı önleyici maddeler arasında, farmasötiklerin formülasyonunda yaygın olarak kullanılan kayganlaştırıcılar, kaydırıcılar ve yapışmayı önleyici maddeler bulunur. Mevcut buluşa uygun kullanım için örnekler arasında, bunlarla sınırlı kalmamak kaydıyla magnezyum
- 30 karbonat, magnezyum laurilsülfat, kalsiyum silikat, talk, füme silikon dioksit, bunların kombinasyonları ve benzerleri bulunur. Diğer yararlı kayganlaştırıcılar arasında, bunlarla sınırlı kalmamak kaydıyla magnezyum stearat, kalsiyum stearat, stearik asit, sodyum stearil fumarat, polietilen glikol, sodyum lauril
- 35 sülfat, magnezyum lauril sülfat, sodyum benzoat, koloidal

silikon dioksit, magnezyum oksit, magnezyum silikat, mineral yağ, hidrojenize bitkisel yağlar, mumlar, gliseril behenat, polietilen glikol, ve bunların kombinasyonları, ve benzerleri bulunur.

5 Mevcut buluşun farmasötik bileşimlerinde kullanmak için sürfaktanlar, yaygın olarak farmasötiklerin formülasyonunda kullanılan sürfaktanları kapsar. Mevcut buluşa uygun kullanım için örnek sürfaktanlar arasında, bunlarla sınırlı kalmamak kaydıyla iyonik-ve noniyonik sürfaktanlar veya farmasötiklerin
10 formülasyonunda yaygın olarak kullanılan ıslatıcı maddeler, örneğin etoksilize hint yağı, poliglikolyzed gliseritler, asetilize monogliseritler, sorbitan yağ asidi esterleri, poloksamerler, polioksietilen sorbitan yağ asidi esterleri, polioksietilen türevleri, monogliseritler veya bunların
15 etoksilize türevleri, digliseritler veya bunların polioksietilen türevleri, sodyum dokusat, sodyum laurilsülfat, kolik asit veya bunların türevleri, lesitinler, fosfolipidler, bunların kombinasyonları ve benzerleri bulunur.

Farmasötik bileşimlerde eksipiyanlar olarak yaygın olarak
20 kullanılan diğer polimerler arasında, bunlarla sınırlı kalmamak kaydıyla, metilselüloz (MC), etilselüloz (EC), hidroksietilselüloz (HEC), metil hidroksietilselüloz (MHEC), hidroksipropil selüloz (HPC), hidroksipropil metilselüloz (HPMC), sodyum karboksimetilselüloz (NaCMC), ve benzerleri
25 bulunur.

Farmasötik bileşimler ayrıca antioksidanlar ve şelatlama maddelerini ihtiva eder. Örneğin, farmasötik formülasyonlar, butilize hidroksianizol (BHA), butilize hidroksitolüen (BHT), propil gallat (PG), sodyum metabisülfat, askorbil palmitat,
30 potasyum metabisülfat, disodyum EDTA (etilendiamin tetraasetik asit; disodyum edentat olarak da bilinen), EDTA, tartarik asit, sitrik asit, sitrik asit monohidrat ve sodyum sülfat içerebilir. Farmasötik bileşimler ayrıca tercihe göre bir veya daha fazla akış düzenleyicisi (veya yapışmayı önleyici madde) içerir. Akış
35 düzenleyiciler, tozlar veya granüller halinde bulunabilir ve

özellikle imalat tozları veya granüller tarafından üretilen tabletlerin hazırlanmasında, imalat sırasında bileşimin akışkanlığını arttırmak amacıyla karıştırılır. Kullanılabilecek olan akış düzenleyiciler arasında, bunlarla sınırlı kalmamak kaydıyla, oldukça dağıtık silikon dioksit (Aerosil) veya kurutulmuş nişasta bulunur.

Teknikte uzman bir kişi, uygun farmasötik olarak kabul edilebilir eksipiyanların diğer eksipiyanlarla uyumlu olacak şekilde seçildiğini ve ilaç bileşiği/bileşikleri (etken madde(ler)) ile bağlanmayacağını veya bozunmaya neden olmayacağını kolayca anlayacaktır.

Tablet bileşimleri tercihe göre ayrıca bir kaplama içerebilir. Uygun kaplamalar arasında, bunlarla sınırlı kalmamak kaydıyla, filmden oluşturucu polimerler, örneğin, örneğin, selüloz türevleri, dekstrinler, nişastalar, doğal sakızlar, örneğin, arap sakızı, ksantanlar, aljinatlar, polivinil alkol, polimetakrilatlar ve bunların türevleri, örneğin, Eudragit® grubundan olanlar bulunur; bunlar, tablete, örneğin film kaplama gibi çeşitli farmasötik geleneksel yöntemlerle çözelti veya süspansiyonlar halinde tatbik edilebilir. Kaplama tipik olarak bir çözelti/süspansiyon halinde uygulanır, bu da, mevcut herhangi bir film oluşturucu polimerin yanı sıra, ayrıca hidrofilizörler, plastikleştiriciler, yüzey aktif cisimleri, boyalar ve beyaz pigmentler, örneğin, titanyum dioksit gibi bir veya daha fazla adjuvan içerebilir.

Mevcut buluşta, farmasötik bileşim ağırlıkça yaklaşık %5 ila yaklaşık %50 arasında seyreltici (toplam bileşimin ağırlığı veya bileşim katmanına göre), tercihen ağırlıkça yaklaşık %5 ila yaklaşık %25 arasında seyreltici, daha tercihen yaklaşık %7 seyreltici içerir.

Mevcut buluşta, farmasötik bileşim ağırlıkça yaklaşık %1 ila yaklaşık %10 arasında bağlayıcı (toplam bileşimin ağırlığı veya bileşim katmanına göre), tercihen ağırlıkça yaklaşık %3 ila yaklaşık %5 arasında bağlayıcı, daha tercihen yaklaşık %4 bağlayıcı içerir.

Mevcut buluşta, farmasötik bileşim ağırlıkça yaklaşık %1 ila yaklaşık %10 arasında dağıtıcı (toplam bileşimin ağırlığı veya bileşim katmanına göre), tercihen ağırlıkça yaklaşık %2 ila yaklaşık %5 arasında dağıtıcı, daha tercihen yaklaşık %3 dağıtıcı içerir.

Mevcut buluşun ilave uygulamalarında, farmasötik bileşim tercihen ağırlıkça yaklaşık %0 ila yaklaşık %5 arasında ıslatıcı madde (toplam bileşimin ağırlığı veya mevcut bileşim katmanına göre), daha tercihen ağırlıkça yaklaşık %0,1 ila yaklaşık %2 arasında ıslatıcı madde, daha tercihen hâlâ yaklaşık %0,3 ıslatıcı madde içerir.

Mevcut buluşun ilave uygulamalarında, farmasötik bileşim tercihen ağırlıkça yaklaşık %0 ila yaklaşık %3 arasında kaydırıcı madde (toplam bileşimin ağırlığı veya mevcut bileşim katmanına göre), daha tercihen ağırlıkça yaklaşık %0,1 ila yaklaşık %2 arasında kaydırıcı madde, daha tercihen hâlâ yaklaşık %0,5 kaydırıcı madde içerir.

Tanımlar

"Halojen atomu" veya "halo" terimi, klorin, bromin, florin ve iyodin anlamına gelir ve klorin ve florin tercih edilir.

"**Alkil grubu**" terimi, 1 ila 12 karbon atomuna sahip düz bir veya dallı doymuş tek değerli hidrokarbon zinciri anlamına gelir. 1 ila 6 karbon atomuna sahip düz zincirli veya dallı zincirli alkil grubu tercih edilebilir, ve 1 ila 4 karbon atomuna sahip düz zincirli veya dallı zincirli alkil grubu daha tercih edilebilir. Bunların örnekleri, metil grubu, etil grubu, propil grubu, izopropil grubu, butil grubu, t-butil grubu, izobutil grubu, pentil grubu, heksil grubu, izoheksil grubu, heptil grubu, 4,4-dimetilpentil grubu, oktil grubu, 2,2,4-trimetilpentil grubu, nonil grubu, desil grubu ve bunların çeşitli dallı zincirli izomerleridir. Ayrıca, alkil grubu aşağıda listelenen şekilde, gerekirse tercihe göre ve bağımsız olarak 1 ila 4 ornatıkla ornatılabilir.

"**Alkilen grubu**" veya "**alkilen**" terimi, 1 ila 12 karbon atomuna sahip düz bir veya dallı iki değerlikli doymuş hidrokarbon

zinciri anlamına gelir. 1 ila 6 karbon atomuna sahip düz zincirli veya dallı zincirli alkilen grubu tercih edilebilir ve 1 ila 4 karbon atomuna sahip düz zincirli veya dallı zincirli alkilen grubu daha tercih edilebilir. Bunların örnekleri, metilen grubu, etilen grubu, propilen grubu, trimetilen grubu ve benzeridir. Gerekirse, alkilen grubu tercihe göre yukarıda bahsedilen "alkil grubu" ile aynı şekilde ornatılabilir. Yukarıda tanımlanan şekilde alkilen gruplarının benzen halkasının iki farklı karbon atomuna bağlandığı durumda, bağlandıkları karbon atomları ile birlikte bir halkalı beş, altı veya yedi üyeli karbosikl oluştururlar ve aşağıda tanımlanan şekilde tercihe göre bir veya daha fazla ornatıkla ornatılabilir.

"Alkenil grubu" terimi, 2 ila 12 karbon atomuna sahip ve en az bir çift bağa sahip düz bir veya dallı tek değerli hidrokarbon zinciri anlamına gelir. Tercih edilebilir alkenil grubu, 2 ila 6 karbon atomuna sahip bir düz zincirli veya dallı zincirli alkenil grubudur ve 2 ila 4 karbon atomuna sahip düz zincirli veya dallı zincirli alkenil grubu daha tercih edilebilir. Bunların örnekleri, vinil grubu, 2-propenil grubu, 3-butenil grubu, 2-butenil grubu, 4-pentenil grubu, 3-pentenil grubu, 2-heksenil grubu, 3-heksenil grubu, 2-heptenil grubu, 3-heptenil grubu, 4-heptenil grubu, 3-oktenil grubu, 3-nonnil grubu, 4-desenil grubu, 3-undesenil grubu, 4-dodesenil grubu, 4,8,12-tetradekatrienil grubu, ve benzeridir. Alkenil grubu tercihe göre ve bağımsız olarak aşağıda bahsedilen şekilde, gerekirse 1 ila 4 ornatıkla ornatılabilir.

"Alkenilen grubu" terimi, 2 ila 12 karbon atomuna sahip ve en az bir çift bağa sahip düz bir veya dallı iki değerli hidrokarbon zinciri anlamına gelir. 2 ila 6 karbon atomuna sahip düz zincirli veya dallı zincirli alkenilen grubu tercih edilebilir ve 2 ila 4 karbon atomuna sahip düz zincirli veya dallı zincirli alkenilen grubu daha tercih edilebilir. Bunların örnekleri, vinilen grubu, propenilen grubu, butadienilen grubu ve benzerleridir. Gerekirse, alkilen grubu tercihe göre, gerekirse aşağıda bahsedilen şekilde 1 ila 4 ornatıkla ornatılabilir. Yukarıda

tanımlanan şekilde alkenilen gruplarının benzen halkasının (örneğin, kaynaşmış bir benzen halkası) iki farklı karbon atomuna bağlandığı durumda, bağlandıkları karbon atomları ile birlikte bir halkalı beş, altı veya yedi üyeli karbosikl oluştururlar ve aşağıda tanımlanan şekilde tercihe göre bir veya daha fazla ornatıkla ornatılabilir.

"Alkinil grubu" terimi, düz bir veya dallı tek değerli en az bir üçlü bağa sahip hidrokarbon zinciri anlamına gelir. Tercih edilebilir alkinil grubu, 2 ila 6 karbon atomuna sahip bir düz zincirli veya dallı zincirli alkinil grubudur ve 2 ila 4 karbon atomuna sahip düz zincirli veya dallı zincirli alkinil grubu daha tercih edilebilir. Bunların örnekleri, 2-propinil grubu, 3-butinil grubu, 2-butinil grubu, 4-pentinil grubu, 3-pentinil grubu, 2-heksinil grubu, 3-heksinil grubu, 2-heptinil grubu, 3-heptinil grubu, 4-heptinil grubu, 3-oktinil grubu, 3-noninil grubu, 4-desinil grubu, 3-undesinil grubu, 4-dodesinil grubu, ve benzeridir. Alkinil grubu tercihe göre ve bağımsız olarak aşağıda bahsedilen şekilde, gerekirse 1 ila 4 ornatıkla ornatılabilir.

"Sikloalkil grubu" terimi, 3 ila 12 karbon atomuna sahip bir monosiklik veya bisiklik tek değerli doymuş hidrokarbon halkası anlamına gelir ve 3 ila 7 karbon atomuna sahip monosiklik doymuş hidrokarbon grubu daha tercih edilebilir. Bunların örnekleri, bir monosiklik alkil grubu ve bir bisiklik alkil grubu örneğin siklopropil grubu, siklobutil grubu, siklopentil grubu, sikloheksil grubu, sikloheptil grubu, siklooktil grubu, siklodesil grubu ve benzerleridir. Bu gruplar tercihe göre ve bağımsız olarak, gerekirse aşağıda bahsedilen şekilde 1 ila 4 ornatıkla ornatılabilir. Sikloalkil grubu tercihe göre doymuş bir hidrokarbon halkası veya doymamış bir hidrokarbon halkası ile yoğunlaştırılabilir (bahsedilen doymuş hidrokarbon halkası ve doymamış hidrokarbon halkası tercihe göre, halka içerisinde gerekirse bir oksijen atomu, bir nitrojen atomu, bir kükürt atomu, SO veya SO₂ içerebilir), ve yoğunlaştırılmış doymuş hidrokarbon halkası ve yoğunlaştırılmış doymamış hidrokarbon

halkası tercihe göre ve bağımsız olarak aşağıda bahsedilen şekilde 1 ila 4 ornatıkla ornatılabilir.

"Sikloalkiliden grubu" terimi, 3 ila 12 karbon atomuna sahip bir monosiklik veya bisiklik iki değerlikli doymuş hidrokarbon halkası anlamına gelir ve 3 ila 6 karbon atomuna sahip monosiklik doymuş hidrokarbon grubu tercih edilebilir. Bunların örnekleri, bir monosiklik alkiliden grubu ve bir bisiklik alkiliden grubu örneğin siklopropiliden grubu, siklobutiliden grubu, siklopentiliden grubu, sikloheksiliden grubu ve benzerleridir.

Bu gruplar tercihe göre ve bağımsız olarak, gerekirse aşağıda bahsedilen şekilde 1 ila 4 ornatıkla ornatılabilir. Bunun dışında, sikloalkiliden grubu tercihe göre doymuş bir hidrokarbon halkası veya doymamış bir hidrokarbon halkası ile yoğunlaştırılabilir (bahsedilen doymuş hidrokarbon halkası ve doymamış hidrokarbon halkası, gerekirse halka içerisinde tercihe göre bir oksijen atomu, bir nitrojen atomu, bir kükürt atomu, SO veya SO₂ içerebilir), ve yoğunlaştırılmış doymuş hidrokarbon halkası ve doymamış hidrokarbon halkası tercihe göre ve bağımsız olarak aşağıda bahsedilen şekilde 1 ila 4 ornatıkla ornatılabilir.

"Sikloalkenil grubu" terimi, 4 ila 12 karbon atomuna sahip ve en az bir çift bağa sahip bir monosiklik veya bisiklik tek değerli doymamış hidrokarbon halkası anlamına gelir. Tercih edilebilir sikloalkenil grubu, 4 ila 7 karbon atomuna sahip bir monosiklik doymamış hidrokarbon grubudur. Bunların örnekleri, monosiklik alkenil grupları, örneğin siklopentenil grubu, siklopentadienil grubu, sikloheksenil grubu ve benzerleridir. Bu gruplar tercihe göre ve bağımsız olarak, gerekirse aşağıda bahsedilen şekilde 1 ila 4 ornatıkla ornatılabilir. Bunun dışında, sikloalkenil grubu tercihe göre doymuş bir hidrokarbon halkası veya doymamış bir hidrokarbon halkası ile yoğunlaştırılabilir (bahsedilen doymuş hidrokarbon halkası ve doymamış hidrokarbon halkası, gerekirse halka içerisinde tercihe göre bir oksijen atomu, bir nitrojen atomu, bir kükürt atomu, SO veya SO₂ içerebilir), ve yoğunlaştırılmış doymuş hidrokarbon halkası ve doymamış

hidrokarbon halkası tercihe göre ve bağımsız olarak aşağıda bahsedilen şekilde 1 ila 4 ornatıkla ornatılabilir.

"Sikloalkinil grubu" terimi, 6 ila 12 karbon atomuna sahip ve en az bir üçlü bağa sahip bir monosiklik veya bisiklik doymamış

5 hidrokarbon halkası anlamına gelir. Tercih edilebilir sikloalkinil grubu, 6 ila 8 karbon atomuna sahip bir monosiklik doymamış hidrokarbon grubudur. Bunların örnekleri, monosiklik alkinil grupları örneğin siklooktinil grubu, siklodesinil grubudur. Bu gruplar tercihe göre aşağıda bahsedilen şekilde, 10 gerekirse 1 ila 4 ornatıkla ornatılabilir. Bunun dışında, sikloalkinil grubu tercihe göre ve bağımsız olarak doygun bir hidrokarbon halkası veya doymamış bir hidrokarbon halkası ile yoğunlaştırılabilir (bahsedilen doymuş hidrokarbon halkası ve doymamış hidrokarbon halkası, halka içerisinde, gerekirse 15 tercihe göre bir oksijen atomu, bir nitrojen atomu, bir kükürt atomu, SO veya SO₂ içerebilir) ve yoğunlaştırılmış doymuş hidrokarbon halkası veya doymamış hidrokarbon halkası tercihe göre ve bağımsız olarak aşağıda bahsedilen şekilde 1 ila 4 ornatıkla ornatılabilir.

20 **"Aril grubu"** terimi, 6 ila 10 karbon atomuna sahip bir monosiklik veya bisiklik tek değerli aromatik hidrokarbon grubu anlamına gelir. Bunların örnekleri, fenil grubu, naftil grubudur (1-naftil grubu ve 2-naftil grubu dahil). Bu gruplar tercihe göre aşağıda bahsedilen şekilde, gerekirse bağımsız olarak 1 ila 4 25 ornatıkla ornatılabilir. Bunun dışında, aril grubu tercihe göre doygun bir hidrokarbon halkası veya doymamış bir hidrokarbon halkası ile yoğunlaştırılabilir (bahsedilen doymuş hidrokarbon halkası ve doymamış hidrokarbon halkası, gerekirse tercihe göre halka içerisinde bir oksijen atomu, bir nitrojen atomu, bir 30 kükürt atomu, SO veya SO₂ içerebilir), ve yoğunlaştırılmış doymuş hidrokarbon halkası veya doymamış hidrokarbon halkası tercihe göre ve bağımsız olarak aşağıda bahsedilen şekilde 1 ila 4 ornatıkla ornatılabilir.

"Doymamış monosiklik heterosiklik halkası" terimi, bağımsız 35 olarak bir nitrojen atomu, bir oksijen atomu ve bir kükürt atomu

den seçilen 1-4 heteroatoma sahip doymamış bir hidrokarbon halkası anlamına gelir, ve tercih edilebilir olan, bağımsız olarak bir nitrojen atomu, bir oksijen atomu ve bir kükürt atomundan seçilen 1-4 heteroatoma sahip bir 4- ila 7-üyeli doymuş veya doymamış hidrokarbon halkasıdır. Bunların örnekleri, piridin, pirimidin, pirazin, furan, tiyofen, pirrol, imidazol, pirazol, oksazol, izoksazol, 4,5-dihidroooksazol, tiyazol, izotiyazol, tiyadiazol, triazol, tetrazol, ve benzeridir. Bunlar arasında, piridin, pirimidin, pirazin, furan, tiyofen, pirrol, imidazol, oksazol ve tiyazol tercihen kullanılabilir. "Doymamış monosiklik heterosiklik halkası" tercihe göre ve bağımsız olarak aşağıda bahsedilen şekilde 1-4 ornatıkla, gerekirse ornatılabilir.

"Doymamış kaynaştırılmış heterobisiklik halkası" terimi, yukarıda bahsedilen doymamış monosiklik heterosiklik halkası ile yoğunlaştırılmış bir doymuş veya bir doymamış hidrokarbon halkasından oluşan hidrokarbon halkası anlamına gelir, burada bahsedilen doymuş hidrokarbon halkası ve bahsedilen doymamış hidrokarbon halkası, halka içerisinde, gerekirse tercihe göre bir oksijen atomu, bir nitrojen atomu, bir kükürt atomu, SO veya SO₂ içerebilir. "Doymamış kaynaştırılmış heterobisiklik halkası", örneğin, benzotiyofen, indol, tetrahidrobenzotiyofen, benzofuran, izokinolin, tiyenotiyofen, tiyenopiridin, kinolin, indolin, izoindolin, benzotiyazol, benzoksazol, indazol, dihidroizokinolin, ve benzerini kapsar. Ayrıca, "heterosiklik halkası" olası N- veya S-oksitlerini de kapsar.

"Heterosiklik" terimi, yukarıda- bahsedilen doymamış monosiklik heterosiklik halkası veya doymamış kaynaştırılmış heterobisiklik halkasının tek değerlikli bir grubu ve yukarıda bahsedilen doymamış monosiklik heterosiklik veya doymamış kaynaştırılmış heterobisiklik halkasının doymuş versiyonunun tek değerlikli bir grubu anlamına gelir. Gerekirse, bu heterosiklik, tercihe göre aşağıda bahsedilen şekilde, bağımsız olarak 1 ila 4 ornatıkla ornatılabilir.

"Alkanol grubu" terimi, bir formil grubu ve bir "alkil grubunu"

bir karbonil grubuna bağlayarak oluşanlar anlamına gelir.

"alkoksi grubu" terimi, bir "alkil grubu" bir oksijen atomuna bağlayarak oluşanlar anlamına gelir.

Yukarıdaki her bir grup için ornatıklar arasınd, örneğin, bir
5 halojen atomu (örneğin, flor, klor, brom, iyot), bir nitro grubu,
bir siyano grubu, bir okso grubu, bir hidroksi grubu, bir
merkpto grubu, bir karboksil grubu, bir sülfo grubu, bir alkil
grubu, bir alkenil grubu, bir alkinil grubu, bir sikloalkil
grubu, bir sikloalkilidenmetil grubu, bir sikloalkenil grubu,
10 bir sikloalkinil grubu, bir aril grubu, bir heterosiklil grubu,
bir alkoksi grubu, bir alkeniloksi grubu, bir alkiniloksi grubu,
bir sikloalkiloksi grubu, bir sikloalkeniloksi grubu, bir
sikloalkiniloksi grubu, bir ariloksi grubu, bir heterosikliloksi
grubu, bir alkanoil grubu, bir alkenilkarbonil grubu, bir
15 alkinilkarbonil grubu, bir sikloalkilkarbonil grubu, bir
sikloalkenilkarbonil grubu, bir sikloalkinilkarbonil grubu, bir
arilkarbonil grubu, bir heterosiklilkarbonil grubu, bir
alkoksikarbonil grubu, bir alkeniloksikarbonil grubu, bir
alkiniloksikarbonil grubu, bir sikloalkiloksikarbonil grubu, bir
20 sikloalkeniloksikarbonil grubu, bir sikloalkinil- oksikarbonil
grubu, bir ariloksikarbonil grubu, bir heterosikliloksikarbonil
grubu, bir alkanoiloksi grubu, bir alkenilkarboniloksi grubu,
bir alkinilkarboniloksi grubu, bir sikloalkilkarboniloksi grubu,
bir sikloalkenilkarboniloksi grubu, bir
25 sikloalkinilkarboniloksi grubu, bir arilkarboniloksi grubu, bir
hetero- siklilkarboniloksi grubu, bir alkiltiyo grubu, bir
alkeniltiyo grubu, bir alkiniltiyo grubu, bir sikloalkiltiyo
grubu, bir sikloalkeniltiyo grubu, bir sikloalkiniltiyo grubu,
bir ariltiyo grubu, bir heterosikliltiyo grubu, bir amino grubu,
30 bir mono- veya di-alkilamino grubu, bir mono- veya di-
alkanoilamino grubu, bir mono- veya di-alkoksi- karbonilamino
grubu, bir mono- veya di-arilkarbonilamino grubu, bir
alkilsülfinilamino grubu, bir alkilsülfonilamino grubu, bir
arilsülfinilamino grubu, bir arilsülfonilamino grubu, bir
35 karbamoil grubu, bir mono- veya di-alkil- karbamoil grubu, bir

mono- veya di-arilkarbamoyl grubu, bir alkilsülfinil grubu, bir alkenilsulfinil grubu, bir alkinilsülfinil grubu, bir sikloalkilsülfinil grubu, bir sikloalkenilsulfinil grubu, bir sikloalkinilsülfinil grubu, bir arilsülfinil grubu, bir heterosiklilsülfinil grubu, bir alkilsülfonil grubu, bir alkenillerulfonil grubu, bir alkinilsülfonil grubu, bir sikloalkilsülfonil grubu, bir sikloalkenillerulfonil grubu, bir sikloalkinilsülfonil grubu, bir arilsülfonil grubu, ve bir heterosiklilsülfonil grubu bulunur. Her bir grup yukarıda bahsedilen şekilde tercihe göre bu ornatıklarla ornatılabilir. Ayrıca, örneğin bir haloalkil grubu, bir halo-düşük alkil grubu, bir haloalkoksi grubu, bir halo-düşük alkoksi grubu, bir halofenil grubu veya bir haloheterosiklil grubu ortalama bir alkil grubu, bir düşük alkil grubu, bir alkoksi grubu, bir düşük alkoksi grubu, bir fenil grubu veya bir heterosiklil grubu (bundan sonra bir alkil grubu, vb. olarak anılacaktır) terimleri, sırasıyla bir veya daha fazla halojen atomu ile ornatılır. Tercih edilebilir olanlar, 1 ila 7 halojen atomu ile ornatılan bir alkil grubu ve benzerleri ve daha tercih edilebilir olanlar, 1 ila 5 halojen atomu ile ornatılan bir alkil grubu ve benzerleridir. Benzer şekilde, örneğin bir hidroksialkil grubu, bir hidroksi-düşük alkil grubu, bir hidroksialkoksi grubu, bir hidroksi-düşük alkoksi grubu ve bir hidroksifenil grubu terimleri, bir veya daha fazla hidroksi grupları ile ornatılan bir alkil grubu ve diğerleri anlamına gelir. Tercih edilebilir olanlar, 1 ila 4 hidroksi grupları ile ornatılan bir alkil grubu ve diğerleri ve daha tercih edilebilir olanlar, 1 ila 2 hidroksi grupları ile ornatılan bir alkil grubu ve diğerleridir. Ayrıca, örneğin bir alkoksialkil grubu, bir düşük alkoksialkil grubu, bir alkoksi-düşük alkil grubu, bir düşük alkoksi-düşük alkil grubu, bir alkoksialkoksi grubu, bir düşük alkoksialkoksi grubu, bir alkoksi-düşük alkoksi grubu, bir düşük alkoksi-düşük alkoksi grubu, bir alkoksifenil grubu ve bir düşük alkoksifenil grubu terimleri, bir veya daha fazla alkoksi grupları ile ornatılan bir alkil grubu ve diğerleri anlamına gelir. Tercih edilebilir

olanlar, 1 ila 4 alkoksi grupları ile ornatılan bir alkil grubu ve diğerleri ve daha tercih edilebilir olanlar, 1 ila 2 alkoksi grupları ile ornatılan bir alkil grubu ve diğerleridir.

"Arilakil" ve **"arilalkoksi"** terimleri, tek başına veya bir başka grubun parçası olarak kullanıldığında bir aril ornatığına sahip yukarıda tarif edilen şekilde alkil ve alkoksi grupları anlamına gelir.

Bu tarifnamede yer alan formül tanımlarında kullanılan "düşük" terimi, aksi belirtilmediği sürece 1 ila 6 karbon atomuna sahip düz veya dallı bir karbon zinciri anlamına gelir. Daha tercihen, bu, 1 ila 4 karbon atomuna sahip düz veya dallı bir karbon zinciri anlamına gelir.

Mevcut buluşun tercihe göre ornatılan doymamış monosiklik heterosiklik halka örnekleri arasında, tercihe göre bir halojen atomu, bir nitro grubu, bir siyano grubu, bir okso grubu, bir hidroksil grubu, bir merkaptto grubu, bir karboksil grubu, bir sülfo grubu, bir alkil grubu, bir alkenil grubu, bir alkinil grubu, bir sikloalkil grubu, bir sikloalkilidenmetil grubu, bir sikloalkenil grubu, bir sikloalkinil grubu, bir aril grubu, bir heterosiklil grubu, bir alkoksi grubu, bir alkeniloksi grubu, bir alkiniloksi grubu, bir sikloalkiloksi grubu, bir sikloalkeniloksi grubu, bir ariloksi grubu, bir heterosikliloksi grubu, bir alkanoil grubu, bir alkenilkarbonil grubu, bir alkinilkarbonil grubu, bir sikloalkilkarbonil grubu, bir sikloalkenilkarbonil grubu, bir sikloalkinilkarbonil grubu, bir arilkarbonil grubu, bir heterosiklilkarbonil grubu, bir alkoksikarbonil grubu, bir alkeniloksikarbonil grubu, bir alkiniloksikarbonil grubu, bir sikloalkiloksikarbonil grubu, bir sikloalkeniloksikarbonil grubu, bir sikloalkiniloksikarbonil grubu, bir ariloksikarbonil grubu, bir heterosikliloksikarbonil grubu, bir alkanoiloksi grubu, bir alkenilkarboniloksi grubu, bir alkinilkarboniloksi grubu, bir sikloalkilkarboniloksi grubu, bir sikloalkenilkarboniloksi grubu, bir sikloalkinilkarboniloksi grubu, bir arilkarboniloksi grubu, bir heterosiklilkarboniloksi

grubu, bir alkiltiyo grubu, bir alkeniltiyo grubu, bir alkiniltiyo grubu, bir sikloalkiltiyo grubu, bir sikloalkeniltiyo grubu, bir sikloalkiniltiyo grubu, bir ariltiyo grubu, bir heterosikliltiyo grubu, bir amino grubu, bir mono- veya di-alkilamino grubu, bir mono- veya di-alkanoilamino grubu, bir mono- veya di-alkoksikarbonilamino grubu, bir mono- veya di-arilkarbonilamino grubu, bir alkilsülfinilamino grubu, bir alkilsülfonilamino grubu, bir arilsülfinilamino grubu, bir arilsülfonilamino grubu, bir karbamoil grubu, bir mono- veya di-alkilkarbamoil grubu, bir mono- veya diarilkarbamoil grubu, bir alkilsülfinil grubu, bir alkenillerulfinil grubu, bir alkinilsülfinil grubu, bir sikloalkilsülfinil grubu, bir sikloalkenillerulfinil grubu, bir sikloalkinilsülfinil grubu, bir arilsülfinil grubu, bir heterosiklilsülfinil grubu, bir alkilsülfonil grubu, bir alkenillerulfonil grubu, bir alkinilsülfonil grubu, bir sikloalkilsülfonil grubu, bir sikloalkenillerulfonil grubu, bir sikloalkinilsülfonil grubu, bir arilsülfonil grubu ve bir heterosiklilsülfonil grubundan oluşan gruptan seçilen 1-5 ornatıkla ile ornatılabilen bir doymamış bir monosiklik heterosiklik halkasını içerir, burada her bir ornatık tercihe göre ayrıca bu ornatıklarla ornatılabilir.

Mevcut buluşun tercihe göre ornatılan doymamış kaynaştırılmış heterobisiklik halkası örnekleri arasında, tercihe göre, bir halojen atomu, bir nitro grubu, bir siyano grubu, bir okso grubu, bir hidroksi grubu, bir merkaptu grubu, bir karboksil grubu, bir sülfu grubu, bir alkil grubu, bir alkenil grubu, bir alkinil grubu, bir sikloalkil grubu, bir sikloalkiliden- metil grubu, bir sikloalkenil grubu, bir sikloalkinil grubu, bir aril grubu, bir heterosiklil grubu, bir alkoksi grubu, bir alkeniloksi grubu, bir alkiniloksi grubu, bir sikloalkiloksi grubu, bir sikloalkeniloksi grubu, bir sikloalkiniloksi grubu, bir ariloksi grubu, bir heterosikliloksi grubu, bir alkanoil grubu, bir alkenilkarbonil grubu, bir alkinilkarbonil grubu, bir sikloalkilkarbonil grubu, bir sikloalkenil- karbonil grubu, bir

sikloalkinil- karbonil grubu, bir arilkarbonil grubu, bir heterosiklilkarbonil grubu, bir alkoksikarbonil grubu, bir alkeniloksikarbonil grubu, bir alkiniloksi- karbonil grubu, bir sikloalkiloksikarbonil grubu, bir sikloalkeniloksi- karbonil grubu, bir sikloalkiniloksikarbonil grubu, bir ariloksikarbonil grubu, bir heterosikliloksikarbonil grubu, bir alkanoiloksi grubu, bir alkenilkarboniloksi grubu, bir alkinilkarboniloksi grubu, bir siklo- alkilkarboniloksi grubu, bir sikloalkenilkarboniloksi grubu, bir siklo- alkinilkarboniloksi grubu, bir arilkarboniloksi grubu, bir heterosiklil- karboniloksi grubu, bir alkiltiyo grubu, bir alkeniltiyo grubu, bir alkiniltiyo grubu, bir sikloalkiltiyo grubu, bir sikloalkeniltiyo grubu, bir sikloalkiniltiyo grubu, bir ariltiyo grubu, bir heterosikliltiyo grubu, bir amino grubu, bir mono- veya di-alkilamino grubu, bir mono- veya di-alkanoil- amino grubu, bir mono- veya di-alkoksikarbonilamino grubu, bir mono- veya di-arilkarbonilamino grubu, bir alkilsülfinilamino grubu, bir alkilsülfonilamino grubu, bir arilsülfinilamino grubu, bir arilsülfonilamino grubu, bir karbamoil grubu, bir mono- veya di- alkilkarbamoil grubu, bir mono- veya diarilkarbamoil grubu, bir alkilsülfinil grubu, bir alkenillerulfinil grubu, bir alkinilsülfinil grubu, bir sikloalkilsülfinil grubu, bir siklo- alkenillerulfinil grubu, bir sikloalkinilsülfinil grubu, bir arilsülfinil grubu, bir heterosiklilsülfinil grubu, bir alkilsülfonil grubu, bir alkenillerulfonil grubu, bir alkinilsülfonil grubu, bir sikloalkilsülfonil grubu, bir siklo- alkenillerulfonil grubu, bir sikloalkinilsülfonil grubu, bir arilsülfonil grubu ve bir heterosiklilsülfonil grubundan oluşan gruptan seçilen 1-5 ornatıkla ile ornatılabilen doymamış bir kaynaştırılmış heterobisiklik halkası bulunur, burada her bir ornatık tercihe göre ayrıca bu ornatıklarla ornatılabilir.

Mevcut buluşun tercihe göre ornatılan benzen halkası örnekleri, tercihe göre bir halojen atomu, bir nitro grubu, bir siyano grubu, bir hidroksi grubu, bir merkapto grubu, bir karboksil grubu, bir sülfö grubu, bir alkil grubu, bir alkenil grubu, bir

alkinil grubu, bir sikloalkil grubu, bir sikloalkilidenmetil grubu, bir sikloalkenil grubu, bir sikloalkinil grubu, bir aril grubu, bir heterosiklil grubu, bir alkoksi grubu, bir alkeniloksi grubu, bir alkiniloksi grubu, bir sikloalkiloksi grubu, bir sikloalkeniloksi grubu, bir sikloalkiniloksi grubu, bir ariloksi grubu, bir heterosikliloksi grubu, bir alkanoil grubu, bir alkenilkarbonil grubu, bir alkinilkarbonil grubu, bir sikloalkilkarbonil grubu, bir sikloalkenilkarbonil grubu, bir sikloalkinilkarbonil grubu, bir arilkarbonil grubu, bir heterosiklilkarbonil grubu, bir alkoksikarbonil grubu, bir alkeniloksikarbonil grubu, bir alkiniloksikarbonil grubu, bir sikloalkiloksikarbonil grubu, bir sikloalkeniloksikarbonil grubu, bir sikloalkinil- oksikarbonil grubu, bir ariloksikarbonil grubu, bir heterosikliloksikarbonil grubu, bir alkanoiloksi grubu, bir alkenilkarboniloksi grubu, bir alkinilkarboniloksi grubu, bir sikloalkilkarboniloksi grubu, bir sikloalkenilkarboniloksi grubu, bir sikloalkinilkarboniloksi grubu, bir arilkarboniloksi grubu, bir heterosiklilkarboniloksi grubu, bir alkiltiyo grubu, bir alkeniltiyo grubu, bir alkiniltiyo grubu, bir sikloalkiltiyo grubu, bir sikloalkeniltiyo grubu, bir sikloalkiniltiyo grubu, bir ariltiyo grubu, bir heterosikliltiyo grubu, bir amino grubu, bir mono- veya di-alkilamino grubu, bir mono- veya di-alkanoilamino grubu, bir mono- veya di-alkoksikarbonilamino grubu, bir mono- veya di-arilkarbonilamino grubu, bir alkilsülfinilamino grubu, bir alkilsülfonilamino grubu, bir arilsülfinilamino grubu, bir arilsülfonilamino grubu, bir karbamoil grubu, bir mono- veya di-alkilkarbamoil grubu, bir mono- veya di-arilkarbamoil grubu, bir alkilsülfinil grubu, bir alkenillerulfinil grubu, bir alkinilsülfinil grubu, bir sikloalkilsülfinil grubu, bir sikloalkenillerulfinil grubu, bir sikloalkinilsülfinil grubu, bir arilsülfinil grubu, bir heterosiklilsülfinil grubu, bir alkilsülfonil grubu, bir alkenillerulfonil grubu, bir alkinilsülfonil grubu, bir sikloalkilsülfonil grubu, bir sikloalkenillerulfonil grubu, bir sikloalkinilsülfonil grubu,

bir arilsülfonil grubu, bir heterosiklilsülfonil grubu, bir alkilen grubu, bir alkilenoksi grubu, bir alkilendioksi grubu ve bir alkenilen grubundan oluşan gruptan seçilen 1-5 ornatıkla ile ornatılabilen bir benzen halkasını içerir, burada her bir ornatık tercihe göre ayrıca bu ornatıklarla ornatılabilir. Ayrıca, tercihe göre ornatılan benzen halkası örnekleri arasında, bağlandıkları karbon atomları ile birlikte bir halkalı karbosikl oluşturmak üzere bir alkilen grubu ile ornatılan bir benzen halkası bulunur ve ayrıca bağlandıkları karbon atomları ile birlikte bir halkalı karbosikl örneğin kaynaşmış bir benzen halkası oluşturmak üzere bir alkenilen grubu ile ornatılan bir benzen halkası bulunur.

Tercih edilebilir tercihe göre ornatılan doymamış monosiklik heterosiklik halkası örnekleri arasında, tercihe göre bir halojen atomu, bir hidroksi grubu, bir alkoksi grubu, bir alkil grubu, bir haloalkil grubu, bir haloalkoksi grubu, bir hidroksialkil grubu, bir alkoksialkil grubu, bir alkoksialkoksi grubu, bir alkenil grubu, bir alkinil grubu, bir sikloalkil grubu, bir sikloalkilidenmetil grubu, bir sikloalkenil grubu, bir sikloalkiloksi grubu, bir aril grubu, bir ariloksi grubu, bir arilalkoksi grubu, bir siyano grubu, bir nitro grubu, bir amino grubu, bir mono- veya di-alkilamino grubu, bir alkanoilamino grubu, bir alkoksikarbonilamino grubu, bir karboksil grubu, bir alkoksikarbonil grubu, bir karbamoil grubu, bir mono- veya di-alkilkarbamoil grubu, bir alkanoil grubu, bir alkilsülfonilamino grubu, bir arilsülfonilamino grubu, bir alkilsülfinil grubu, bir alkilsülfonil grubu, bir arilsülfonil grubu, bir heterosiklil grubu ve bir okso grubundan oluşan gruptan seçilen 1-3 ornatıkla ornatılabilen doymamış bir monosiklik heterosiklik halkası bulunmaktadır.

Tercih edilebilir tercihe göre ornatılan doymamış kaynaştırılmış heterobisiklik halkası örnekleri, tercihe göre, bir halojen atomu, bir hidroksi grubu, bir alkoksi grubu, bir alkil grubu, bir haloalkil grubu, bir haloalkoksi grubu, bir hidroksialkil grubu, bir alkoksialkil grubu, bir alkoksialkoksi grubu, bir

alkenil grubu, bir alkinil grubu, bir sikloalkil grubu, bir sikloalkilidenmetil grubu, bir sikloalkenil grubu, bir sikloalkiloksi grubu, bir aril grubu, bir ariloksi grubu, bir arilalkoksi grubu, bir siyano grubu, bir nitro grubu, bir amino grubu, bir mono- veya di-alkilamino grubu, bir alkanoilamino grubu, bir alkoksikarbonilamino grubu, bir karboksil grubu, bir alkoksikarbonil grubu, bir karbamoil grubu, bir mono- veya di-alkilkarbamoil grubu, bir alkanoil grubu, bir alkilsülfonilamino grubu, bir arilsülfonilamino grubu, bir alkilsülfonil grubu, bir alkilsülfonil grubu, bir heterosiklik grubu ve bir okso grubundan oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen 1-3 ornatık ile ornatılabilen doymamış bir kaynaştırılmış heterobisiklik halkası içerir.

Tercih edilebilir tercihe göre ornatılan benzen halkası örnekleri arasında, tercihe göre bir halojen atomu, bir hidroksi grubu, bir alkoksi grubu, bir alkil grubu, bir haloalkil grubu, bir haloalkoksi grubu, bir hidroksialkil grubu, bir alkoksialkil grubu, bir alkoksialkoksi grubu, bir alkenil grubu, bir alkinil grubu, bir sikloalkil grubu, bir sikloalkilidenmetil grubu, bir sikloalkenil grubu, bir sikloalkiloksi grubu, bir aril grubu, bir ariloksi grubu, bir arilalkoksi grubu, bir siyano grubu, bir nitro grubu, bir amino grubu, bir mono- veya di-alkilamino grubu, bir alkanoilamino grubu, bir alkoksikarbonilamino grubu, bir karboksil grubu, bir alkoksikarbonil grubu, bir karbamoil grubu, bir mono- veya di-alkilkarbamoil grubu, bir alkanoil grubu, bir alkilsülfonilamino grubu, bir arilsülfonilamino grubu, bir alkilsülfonil grubu, bir alkilsülfonil grubu, bir heterosiklik grubu, bir alkilen grubu, bir alkilenoksi grubu, bir alkilendioksi grubu ve bir alkenilen grubundan oluşan gruptan seçilen 1-3 ornatıkla ornatılabilen bir benzen halkası bulunmaktadır.

Tercihen, tercihe göre ornatılan doymamış monosiklik heterosiklik halkası, doymamış bir monosiklik heterosiklik halkası olup, tercihe göre bir halojen atomu, bir hidroksi grubu, bir siyano grubu, bir nitro grubu, bir alkil grubu, bir alkenil

grubu, bir alkinil grubu, bir sikloalkil grubu, bir sikloalkilidenmetil grubu, bir alkoksi grubu, bir alkanoil grubu, bir alkiltiyo grubu, bir alkilsülfonil grubu, bir alkilsülfinil grubu, bir amino grubu, bir mono- veya di-alkilamino grubu, bir alkanoilamino grubu, bir alkoksikarbonilamino grubu, bir sülfamoil grubu, bir mono- veya di-alkilsülfamoil grubu, bir karboksil grubu, bir alkoksikarbonil grubu, bir karbamoil grubu, bir mono- veya di-alkilkarbamoil grubu, bir alkilsufonilamino grubu, bir fenil grubu, bir fenoksi grubu, bir fenilsülfonilamino grubu, bir fenilsülfonil grubu, bir heterosiklil grubu ve bir okso grubundan oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen 1-3 ornatıkla ornatılabilir;

tercihe göre ornatılan doymamış kaynaştırılmış heterobisiklik halkası, doymamış bir kaynaştırılmış heterobisiklik halkası olup, tercihe göre bir halojen atomu, bir hidroksi grubu, bir siyano grubu, bir nitro grubu, bir alkil grubu, bir alkenil grubu, bir alkinil grubu, bir sikloalkil grubu, bir sikloalkilidenmetil grubu, bir alkoksi grubu, bir alkiltiyo grubu, bir alkilsülfonil grubu, bir alkilsülfinil grubu, bir amino grubu, bir mono- veya di-alkilamino grubu, bir alkanoilamino grubu, bir alkoksikarbonilamino grubu, bir sülfamoil grubu, bir mono- veya di-alkil- sülfamoil grubu, bir karboksil grubu, bir alkoksikarbonil grubu, bir karbamoil grubu, bir mono- veya di-alkilkarbamoil grubu, bir alkanoil grubu, bir alkilsülfonilamino grubu, bir fenil grubu, bir fenoksi grubu, bir fenilsülfonilamino grubu, fenilsülfonil grubu, bir heterosiklil grubu ve bir okso grubundan oluşan gruptan seçilen 1- 3 ornatık ile ornatılabilir; ve

tercihe göre ornatılan benzen halkası, bir benzen halkası olup, tercihe göre bir halojen atomu, bir hidroksi grubu, bir siyano grubu, bir nitro grubu, bir alkil grubu, bir alkenil grubu, bir alkinil grubu, bir sikloalkil grubu, bir sikloalkilidenmetil grubu, bir alkoksi grubu, bir alkanoil grubu, bir alkiltiyo grubu, bir alkilsülfonil grubu, bir alkilsülfinil grubu, bir

amino grubu, bir mono- veya di-alkilamino grubu, bir alkanoilamino grubu, bir alkoksikarbonilamino grubu, bir sülfamoil grubu, bir mono- veya di-alkilsülfamoil grubu, bir karboksil grubu, bir alkoksikarbonil grubu, bir karbamoil grubu, bir mono- veya di-alkilkarbamoil grubu, bir alkilsufonilamino grubu, bir fenil grubu, bir fenoksi grubu, bir fenilsülfonilamino grubu, bir fenilsülfonil grubu, bir heterosiklik grubu, bir alkilen grubu ve bir alkenilen grubundan oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen 1-3 ornatıkla ornatılabilir;

burada, doymamış monosiklik heterosiklik halkası, doymamış kaynaştırılmış heterobisiklik halkası ve benzen halkası üzerindeki yukarıda bahsedilen ornatıkların her biri, ayrıca, bir halojen atomu, bir hidroksi grubu, bir siyano grubu, bir alkil grubu, bir haloalkil grubu, bir alkoksi grubu, bir haloalkoksi grubu, bir alkanoil grubu, bir alkiltiyo grubu, bir alkilsülfonil grubu, bir mono- veya di-alkilamino grubu, bir karboksil grubu, bir alkoksikarbonil grubu, bir fenil grubu, bir alkilenoksi grubu, bir alkilendioksi grubu, bir okso grubu, bir karbamoil grubu ve bir mono- veya di-alkilkarbamoil grubundan oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen 1-3 ornatıkla ornatılabilir.

Tercihen, tercihe göre ornatılan doymamış monosiklik heterosiklik halkası, doymamış bir monosiklik heterosiklik halkası olup, tercihe göre bir halojen atomu, bir siyano grubu, bir alkil grubu, bir alkoksi grubu, bir alkanoil grubu, bir mono- veya di-alkilamino grubu, bir alkanoilamino grubu, bir alkoksikarbonilamino grubu, bir karboksil grubu, bir alkoksikarbonil grubu, bir karbamoil grubu, bir mono- veya di-alkilkarbamoil grubu, bir fenil grubu, bir heterosiklik grubu ve bir okso grubundan oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen 1-3 ornatıkla ornatılabilir;

tercihe göre ornatılan doymamış kaynaştırılmış heterobisiklik halkası, doymamış bir kaynaştırılmış heterobisiklik halkası olup, tercihe göre bir halojen atomu, bir siyano grubu, bir alkil

grubu, bir alkoksi grubu, bir alkanoil grubu, bir mono- veya di-alkilamino grubu, bir alkanoilamino grubu, bir alkoksikarbonilamino grubu, bir karboksi grubu, bir alkoksikarbonil grubu, bir karbamoil grubu, bir mono- veya di-alkilkarbamoil grubu, bir fenil grubu, bir heterosiklik grubu ve bir okso grubundan oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen 1- 3 ornatıkla ornatılabilir; ve

tercihe göre ornatılan benzen halkası, bir benzen halkası olup, tercihe göre bir halojen atomu, bir siyano grubu, bir alkil grubu, bir alkoksi grubu, bir alkanoil grubu, bir mono- veya di-alkilamino grubu, bir alkanoilamino grubu, bir alkoksikarbonilamino grubu, bir karboksil grubu, bir alkoksikarbonil grubu, bir karbamoil grubu, bir mono- veya di-alkilkarbamoil grubu, bir fenil grubu, bir heterosiklik grubu, bir alkilen grubu ve bir alkenilen grubundan oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen 1-3 ornatıkla ornatılabilir;

burada doymamış monosiklik heterosiklik halkası, doymamış kaynaştırılmış heterobisiklik halkası ve benzen halkası üstünde yukarıda bahsedilen ornatıkların her biri, ayrıca bir halojen atomu, bir siyano grubu, bir alkil grubu, bir haloalkil grubu, bir alkoksi grubu, bir haloalkoksi grubu, bir alkanoil grubu, bir mono- veya di-alkilamino grubu, bir karboksil grubu, bir hidroksi grubu, bir fenil grubu, bir alkilendioksi grubu, bir alkilenoksi grubu, bir alkoksikarbonil grubu, bir karbamoil grubu ve bir mono- veya di-alkilkarbamoil grubundan oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen 1-3 ornatıkla ornatılabilir.

Mevcut açıklamanın tercih edilen bir görünümünde, formül (I) bileşiğinde,

(1) A Halkası, doymamış bir monosiklik heterosiklik halkası olup, tercihe göre bir halojen atomu, bir hidroksi grubu, bir siyano grubu, bir nitro grubu, bir alkil grubu, bir alkenil grubu, bir alkinil grubu, bir sikloalkil grubu, bir sikloalkilidenmetil grubu, bir alkoksi grubu, bir alkanoil grubu, bir alkiltiyo grubu, bir alkilsülfonil grubu, bir alkilsülfinil grubu, bir amino grubu, bir mono- veya di-

alkilamino grubu, bir sülfamoil grubu, bir mono- veya di-alkilsülfamoil grubu, bir karboksil grubu, bir alkoksikarbonil grubu, bir karbamoil grubu, bir mono- veya dialkylkarbamoil grubu, bir alkilsufonilamino grubu, bir fenil grubu, bir fenoksi grubu, bir fenilsülfonilamino grubu, bir fenilsülfonil grubu, bir heterosiklil grubu ve bir okso grubundan oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen 1-3 ornatıkla ornatılabilir ve

B Halkası, doymamış bir monosiklik heterosiklik halkası, doymamış bir kaynaştırılmış heterobisiklik halkası veya bir benzen halkası olup, her biri tercihe göre bir halojen atomu, bir hidroksi grubu, bir siyano grubu, bir nitro grubu, bir alkil grubu, bir alkenil grubu, bir alkinil grubu, bir sikloalkil grubu, bir sikloalkilidenmetil grubu, bir alkoksi grubu, bir alkanoil grubu, bir alkiltiyo grubu, bir alkilsülfonil grubu, bir alkilsülfonil grubu, bir amino grubu, bir mono- veya di-alkilamino grubu, bir sülfamoil grubu, bir mono- veya di-alkilsülfamoil grubu, bir karboksil grubu, bir alkoksikarbonil grubu, bir karbamoil grubu, bir mono- veya dialkylkarbamoil grubu, bir alkilsufonilamino grubu, bir fenil grubu, bir fenoksi grubu, bir fenilsülfonilamino grubu, bir fenilsülfonil grubu, bir heterosiklil grubu, bir alkilen grubu ve bir alkenilen grubundan oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen 1-3 ornatıkla ornatılabilir;

(2) A Halkası, bir benzen halkası olup, tercihe göre bir halojen atomu, bir hidroksi grubu, bir siyano grubu, bir nitro grubu, bir alkil grubu, bir alkenil grubu, bir alkinil grubu, bir sikloalkil grubu, bir sikloalkilidenmetil grubu, bir alkoksi grubu, bir alkanoil grubu, bir alkiltiyo grubu, bir alkilsülfonil grubu, bir alkilsülfonil grubu, bir amino grubu, bir mono- veya di-alkilamino grubu, bir alkanoilamino grubu, bir sülfamoil grubu, bir mono- veya di-alkilsülfamoil grubu, bir karboksil grubu, bir alkoksikarbonil grubu, bir karbamoil grubu, bir mono- veya dialkylkarbamoil grubu, bir alkilsufonilamino grubu, bir fenil grubu, bir fenoksi grubu, bir fenilsülfonilamino grubu, bir fenilsülfonil grubu, bir

heterosiklil grubu, bir alkilen grubu ve bir alkenilen grubundan oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen 1-3 ornatıkla ornatılabilir ve

5 B Halkası, doymamış bir monosiklik heterosiklik halkası veya doymamış bir kaynaştırılmış heterobisiklik halkası olup, her biri tercihe göre bir halojen atomu, bir hidroksi grubu, bir siyano grubu, bir nitro grubu, bir alkil grubu, bir alkenil grubu, bir alkinil grubu, bir sikloalkil grubu, bir sikloalkilidenmetil grubu, bir alkoksi grubu, bir alkanoil grubu, bir alkiltiyo grubu, bir alkilsülfonil grubu, bir alklisülfonil grubu, bir amino grubu, bir mono- veya di-alkilamino grubu, bir sülfamoil grubu, bir mono- veya di-alkilsülfamoil grubu, bir karboksil grubu, bir alkoksikarbonil grubu, bir karbamoil grubu, bir mono- veya di-alkilkarbamoil grubu, bir alkilsufonilamino grubu, bir fenil grubu, bir fenoksi grubu, bir fenilsülfonilamino grubu, bir fenilsülfonil grubu, bir heterosiklil grubu, bir alkilen grubu ve bir okso grubundan oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen 1-3 ornatıkla ornatılabilir; veya

20 (3) A Halkası, doymamış bir kaynaştırılmış heterobisiklik halkası olup, tercihe göre bir halojen atomu, bir hidroksi grubu, bir siyano grubu, bir nitro grubu, bir alkil grubu, bir alkenil grubu, bir alkinil grubu, bir sikloalkil grubu, bir sikloalkilidenmetil grubu, bir alkoksi grubu, bir alkanoil grubu, bir alkiltiyo grubu, bir alkilsülfonil grubu, bir alklisülfonil grubu, bir amino grubu, bir mono- veya di-alkilamino grubu, bir sülfamoil grubu, bir mono- veya di-alkilsülfamoil grubu, bir karboksil grubu, bir alkoksikarbonil grubu, bir karbamoil grubu, bir mono- veya di-alkilkarbamoil grubu, bir alkilsufonilamino grubu, bir fenil grubu, bir fenoksi grubu, bir fenilsülfonilamino grubu, bir fenilsülfonil grubu, bir heterosiklil grubu ve bir okso grubundan oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen 1-3 ornatıkla ornatılabilir ve

35 B Halkası, doymamış bir monosiklik heterosiklik halkası, doymamış bir kaynaştırılmış heterobisiklik halkası veya bir

benzen halkası olup, her biri tercihe göre bir halojen atomu, bir hidroksi grubu, bir siyano grubu, bir nitro grubu, bir alkil grubu, bir alkenil grubu, bir alkinil grubu, bir sikloalkil grubu, bir sikloalkilidenmetil grubu, bir alkoksi grubu, bir alkanoil grubu, bir alkiltiyo grubu, bir alkilsülfonil grubu, bir alklsülfonil grubu, bir amino grubu, bir mono- veya di-alkilamino grubu, bir sülfamoil grubu, bir mono- veya di-alkilsülfamoil grubu, bir karboksil grubu, bir alkoksikarbonil grubu, bir karbamoil grubu, bir mono- veya di-alkilkarbamoil grubu, bir alkilsufonilamino grubu, bir fenil grubu, bir fenoksi grubu, bir fenilsülfonilamino grubu, bir fenilsülfonil grubu, bir heterosiklik grubu, bir alkilen grubu ve bir okso grubundan oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen 1-3 ornatıkla ornatılabilir;

burada A halkası ve B Halkası üstünde yukarıda bahsedilen ornatıkların her biri tercihe göre, bir halojen atomu, bir siyano grubu, bir alkil grubu, bir haloalkil grubu, bir alkoksi grubu, bir haloalkoksi grubu, bir alkanoil grubu, bir mono- veya di-alkilamino grubu, bir karboksil grubu, bir hidroksi grubu, bir fenil grubu, bir alkilendioksi grubu, bir alkilenoksi grubu, bir alkoksikarbonil grubu, bir karbamoil grubu ve bir mono- veya di-alkilkarbamoil grubundan oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen 1-3 ornatıkla ornatılabilir.

Mevcut açıklamanın tercih edilen bir başka görünümünde, formül (I) bileşiğinde, A Halkası ve B Halkası şunlardır:

(1) A Halkası, doymamış bir monosiklik heterosiklik halkası olup, tercihe göre bir halojen atomu, bir düşük alkil grubu, bir halo-düşük alkil grubu, bir düşük alkoksi grubu veya an okso grubu ile ornatılabilir ve B Halkası, (a) bir benzen halkası tercihe göre ile ornatılabilen bir halojen atomu; bir siyano grubu; bir düşük alkil grubu; bir halo-düşük alkil grubu; bir düşük alkoksi grubu; bir halo-düşük alkoksi grubu; bir mono- veya di-düşük alkilamino grubu; ile ornatılan bir fenil grubu tercihe göre bir halojen atomu, bir siyano grubu, bir düşük alkil grubu, bir halo-düşük alkil grubu, bir düşük alkoksi grubu veya

bir mono- veya di-düşük alkilamino grubu; veya ile ornatılan bir heterosiklil grubu tercihe göre bir halojen atomu, bir siyano grubu, bir düşük alkil grubu, bir halo-düşük alkil grubu, bir düşük alkoksi grubu veya bir mono- veya di-düşük alkilamino grubu; (b) doymamış bir monosiklik heterosiklik halkası tercihe göre den seçilen bir grup ile ornatılabilen bir halojen atomu, siyano grubu, bir düşük alkil grubu, bir halo-düşük alkil grubu, bir düşük alkoksi grubu, bir halo-düşük alkoksi grubu, bir mono- veya di-düşük alkilamino grubu, bir fenil grubu ile ornatılabilen bir halojen atomu, siyano grubu, bir düşük alkil grubu, bir halo-düşük alkil grubu, bir düşük alkoksi grubu veya bir mono- veya di- düşük alkilamino grubu; ve bir heterosiklil grubu tercihe göre den seçilen bir grup ile ornatılabilen bir halojen atomu, siyano grubu, bir düşük alkil grubu, bir halo-düşük alkil grubu, bir düşük alkoksi grubu veya bir mono- veya di- düşük alkilamino grubu; veya (c) doymamış bir kaynaştırılmış heterobisiklik halkası tercihe göre den seçilen bir grup ile ornatılabilen bir halojen atomu, siyano grubu, bir düşük alkil grubu, bir halo-düşük alkil grubu, bir düşük alkoksi grubu, bir halo-düşük alkoksi grubu, bir mono- veya di-düşük alkilamino grubu, bir fenil grubu ile ornatılabilen bir halojen atomu, siyano grubu, bir düşük alkil grubu, bir halo-düşük alkil grubu, bir düşük alkoksi grubu veya bir mono- veya di-düşük alkilamino grubu; ve bir heterosiklil grubu tercihe göre den seçilen bir grup ile ornatılabilen bir halojen atomu, siyano grubu, bir düşük alkil grubu, bir halo-düşük alkil grubu, bir düşük alkoksi grubu veya bir mono- veya di-düşük alkilamino grubu;

(2) A Halkası, bir benzen halkası olup, tercihe göre bir halojen atomu, bir düşük alkil grubu, bir halo-düşük alkil grubu, bir düşük alkoksi grubu, bir fenil grubu veya bir düşük alkenilen grubu ile ornatılabilir ve B Halkası, (a) doymamış bir monosiklik heterosiklik halkası olup, tercihe göre bir halojen atomu; bir siyano grubu; bir düşük alkil grubu; bir halo-düşük alkil grubu; bir fenil-düşük alkil grubu; bir düşük alkoksi grubu; bir halo-düşük alkoksi grubu; bir mono- veya di-düşük alkilamino grubu;

tercihe göre bir halojen atomu, bir siyano grubu, bir düşük alkil grubu, bir halo-düşük alkil grubu, bir düşük alkoksi grubu, bir mono- veya di-düşük alkilamino grubu veya bir karbamoil grubu ile ornatılan bir fenil grubu; veya tercihe göre bir halojen atomu, bir siyano grubu, bir düşük alkil grubu, bir halo-düşük alkil grubu, bir düşük alkoksi grubu, bir mono- veya di-düşük alkilamino grubu veya bir karbamoil grubu ile ornatılan bir heterosiklil grubu ile ornatılabilir; (b) doymamış bir kaynaştırılmış heterobisiklik halkası olup, tercihe göre bir halojen atomu, siyano grubu, bir düşük alkil grubu, bir halo-düşük alkil grubu, bir düşük alkoksi grubu, bir halo-düşük alkoksi grubu, bir mono- veya di-düşük alkilamino grubu, bir halojen atomu, siyano grubu, bir düşük alkil grubu, bir halo-düşük alkil grubu, bir düşük alkoksi grubu veya bir mono- veya di-düşük alkilamino grubu ile ornatılabilen bir fenil grubu; ve tercihe göre bir halojen atomu, siyano grubu, bir düşük alkil grubu, bir halo-düşük alkil grubu, bir düşük alkoksi grubu veya bir mono- veya di-düşük alkilamino grubundan seçilen bir grup ile ornatılabilen bir heterosiklil grubundan seçilen bir grup ile ornatılabilir; veya

(3) A Halkası, doymamış bir kaynaştırılmış heterobisiklik halkası olup, tercihe göre bir halojen atomu, bir düşük alkil grubu, bir halo-düşük alkil grubu, bir düşük alkoksi grubu veya bir okso grubu ile ornatılabilir ve B Halkası, (a) bir benzen halkası olup, tercihe göre bir halojen atomu, siyano grubu, bir düşük alkil grubu, bir halo-düşük alkil grubu, bir düşük alkoksi grubu, bir halo-düşük alkoksi grubu, bir mono- veya di-düşük alkilamino grubu, bir halojen atomu, siyano grubu, bir düşük alkil grubu, bir halo-düşük alkil grubu, bir düşük alkoksi grubu veya bir mono- veya di-düşük alkilamino grubu ile ornatılabilen bir fenil grubu; ve tercihe göre bir halojen atomu, siyano grubu, bir düşük alkil grubu, bir halo-düşük alkil grubu, bir düşük alkoksi grubu veya bir mono- veya di-düşük alkilamino grubundan seçilen bir grup ile ornatılabilen bir heterosiklil grubundan seçilen bir grup ile ornatılabilir; (b) doymamış bir monosiklik

heterosiklik halkası olup, tercihe göre bir halojen atomu; bir siyano grubu; bir düşük alkil grubu; bir halo-düşük alkil grubu; bir düşük alkoksi grubu; bir halo-düşük alkoksi grubu; bir mono- veya di-düşük alkilamino grubu; tercihe göre bir halojen atomu, bir siyano grubu, bir düşük alkil grubu, bir halo-düşük alkil grubu, bir düşük alkoksi grubu veya bir mono- veya di-düşük alkilamino grubu ile ornatılan bir fenil grubu; veya tercihe göre bir halojen atomu, bir siyano grubu, bir düşük alkil grubu, bir halo-düşük alkil grubu, bir düşük alkoksi grubu veya bir mono- veya di-düşük alkilamino grubu ile ornatılan bir heterosiklik grubu ile ornatılabilir; veya (c) doymamış bir kaynaştırılmış heterobisiklik halkası olup, tercihe göre bir halojen atomu, siyano grubu, bir düşük alkil grubu, bir halo-düşük alkil grubu, bir düşük alkoksi grubu, bir halo-düşük alkoksi grubu, bir mono- veya di-düşük alkilamino grubu, bir halojen atomu, siyano grubu, bir düşük alkil grubu, bir halo-düşük alkil grubu, bir düşük alkoksi grubu veya bir mono- veya di-düşük alkilamino grubu ile ornatılabilen bir fenil grubu; ve tercihe göre bir halojen atomu, siyano grubu, bir düşük alkil grubu, bir halo-düşük alkil grubu, bir düşük alkoksi grubu veya bir mono- veya di-düşük alkilamino grubundan seçilen bir grup ile ornatılabilen bir heterosiklik grubundan seçilen bir grup ile ornatılabilir.

Tercih edilen bir başka görünümde, Formül (I) bileşiğinde, Y, -CH₂-'dir ve 1-pozisyonunda olan X'e göre A halkasının 3 konumunda bağlantılanır, A halkası, bir düşük alkil grubu, bir halo-düşük alkil grubu, bir halojen atomu, bir düşük alkoksi grubu, bir fenil grubu ve bir daha düşük alkenilen grubu ve B Halkası, doymamış bir monosiklik heterosiklik halkası veya doymamış bir kaynaştırılmış heterobisiklik halkasından oluşan gruptan seçilen 1-3 ornatıkla ornatılan bir benzen halkası olup, her biri bir düşük alkil grubu, bir halo-düşük alkil grubu, bir fenil-düşük alkil grubu, bir halojen atomu, bir düşük alkoksi grubu, bir halo-düşük alkoksi grubu, bir fenil grubu, bir halofenil grubu, bir siyanofenil grubu, bir düşük alkilfenil grubu, bir halo-

düşük alkilfenil grubu, bir düşük alkoksifenil grubu, bir halo-
düşük alkoksi fenil grubu, bir düşük alkilenedioksifenil grubu,
bir düşük alkileneoksi fenil grubu, bir mono- veya di- düşük
alkilaminofenil grubu, bir karbamoil fenil grubu, bir mono- veya
5 di-düşük alkilkarbamoilfenil grubu, bir heterosiklil grubu, bir
haloheterosiklil grubu, bir siyanoheterosiklil grubu, bir düşük
alkilheterosiklil grubu, bir düşük alkoksiheterosiklil grubu,
bir mono- veya di-düşük alkilaminoheterosiklil grubu, bir
karbamoilheterosiklil grubu ve bir mono- veya di-düşük
10 alkilkarbamoil grubundan oluşan gruptan seçilen 1-3 ornatıkla
ornatılabilir.

Bir başka daha tercih edilebilir görünümde, formül (I)
bileşiğinde, Y, -CH₂-'dir ve 1-pozisyonunda olan X'e göre A
halkasının 3 konumunda bağlantılanır, A halkası, bir düşük alkil
15 grubu, bir halojen atomu, bir düşük alkoksi grubu ve bir okso
grubundan oluşan gruptan seçilen 1-3 ornatıkla ornatılabilen
doymamış bir monosiklik heterosiklik halkasıdır ve B Halkası,
bir düşük alkil grubu, bir halo-düşük alkil grubu, bir halojen
atomu, bir düşük alkoksi grubu, bir halo-düşük alkoksi grubu,
20 bir fenil grubu, bir halofenil grubu, bir siyanofenil grubu, bir
düşük alkilfenil grubu, bir halo- düşük alkilfenil grubu, bir
düşük alkoksifenil grubu, bir heterosiklil grubu, bir
haloheterosiklil grubu, bir siyanoheterosiklil grubu, bir düşük
alkilheterosiklil grubu ve bir düşük alkoksiheterosiklil grubu
25 ndan oluşan gruptan seçilen 1-3 ornatıkla ornatılabilen bir
benzen halkasıdır.

Ayrıca, bir başka tercih edilebilir görünümde, formül (I)
bileşiğinde, Y, -CH₂-'dir ve, 1-pozisyonunda olan X'e göre A
halkasının 3 konumunda bağlantılanır, A halkası, bir düşük alkil
30 grubu, bir halojen atomu, bir düşük alkoksi grubu ve bir okso
grubu ve B Halkası, doymamış bir monosiklik heterosiklik halkası
veya doymamış bir kaynaştırılmış heterobisiklik halkasından
oluşan gruptan seçilen 1-3 ornatıkla ornatılabilen doymamış bir
monosiklik heterosiklik halkası olup, her biri bir düşük alkil
35 grubu, bir halo-düşük alkil grubu, bir halojen atomu, bir düşük

- alkoksi grubu, bir halo-düşük alkoksi grubu, bir fenil grubu, bir halofenil grubu, bir siyanofenil grubu, bir düşük alkilfenil grubu, bir halo-düşük alkilfenil grubu, bir düşük alkoksifenil grubu, bir halo- düşük alkoksifenil grubu, bir heterosiklil grubu, bir haloheterosiklil grubu, bir siyanoheterosiklil grubu, bir düşük alkilheterosiklil grubu ve bir düşük alkoksiheterosiklil grubundan oluşan gruptan seçilen 1-3 ornatıkla ornatılabilir. Mevcut buluşun daha çok tercih edilen bir uygulamasında, X bir karbon atomudur ve Y, -CH₂-'dir.
- 10 Ayrıca, bir başka tercih edilebilir görünümde, formül (I) bileşiğinde, halka A ve halka B şunlardır:
- (1) A Halkası, bir benzen halkası olup, tercihe göre bir halojen atomu, bir düşük alkil grubu tercihe göre ile ornatılan bir halojen atomu veya bir düşük alkoksi grubu, bir düşük alkoksi grubu tercihe göre ile ornatılan bir halojen atomu veya bir düşük alkoksi grubu, bir sikloalkil grubu, bir sikloalkoksi grubu, bir fenil grubu ve bir daha düşük alkenilen grubundan oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen 1-3 ornatıkla ornatılabilir ve
- 15 B Halkası, doymamış bir monosiklik heterosiklik halkası veya doymamış bir kaynaştırılmış heterobisiklik halkası olup, her biri tercihe göre bir halojen atomu; tercihe göre, bir düşük alkoksi grubu veya bir fenil grubu ile ornatılan bir halojen atomu bir düşük alkil grubu; tercihe göre ile ornatılan bir halojen atomu veya bir düşük alkoksi grubu bir düşük alkoksi grubu; bir sikloalkil grubu; bir sikloalkoksi grubu; tercihe göre bir halojen atomu, bir siyano grubu, bir düşük alkil grubu, bir halo-düşük alkil grubu, bir düşük alkoksi grubu, bir halo-düşük alkoksi grubu veya bir karbamoil grubu ile ornatılan bir fenil grubu; tercihe göre bir halojen atomu, bir siyano grubu,
- 20 bir düşük alkil grubu, bir halo-düşük alkil grubu, bir düşük alkoksi grubu, bir halo-düşük alkoksi grubu ile ornatılan bir heterosiklil grubu veya bir karbamoil grubu; ve bir okso grubundan oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen 1-3 ornatıkla ornatılabilir,
- 25 (2) A Halkası, doymamış bir monosiklik heterosiklik halkası
- 30
- 35

olup, tercihe göre bir halojen atomu, tercihe göre bir düşük alkoksi grubu ile ornatılan bir düşük alkil grubu, tercihe göre ile ornatılan bir halojen atomu veya bir düşük alkoksi grubu, bir sikloalkil grubu, bir sikloalkoksi grubu ve bir okso grubu
5 bir düşük alkoksi grubundan oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen 1-3 ornatıkla ornatılabilir ve

B Halkası, bir benzen halkası olup, tercihe göre bir halojen atomu; tercihe göre bir halojen atomu, bir düşük alkoksi grubu veya bir fenil grubu ile ornatılan bir düşük alkil grubu; tercihe
10 göre bir halojen atomu veya bir düşük alkoksi grubu ile ornatılan bir düşük alkoksi grubu; bir sikloalkil grubu; bir sikloalkoksi grubu; tercihe göre bir halojen atomu, bir siyano grubu, bir düşük alkil grubu, bir halo-düşük alkil grubu, bir düşük alkoksi grubu veya bir halo- düşük alkoksi grubu ile ornatılan bir fenil
15 grubu; tercihe göre bir halojen atomu, bir siyano grubu, bir düşük alkil grubu, bir halo-düşük alkil grubu, bir düşük alkoksi grubu veya bir halo-düşük alkoksi grubu ile ornatılan bir heterosiklil grubu; bir düşük alkilen grubundan oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen 1-3 ornatıkla ornatılabilir,

(3) A Halkası, doymamış bir monosiklik heterosiklik halkası
20 olup, tercihe göre bir halojen atomu, tercihe göre bir halojen atomu veya bir düşük alkoksi grubu ile ornatılan bir düşük alkil grubu, tercihe göre bir halojen atomu veya bir düşük alkoksi grubu, bir sikloalkil grubu, bir sikloalkoksi grubu ile ornatılan bir düşük alkoksi grubu ve bir okso grubundan oluşan
25 gruptan bağımsız olarak seçilen 1-3 ornatıkla ornatılabilir,

B Halkası, doymamış bir monosiklik heterosiklik halkası veya doymamış bir kaynaştırılmış heterobisiklik halkası olup, her biri tercihe göre bir halojen atomu; tercihe göre bir halojen
30 atomu, bir düşük alkoksi grubu veya bir fenil grubu ile ornatılan bir düşük alkil grubu; tercihe göre bir halojen atomu veya bir düşük alkoksi grubu ile ornatılan bir düşük alkoksi grubu; bir sikloalkil grubu; bir sikloalkoksi grubu; tercihe göre bir halojen atomu, bir siyano grubu, bir düşük alkil grubu, bir halo-
35 düşük alkil grubu, bir düşük alkoksi grubu veya bir halo- düşük

alkoksi grubu ile ornatılan bir fenil grubu; tercihe göre bir halojen atomu, bir siyano grubu, bir düşük alkil grubu, bir halo-düşük alkil grubu, bir düşük alkoksi grubu veya bir halo-düşük alkoksi grubu ile ornatılan bir heterosiklil grubu; ve bir okso grubundan oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen 1-3 ornatıkla ornatılabilir;

(4) A Halkası, doymamış bir kaynaştırılmış heterobisiklik halkası olup, tercihe göre bir halojen atomu, tercihe göre bir düşük alkoksi grubu ile ornatılan bir düşük alkil grubu, tercihe göre bir halojen atomu veya bir düşük alkoksi grubu, bir sikloalkil grubu, bir sikloalkoksi grubu ve bir okso grubu ile ornatılan bir düşük alkoksi grubundan oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen 1-3 ornatıkla ornatılabilir,

B Halkası, bir benzen halkası olup, tercihe göre bir halojen atomu; tercihe göre bir halojen atomu, bir düşük alkoksi grubu veya bir fenil grubu ile ornatılan bir düşük alkil grubu; tercihe göre bir halojen atomu veya bir düşük alkoksi grubu ile ornatılan bir düşük alkoksi grubu; bir sikloalkil grubu; bir sikloalkoksi grubu; tercihe göre bir halojen atomu, bir siyano grubu, bir düşük alkil grubu, bir halo-düşük alkil grubu, bir düşük alkoksi grubu veya bir halo- düşük alkoksi grubu ile ornatılan bir fenil grubu; tercihe göre bir halojen atomu, bir siyano grubu, bir düşük alkil grubu, bir halo-düşük alkil grubu, bir düşük alkoksi grubu veya bir halo-düşük alkoksi grubu ile ornatılan bir heterosiklil grubu; ve bir düşük alkilen grubundan oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen 1-3 ornatıkla ornatılabilir, veya

(5) A Halkası, doymamış bir monosiklik heterosiklik halkası olup, tercihe göre bir halojen atomu, tercihe göre bir düşük alkoksi grubu ile ornatılan bir düşük alkil grubu, tercihe göre bir halojen atomu veya bir düşük alkoksi grubu, bir sikloalkil grubu, bir sikloalkoksi grubu ve bir okso grubu ile ornatılan bir düşük alkoksi grubundan oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen 1-3 ornatıkla ornatılabilir,

B Halkası, doymamış bir monosiklik heterosiklik halkası veya

doymamış bir kaynaştırılmış heterobisiklik halkası olup, her biri tercihe göre bir halojen atomu; tercihe göre ile ornatılan bir düşük alkil grubu bir halojen atomu, bir düşük alkoksi grubu veya bir fenil grubu; tercihe göre bir halojen atomu veya bir düşük alkoksi grubu ile ornatılan bir düşük alkoksi grubu; bir sikloalkil grubu; bir sikloalkoksi grubu; tercihe göre bir halojen atomu, bir siyano grubu, bir düşük alkil grubu, bir halo-düşük alkil grubu, bir düşük alkoksi grubu veya bir halo-düşük alkoksi grubu ile ornatılan bir fenil grubu; tercihe göre bir halojen atomu, bir siyano grubu, bir düşük alkil grubu, bir halo-düşük alkil grubu, bir düşük alkoksi grubu veya bir halo-düşük alkoksi grubu ile ornatılan bir heterosiklik grubu; ve bir okso grubundan oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen 1-3 ornatıkla ornatılabilir.

Bir başka tercih edilebilir görünümde, Formül (I) bileşiğinde, 1-pozisyonunda olan X'e göre Y, A halkasının 3 konumuna bağlantılanır, A halkası, bir benzen halkası olup, tercihe göre bir halojen atomu, tercihe göre bir halojen atomu, bir düşük alkoksi grubu veya bir fenil grubu ile ornatılan bir düşük alkil grubu ile ornatılabilir ve B Halkası, doymamış bir monosiklik heterosiklik halkası veya doymamış bir kaynaştırılmış heterobisiklik halkası olup, tercihe göre bir halojen atomu; tercihe göre bir halojen atomu veya bir fenil grubu ile ornatılan bir düşük alkil grubu; bir düşük alkoksi grubu; tercihe göre bir halojen atomu, bir siyano grubu, bir düşük alkil grubu, bir halo-düşük alkil grubu veya bir düşük alkoksi grubu ile ornatılan bir fenil grubu; tercihe göre bir halojen atomu, bir siyano grubu, bir düşük alkil grubu, bir halo-düşük alkil grubu veya bir düşük alkoksi grubu ile ornatılan bir heterosiklik grubu; ve bir okso grubundan oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen 1-3 ornatıkla ornatılabilir.

Bir başka daha tercih edilebilir görünümde, formül (I) bileşiğinde, 1-pozisyonunda olan X'e göre Y, A halkasının 3 konumuna bağlantılanır, A halkası, doymamış bir monosiklik heterosiklik halkası olup, tercihe göre bir halojen atomu, bir

düşük alkil grubu ve bir okso grubundan seçilen bir ornatık ile ornatılabilir ve B Halkası, bir benzen halkası olup, tercihe göre bir halojen atomu; tercihe göre ile ornatılan bir düşük alkil grubu bir halojen atomu veya bir fenil grubu; bir düşük alkoksi grubu; tercihe göre ile ornatılan bir fenil grubu bir halojen atomu, bir siyano grubu, bir düşük alkil grubu, bir halo-düşük alkil grubu veya bir düşük alkoksi grubu; ile ornatılan bir heterosiklik grubu tercihe göre bir halojen atomu, bir siyano grubu, bir düşük alkil grubu, bir halo-düşük alkil grubu veya bir düşük alkoksi grubu; ve bir düşük alkilen grubundan oluşan gruptan seçilen bir ornatık ile ornatılabilir.

Tercih edilebilir doymamış monosiklik heterosiklik halkası örnekleri arasında, bir nitrojen atomu, bir oksijen atomu, ve bir kükürt atomu arasından bağımsız olarak seçilen 1 veya 2 heteroatoma sahip bir 5- veya 6-üyelili doymamış heterosiklik halkası bulunur. Daha spesifik olarak, tercih edilenler furan, tiyofen, oksazol, izoksazol, triazol, tetrazol, pirazol, piridin, pirimidin, pirazin, dihidroizoksazol, dihidropiridin ve tiyazoldür. Tercih edilen doymamış kaynaşmış heterobisiklik halkası, bağımsız olarak bir azot atomu, bir oksijen atomu ve bir kükürt atomundan seçilen 1 ila 4 heteroatom içeren 9 veya 10 üyelili doymamış kaynaşmış bir heterosiklik halkası içerir. Daha spesifik olarak, tercih edilen, indolin, izoindolin, benzotiyazol, benzoksazol, indol, indazol, kinolin, izokinolin, benzotiyofen, benzofuran, tiyenotiyofen, ve dihidroizokinolindir.

Daha tercih edilen bir görünümde, formül (I) bileşiğinde, A halkası, bir benzen halkası olup, tercihe göre bir halojen atomu, bir düşük alkil grubu, bir halo-düşük alkil grubu, bir düşük alkoksi grubu ve bir fenil grubundan oluşan gruptan seçilen bir ornatık ile ornatılabilir ve B Halkası, tiyofen, furan, benzofuran, benzotiyofen ve benzotiyazolden oluşan gruptan seçilen bir heterosiklik halkasıdır, burada heterosiklik halkası, tercihe göre aşağıdaki gruptan seçilen bir ornatıkla ornatılabilir: bir halojen atomu, bir siyano grubu, bir düşük

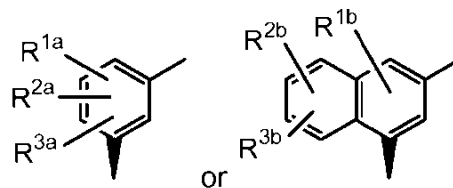
alkil grubu, bir halo-düşük alkil grubu, bir fenil-düşük alkil grubu, bir düşük alkoksi grubu, bir halo-düşük alkoksi grubu, bir fenil grubu, bir halofenil grubu, bir düşük alkilfenil grubu, bir düşük alkoksifenil grubu, bir tiyenil grubu, bir halotiyenil grubu, bir piridil grubu, bir halopiridil grubu ve bir tiyazolil grubu.

Daha başka bir tercih edilen görünümde, formül (I) bileşiğinde, Y, - CH₂-'dir, A halkası, tiyofen, dihidroizokinolin, dihidroizoksazol, triazol, pirazol, dihidropiridin, dihidroindol, indol, indazol, piridin, pirimidin, pirazin, kinolin ve bir izoindolin ndan oluşan gruptan seçilen doymamış bir monosiklik heterosiklik halkası veya doymamış bir kaynaştırılmış heterobisiklik halkasıdır, burada heterosiklik halkası, tercihe göre aşağıdaki gruptan seçilen bir ornatıkla ornatılabilir: bir halojen atomu, bir düşük alkil grubu ve bir okso grubu ve B Halkası, bir benzen halkası olup, tercihe göre aşağıdaki gruptan seçilen bir ornatık ile ornatılabilir: bir halojen atomu, bir düşük alkil grubu, bir halo-düşük alkil grubu, bir düşük alkoksi grubu ve bir halo- düşük alkoksi grubu.

Tercih edilen ayrı bir görünümde, formül (I) bileşiğinde, A halkası, bir halojen atomu veya bir düşük alkil grubu ile ornatılmış olan bir benzen halkasıdır ve B Halkası, bahsedilen fenil grubu ve heterosiklil grubunun bir halojen atomu, bir siyano grubu, bir düşük alkil grubu, bir halo-düşük alkil grubu, bir düşük alkoksi grubu ve bir halo- düşük alkoksi grubundan seçilen 1-3 ornatık ile ornatılmış olduğu fenil grubu veya bir heterosiklil grubu ile ornatılmış olan tiyenil grubudur.

Ayrıca, başka bir görünümde, Formül (I) bileşiğinin tercih edilebilir örnekleri arasında bir bileşik bulunur, bu bileşikte

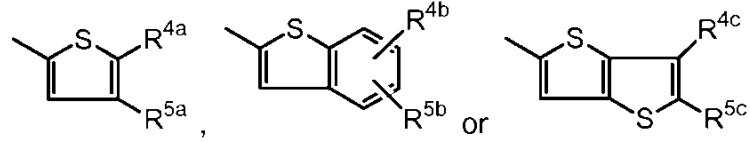
A Halkası şudur:



burada R^{1a}, R^{2a}, R^{3a}, R^{1b}, R^{2b} ve R^{3b}'in her biri bağımsız olarak

hidrojen atomu, bir halojen atomu, bir hidroksi grubu, bir
alkoksi grubu, bir alkil grubu, bir haloalkil grubu, bir
haloalkoksi grubu, bir hidroksialkil grubu, bir alkoksialkil
grubu, bir alkoksialkoksi grubu, bir alkenil grubu, bir alkinil
5 grubu, bir sikloalkil grubu, bir sikloalkilidenmetil grubu, bir
sikloalkenil grubu, bir sikloalkiloksi grubu, bir fenil grubu,
bir fenilalkoksi grubu, bir siyano grubu, bir nitro grubu, bir
amino grubu, bir mono- veya di-alkilamino grubu, bir
alkanoilamino grubu, bir karboksil grubu, bir alkoksikarbonil
10 grubu, bir karbamoil grubu, bir mono- veya di-alkilkarbamoil
grubu, bir alkanoil grubu, bir alkilsülfonilamino grubu, bir
fenilsülfonilamino grubu, bir alkilsülfinil grubu, bir
alkilsülfonil grubu veya bir fenilsülfonil grubudur ve

B Halkası şudur:



burada R^{4a} ve R^{5a}'nın her biri bağımsız olarak hidrojen atomu;
bir halojen atomu; bir hidroksi grubu; bir alkoksi grubu; bir
alkil grubu; bir haloalkil grubu; bir haloalkoksi grubu; bir
hidroksialkil grubu; bir alkoksialkil grubu; bir fenilalkil
grubu; bir alkoksialkoksi grubu; bir hidroksialkoksi grubu; bir
20 alkenil grubu; bir alkinil grubu; bir sikloalkil grubu; bir
sikloalkilidenmetil grubu; bir sikloalkenil grubu; bir
sikloalkiloksi grubu; bir feniloksi grubu; bir fenilalkoksi
grubu; bir siyano grubu; bir nitro grubu; bir amino grubu; bir
25 mono- veya di-alkilamino grubu; bir alkanoilamino grubu; bir
karboksil grubu; bir alkoksikarbonil grubu; bir karbamoil grubu;
bir mono- veya di-alkilkarbamoil grubu; bir alkanoil grubu; bir
alkilsülfonilamino grubu; bir fenilsülfonilamino grubu; bir
alkilsülfinil grubu; bir alkilsülfonil grubu; bir fenilsülfonil
30 grubu; tercihe göre bir halojen atomu, bir siyano grubu, bir
alkil grubu, bir haloalkil grubu, bir alkoksi grubu, bir
haloalkoksi grubu, bir alkilendioksi grubu, bir alkilenoksi
grubu, bir mono- veya di-alkilamino grubu, bir karbamoil grubu

veya bir mono- veya di-alkilkarbamoil grubu ile ornatılan bir fenil grubu; veya tercihe göre bir halojen atomu, bir siyano grubu, bir alkil grubu, bir haloalkil grubu, bir alkoksi grubu, bir haloalkoksi grubu, bir karbamoil grubu veya bir mono- veya di-alkilkarbamoil grubu ile ornatılan bir heterosiklil grubudur veya R^{4a} ve R^{5a}, birbirlerine bunların terminallerinde bir alkilen grubu oluşturmak üzere bağlanır; ve R^{4b}, R^{5b}, R^{4c} ve R^{5c}'nin her biri bağımsız olarak hidrojen atomu; bir halojen atomu; bir hidroksi grubu; bir alkoksi grubu; bir alkil grubu; bir haloalkil grubu; bir haloalkoksi grubu; bir hidroksialkil grubu; bir alkoksialkil grubu; bir fenilalkil grubu; bir alkoksialkoksi grubu; bir hidroksialkoksi grubu; bir alkenil grubu; bir alkinil grubu; bir sikloalkil grubu; bir sikloalkilidenmetil grubu; bir sikloalkenil grubu; bir sikloalkiloksi grubu; bir feniloksi grubu; bir fenilalkoksi grubu; bir siyano grubu; bir nitro grubu; bir amino grubu; bir mono- veya di-alkilamino grubu; bir alkanoilamino grubu; bir karboksil grubu; bir alkoksikarbonil grubu; bir karbamoil grubu; bir mono- veya di-alkilkarbamoil grubu; bir alkanoil grubu; bir alkilsülfonilamino grubu; bir fenilsülfonilamino grubu; bir alkilsülfonil grubu; bir fenilsülfonil grubu; tercihe göre bir halojen atomu, bir siyano grubu, bir alkil grubu, bir haloalkil grubu, bir alkoksi grubu, bir haloalkoksi grubu, bir metilenedioksi grubu, bir etilenoksi grubu veya bir mono- veya di-alkilamino grubu ile ornatılan bir fenil grubu; veya tercihe göre bir halojen atomu, bir siyano grubu, bir alkil grubu, bir haloalkil grubu, bir alkoksi grubu veya bir haloalkoksi grubu ile ornatılan bir heterosiklil grubudur.

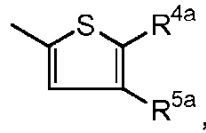
daha tercih edilen, bir formül (I) bileşiği olup, burada R^{1a}, R^{2a}, R^{3a}, R^{1b}, R^{2b} ve R^{3b}'in her biri bağımsız olarak hidrojen atomu, bir halojen atomu, bir düşük alkil grubu, bir halo-düşük alkil grubu, bir düşük alkoksi grubu veya bir fenil grubudur; R^{4a} ve R^{5a}'nın her biri bağımsız olarak hidrojen atomu; bir halojen atomu; bir düşük alkil grubu; bir halo-düşük alkil grubu;

bir fenil-düşük alkil grubu; ile ornatılan bir fenil grubu tercihe göre bir halojen atomu, bir siyano grubu, bir düşük alkil grubu, bir halo-düşük alkil grubu, bir düşük alkoksi grubu, bir halo-düşük alkoksi grubu, bir metilenedioksi grubu, bir etilenoksi grubu, bir mono- veya di-düşük alkilamino grubu, bir karbamoil grubu veya bir mono- veya di-düşük alkilkarbamoil grubu; veya tercihe göre bir halojen atomu, bir siyano grubu, bir düşük alkil grubu, bir düşük alkoksi grubu, bir karbamoil grubu ile ornatılan bir heterosiklil grubudur, veya

10 bir mono- veya di-düşük alkilkarbamoil grubu veya R^{4a} ve R^{5a}, birbirlerine bunların terminallerinde bir düşük alkilen grubu oluşturmak üzere bağlanır; ve

R^{4b}, R^{5b}, R^{4c} ve R^{5c}'in her biri bağımsız olarak hidrojen atomu, bir halojen atomu, bir düşük alkil grubu, bir halo-düşük alkil grubu, bir düşük alkoksi grubu veya bir halo-düşük alkoksi grubudur.

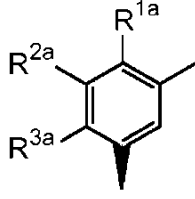
Ayrıca, B Halkasının aşağıdaki yapının bir halkası olduğu formül (I) bileşiği tercih edilir:



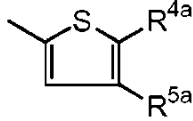
20 burada R^{4a}, tercihe göre bir halojen atomu, bir siyano grubu, bir düşük alkil grubu, bir halo-düşük alkil grubu, bir düşük alkoksi grubu, bir halo-düşük alkoksi grubu, bir metilenedioksi grubu, bir etilenoksi grubu, bir mono- veya di-düşük alkilamino grubu, bir karbamoil grubu veya bir mono- veya di-düşük alkilkarbamoil grubu ile ornatılan bir fenil grubu; veya tercihe göre bir halojen atomu, bir siyano grubu, bir düşük alkil grubu, bir düşük alkoksi grubu, bir karbamoil grubu veya bir mono- veya di-düşük alkilkarbamoil grubu ile ornatılan bir heterosiklil grubudur ve R^{5a} bir hidrojen atomudur, veya

30 R^{4a} ve R^{5a}, birbirlerine düşük alkilen grubu oluşturmak için terminallerinde bağlanır.

Mevcut buluşa göre A halkası şudur:



burada R^{1a} bir halojen atomu, bir düşük alkil grubu veya bir düşük alkoksi grubudur ve R^{2a} ve R^{3a}, hidrojen atomlarıdır; ve B Halkası şudur:



5

burada R^{4a}, tercihe göre bir halojen atomu, bir siyano grubu, bir düşük alkil grubu, bir halo-düşük alkil grubu, bir düşük alkoksi grubu, bir halo-düşük alkoksi grubu, bir mono- veya di-düşük alkilamino grubu, bir karbamoil grubu ve bir mono- veya di-düşük alkilkarbamoil grubu ile ornatılan bir fenil grubu; veya tercihe göre bir halojen atomu, bir siyano grubu, bir düşük alkil grubu, bir düşük alkoksi grubu, bir karbamoil grubu veya bir mono- veya di-düşük alkilkarbamoil grubundan oluşan gruptan seçilen bir ornatıkla ornatılan bir heterosiklil grubudur ve R^{5a}, hidrojen atomudur ve Y, - CH₂ -'dir.

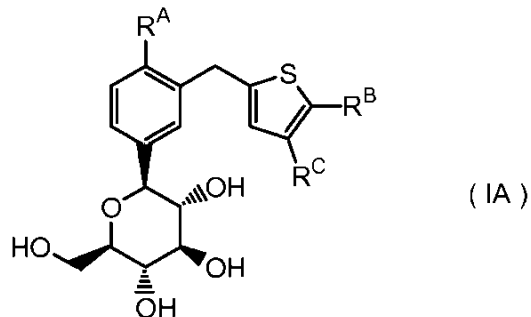
10

15

Daha tercih edilebilir uygulamada, formül (I) bileşiğinde, R^{4a}, tercihe göre bir halojen atomu, bir siyano grubu, bir düşük alkil grubu, bir halo-düşük alkil grubu, bir düşük alkoksi grubu veya bir halo-düşük alkoksi grubu ile ornatılan bir fenil grubu; veya tercihe göre bir halojen atomu, bir siyano grubu, bir düşük alkil grubu veya bir düşük alkoksi grubu ile ornatılan bir heterosiklil grubudur.

20

Bir başka uygulamada, bir tercih edilebilir formül (I) bileşiği aşağıdaki Formül (IA) ile temsil edilebilir:

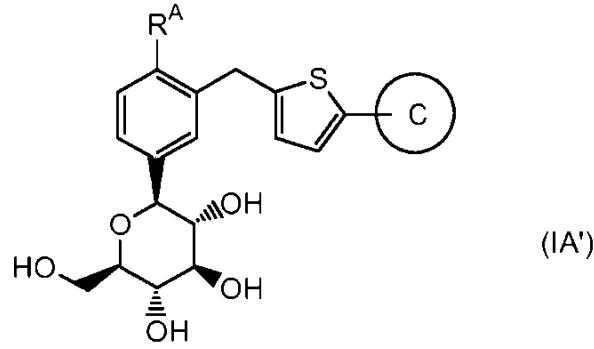


(IA)

25

burada R^A , bir halojen atomu, bir düşük alkil grubu veya bir düşük alkoksi grubudur; R^B , tercihe göre bir halojen atomu, bir siyano grubu, bir düşük alkil grubu, bir halo-düşük alkil grubu, bir düşük alkoksi grubu, bir halo-düşük alkoksi grubu, bir metilenedioksi grubu, bir etilenoksi grubu, bir mono- veya di-düşük alkilamino grubu, bir karbamoil grubu ve bir mono- veya di-düşük alkilkarbamoil grubundan seçilen 1-3 ornatıkla ornatılan bir fenil grubu; veya tercihe göre bir halojen atomu, bir siyano grubu, bir düşük alkil grubu, bir halo-düşük alkil grubu, bir düşük alkoksi grubu, bir halo-düşük alkoksi grubu, bir mono- veya di-düşük alkilamino grubu, bir karbamoil grubu ve bir mono- veya di-düşük alkilkarbamoil grubundan seçilen 1-3 ornatık ile ornatılan bir heterosiklil grubudur; ve R^C , hidrojen atomudur; veya R^B ve R^C birlikte alındığında, kaynaşmış bir benzen halkası olup, bir halojen atomu, bir düşük alkil grubu, bir halo-düşük alkil grubu, bir düşük alkoksi grubu veya bir halo-düşük alkoksi grubu ile ornatılabilir.

Bir tercih edilebilir uygulamada, formül (I) bileşiğinde, R^A bir halojen atomu veya bir düşük alkil grubudur, R^C , hidrojen atomudur ve R^B , bir halojen atomu, bir siyano grubu, bir düşük alkil grubu, bir halo-düşük alkil grubu, bir düşük alkoksi grubu, bir halo-düşük alkoksi grubu, bir metilenedioksi grubu, bir etilenoksi grubu, bir mono- veya di-düşük alkilamino grubu, bir karbamoil grubu ve bir mono- veya di-düşük alkilkarbamoil grubundan seçilen 1-3 ornatık ile ornatılan fenil grubu; veya bir halojen atomu, bir siyano grubu, bir düşük alkil grubu, bir halo-düşük alkil grubu, bir düşük alkoksi grubu, bir halo-düşük alkoksi grubu, bir mono- veya di-düşük alkilamino grubu, bir karbamoil grubu ve bir mono- veya di-düşük alkilkarbamoil grubundan oluşan gruptan seçilen 1-3 ornatık ile ornatılan bir heterosiklil grubudur. Bu tür bileşiklerin kimyasal yapısı, aşağıdaki Formül (IA') ile temsil edilir:



burada R^A bir halojen atomu veya bir düşük alkil grubudur, C Halkası, bir halojen atomu, bir siyano grubu, bir düşük alkil grubu, bir halo-düşük alkil grubu, bir düşük alkoksi grubu, bir halo-düşük alkoksi grubu, bir metilenedioksi grubu, bir etilenoksi grubu, bir mono- veya di-düşük alkilamino grubu, bir karbamoil grubu ve bir mono- veya di-düşük alkilkarbamoil grubundan oluşan gruptan seçilen 1-3 ornatıkla ornatılan bir fenil grubu; veya bir halojen atomu, bir siyano grubu, bir düşük alkil grubu, bir halo-düşük alkil grubu, bir düşük alkoksi grubu, bir halo-düşük alkoksi grubu, bir mono- veya di-düşük alkilamino grubu, bir karbamoil grubu ve bir mono- veya di-düşük alkilkarbamoil grubundan oluşan gruptan seçilen 1-3 ornatıkla ornatılan bir heterosiklil grubudur.

Daha tercih edilebilir bir uygulamada, formül (IA) bileşiğinde, C Halkası, bir halojen atomu, bir siyano grubu, bir düşük alkil grubu, bir halo-düşük alkil grubu, bir düşük alkoksi grubu, bir halo-düşük alkoksi grubu ve bir mono- veya di-düşük alkilamino grubundan oluşan gruptan seçilen 1-3 ornatık ile ornatılan bir fenil grubu; veya bir halojen atomu, bir siyano grubu, bir düşük alkil grubu, bir halo-düşük alkil grubu, bir düşük alkoksi grubu ve bir halo-düşük alkoksi grubundan oluşan gruptan seçilen bir ornatıkla ornatılan bir heterosiklil grubudur.

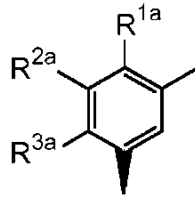
Bunlar arasında, C Halkasının, bir halojen atomu, bir siyano grubu, bir düşük alkil grubu, bir halo-düşük alkil grubu, bir düşük alkoksi grubu veya bir halo-düşük alkoksi grubu ile ornatılan bir fenil grubu; veya bir halojen atomu, bir siyano grubu, bir düşük alkil grubu veya bir düşük alkoksi grubu ile ornatılan bir heterosiklil grubu olduğu bir Formül (IA'

bileşiği) tercih edilir.

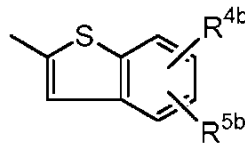
Bir tercih edilen heterosiklil grubu, bağımsız olarak bir nitrojen atomu, bir oksijen atomu ve bir kükürt atomundan oluşan gruptan seçilen 1 veya 2 heteroatoma sahip bir 5- veya 6-üyel heterosiklil grubu veya bağımsız olarak bir nitrojen atomu, bir oksijen atomu, ve bir kükürt atomundan oluşan gruptan seçilen 1 ila 4 heteroatoma sahip bir 9- veya 10- üyel heterosiklil grubunu kapsar. Spesifik olarak, bir tiyenil grubu, bir piridil grubu, bir pirimidil grubu, bir pirazinil grubu, pirazolil grubu, bir tiyazolil grubu, bir kinolil grubu, bir tetrazolil grubu ve bir oksazolil grubu tercih edilir.

Ayrı bir tercih edilebilir uygulamada, Formül (IA') bileşiğinde, C Halkası, bir halojen atomu veya bir siyano grubu ile ornatılan bir fenil grubu veya bir halojen atomu ile ornatılan bir piridil grubudur.

Başka bir görünümde, A halkasının aşağıdaki gibi olduğu bir Formül (I) bileşiği tercih edilir:

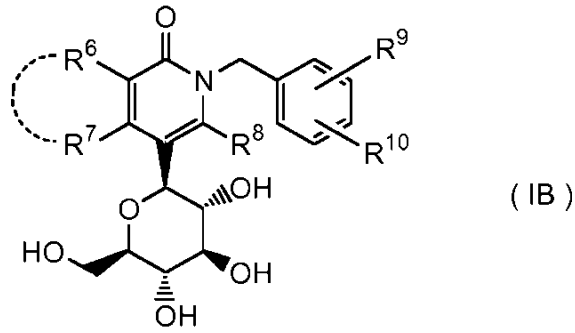


burada R^{1a} bir halojen atomu, bir düşük alkil grubu veya bir düşük alkoksi grubudur ve R^{2a} ve R^{3a}, hidrojen atomlarıdır; ve B Halkası şudur:

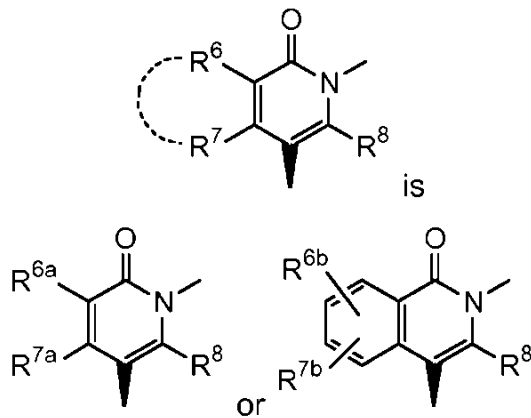


burada R^{4b} ve R^{5b}'in her biri bağımsız olarak hidrojen atomu, bir halojen atomu, bir düşük alkil grubu, bir halo-düşük alkil grubu, bir düşük alkoksi grubu veya bir halo-düşük alkoksi grubudur.

Başka bir görünümde, Formül (I) bileşiğinin tercih edilebilir örnekleri, aşağıdaki formül (IB) ile temsil edilen bir bileşiği kapsar:



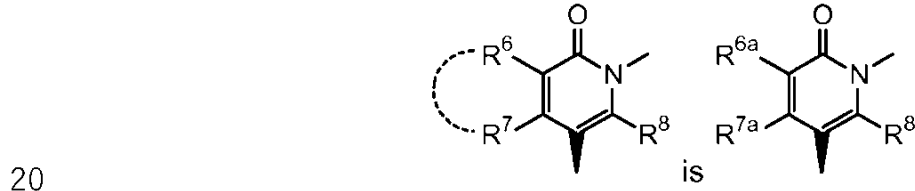
burada R⁸, R⁹ ve R¹⁰'un her biri bağımsız olarak hidrojen atomu, bir halojen atomu, bir hidroksi grubu, bir alkoksi grubu, bir alkil grubu, bir haloalkil grubu, bir haloalkoksi grubu, bir hidroksialkil grubu, bir alkoksialkil grubu, bir alkoksialkoksi grubu, bir alkenil grubu, bir alkinil grubu, bir sikloalkil grubu, bir sikloalkilidenmetil grubu, bir sikloalkenil grubu, bir sikloalkiloksi grubu, bir ariloksi grubu, bir arilalkoksi grubu, bir siyano grubu, bir nitro grubu, bir amino grubu, bir mono- veya di-alkilamino grubu, bir alkilkarbonilamino grubu, bir karboksil grubu, bir alkoksikarbonil grubu, bir karbamoil grubu, bir mono- veya di- alkilkarbamoil grubu, bir alkanoil grubu, bir alkilsülfonilamino grubu, bir arilsülfonilamino grubu, bir alkilsülfinil grubu, bir alkilsülfonil grubu veya bir arilsülfonil grubu; ve aşağıdaki şekilde temsil edilen bir gruptur:



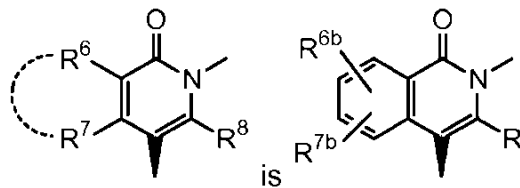
burada R^{6a} ve R^{7a}'nın her biri bağımsız olarak hidrojen atomu, bir halojen atomu, bir hidroksi grubu, bir alkoksi grubu, bir alkil grubu, bir haloalkil grubu, bir haloalkoksi grubu, bir hidroksialkil grubu, bir alkoksialkil grubu, bir alkoksialkoksi grubu, bir alkenil grubu, bir alkinil grubu, bir sikloalkil

grubu, bir sikloalkilidenmetil grubu, bir sikloalkenil grubu, bir sikloalkiloksi grubu, bir ariloksi grubu, bir arilalkoksi grubu, bir siyano grubu, bir nitro grubu, bir amino grubu, bir mono- veya di-alkilamino grubu, bir alkilkarbonilamino grubu, bir karboksil grubu, bir alkoksikarbonil grubu, bir karbamoil grubu, bir mono- veya di- alkilkarbamoil grubu, bir alkanoil grubu, bir alkilsülfonilamino grubu, bir arilsülfonilamino grubu, bir alkilsülfinil grubu, bir alkilsülfonil grubu veya bir arilsülfonil grubudur ve R^{6b} ve R^{7b}'nin her biri bağımsız olarak hidrojen atomu, bir halojen atomu, bir alkil grubu, bir haloalkil grubu veya bir alkoksi grubudur.

Formül (IB) ile temsil edilen bileşikler arasında, daha tercih edilen R⁸, R⁹ ve R¹⁰'in her birinin, bağımsız olarak hidrojen atomu, bir halojen atomu, bir düşük alkil grubu, bir sikloalkil grubu, bir hidroksi-düşük alkil grubu, bir halo-düşük alkil grubu, bir düşük alkoksi-düşük alkil grubu, bir düşük alkoksi grubu, bir sikloalkoksi grubu, bir halo-düşük alkoksi grubu veya bir düşük alkoksi-düşük alkoksi grubu ve aşağıdaki şekilde temsil edilen bir grup olduğu bir bileşiktir:



burada R^{6a}, R^{7a}'nın her birinin, bağımsız olarak hidrojen atomu, bir halojen atomu, bir düşük alkil grubu, bir sikloalkil grubu, bir hidroksi-düşük alkil grubu, bir halo-düşük alkil grubu, bir düşük alkoksi-düşük alkil grubu, bir düşük alkoksi grubu, bir sikloalkoksi grubu, bir halo-düşük alkoksi grubu veya bir düşük alkoksi-düşük alkoksi grubu veya aşağıdaki şekilde temsil edilen bir gruptur:

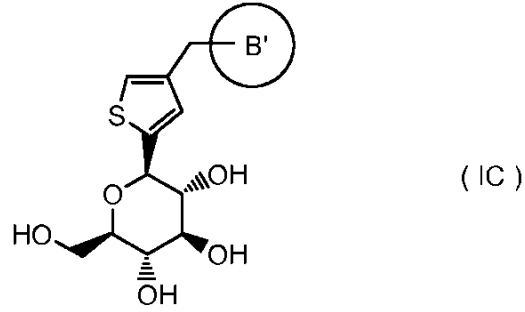


burada R^{6b} ve R^{7b}'in her biri bağımsız olarak hidrojen atomu, bir

halojen atomu, bir düşük alkil grubu, bir halo-düşük alkil grubu veya bir düşük alkoksi grubudur.

Başka bir görünümde, Formül (I) bileşiğinin tercih edilebilir örnekleri aşağıdaki formül (IC) ile temsil edilen bir bileşiği

5 kapsar:



burada B' halkası, tercihe göre bir benzen halkası ile, tercihe göre bir doymamış monosiklik heterosiklik halkası ile ornatılır veya tercihe göre bir doymamış kaynaştırılmış heterobisiklik halkası ile ornatılır.

Tercih edilebilir B' Halkası örnekleri arasında, her ikisi de, bir halojen atomu; bir siyano grubu; tercihe göre bir halojen atomu ile ornatılan bir düşük alkil grubu; tercihe göre bir halojen atomu ile ornatılan bir düşük alkoksi grubu; bir düşük alkanoil grubu; bir mono- veya di-düşük alkilamino grubu; bir düşük alkoksikarbonil grubu; bir karbamoil grubu; bir mono- veya di-düşük alkilkarbamoil grubu; tercihe göre bir halojen atomu, bir siyano grubundan seçilen bir ornatık ile ornatılan bir fenil grubu, tercihe göre bir halojen atomu ile ornatılan bir düşük alkil grubu, tercihe göre bir halojen atomu, bir düşük alkanoil grubu, bir mono- veya di-düşük alkilamino grubu, bir düşük alkoksikarbonil grubu, bir karbamoil grubu veya bir mono- veya di-düşük alkilkarbamoil grubu ile ornatılan bir düşük alkoksi grubu; tercihe göre bir halojen atomu, bir siyano grubundan seçilen bir ornatık ile ornatılan bir heterosiklik grubu, tercihe göre bir halojen atomu ile ornatılan bir düşük alkil grubu, tercihe göre bir halojen atomu, bir düşük alkanoil grubu, bir mono- veya di-düşük alkilamino grubu, bir düşük alkoksikarbonil grubu, bir karbamoil grubu veya bir mono- veya

di-düşük alkilkarbamoyl grubu ile ornatılan bir düşük alkoksi grubu; bir alkilen grubu; ve bir okso grubundan oluşan gruptan seçilen bir ornatığa sahip olabilen bir benzen halkası ve bir heterosiklik halkası bulunur.

- 5 Daha tercih edilebilir B' Halkası örnekleri arasında bir halojen atomu; bir siyano grubu; tercihe göre bir halojen atomu ile ornatılan bir düşük alkil grubu; tercihe göre bir halojen atomu ile ornatılan bir düşük alkoksi grubu; bir mono- veya di-düşük alkilamino grubu; tercihe göre bir halojen atomu ile ornatılan
- 10 bir fenil grubu, bir siyano grubu, tercihe göre bir halojen atomu ile ornatılan bir düşük alkil grubu, tercihe göre bir halojen atomu ile ornatılan bir düşük alkoksi grubu; tercihe göre bir halojen atomu ile ornatılan bir heterosiklik grubu, bir siyano grubu, tercihe göre bir halojen atomu ile ornatılan bir düşük
- 15 alkil grubu, tercihe göre bir halojen atomu ile ornatılan bir düşük alkoksi grubundan oluşan gruptan seçilen bir ornatık ile ornatılabilen bir benzen halkası bulunur.

Bir görünümde, mevcut beyanın tercih edilen bir bileşiği, 1-((β -D-glukopiranosil)-4-kloro-3-(6-etilbenzo[b]tiyofen-2-ilmetil)benzendir.

- 20 Tercih edilen formül (I) bileşiği aşağıdakilerden oluşan gruptan seçilebilir:

1-(β -D-glukopiranosil)-4-kloro-3-[5-(5-tiyazolil)-2-tiyenilmetil]benzen;

- 25 1-(β -D-glukopiranosil)-4-kloro-3-(5-fenil-2-tiyenilmetil)benzen; 1-(β -D-glukopiranosil)-4-metil-3-[5-(4-florofenil)-2-tiyenilmetil]benzen;

1-(β -D-glukopiranosil)-4-kloro-3-[5-(2-pirimidinil)-2-tiyenilmetil]benzen;

- 30 1-(β -D-glukopiranosil)-4-metil-3-[5-(2-pirimidinil)-2-tiyenilmetil]benzen;

1-(β -D-glukopiranosil)-4-kloro-3-[5-(β -siyanofenil)-2-tiyenilmetil]benzen;

- 35 1-(β -D-glukopiranosil)-4-kloro-3-[5-(4-siyanofenil)-2-tiyenilmetil]benzen;

- 1 - (β-D-glukopiranosil)-4-metil-3-[5-(6-floro-2-piridil)- 2-tiyenilmetil]benzen;
- 1 - (β-D-glukopiranosil)-4-kloro-3-[5-(6-floro-2-piridil)- 2-tiyenilmetil]benzen;
- 5 1-(β-D-glukopiranosil)-4-metil-3-[5-(β-diflorometil- fenil)-2-tiyenilmetil]benzen;
- 1-(β-D-glukopiranosil)-4-metil-3-[5-(β-siyanofenil)-2-tiyenilmetil]benzen;
- 1-(β-D-glukopiranosil)-4-metil-3-[5-(4-siyanofenil)-2-tiyenilmetil]benzen;
- 10 1 - (β-D-glukopiranosil)-4-kloro-3-[5-(6-floro-3-piridil)- 2-tiyenilmetil]benzen;
- 1-(β-D-glukopiranosil)-4-floro-3-(5-(β-siyanofenil)-2-tiyenilmetil)benzen;
- 15 bunların farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu; ve bunların bir ön ilacı.
- Özellikle tercih edilen formül (I) bileşikleri şunlardır:
- 1 - (β-D-glukopiranosil)-4-metil-3-[5-(β-siyo- fenil)-2-tiyenilmetil]benzen, veya bunun farmasötik olarak kabul
- 20 edilebilir bir tuzu veya ön ilacı;
- 1 - (β-D-glukopiranosil)-4-metil-3-[5-(4-siyo- fenil)-2-tiyenilmetil]benzen, veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, veya bir ön ilacı;
- 1 - (β-D-glukopiranosil)-4-metil-3-[5-(4-floro- fenil)-2-tiyenilmetil]benzen, veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir
- 25 tuzu, veya bir ön ilacı;
- 1 - (β-D-glukopiranosil)-4-kloro-3-[5-(β-siyo- fenil)-2-tiyenilmetil]benzen, veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, veya bir ön ilacı;
- 30 1 - (β-D-glukopiranosil)-4-metil-3-[5-(6-floro- 2-piridil)-2-tiyenilmetil]benzen, veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, veya bir ön ilacı;
- 1 - (β-D-glukopiranosil)-4-kloro-3-[5-(6-floro- 2-piridil)-2-tiyenilmetil]benzen, veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir
- 35 tuzu veya bir ön ilacı;

1 -(β -D-glukopiranosil)-4-kloro-3-[5-(6-floro- 3-piridiI)-2-tiyenilmetil]benzen, veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu veya bir ön ilacı; ve

1-(β -D-glukopiranosil)-4-floro-3-(5-(β -siyanofenil)-2-

5 tiyenilmetil)benzen, veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, veya bir ön ilacı.

Formül (I) bileşiklerinin farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu, örneğin, bir alkali metalli tuz, örneğin lityum, sodyum, potasyum, ve benzeri; bir toprak alkali metalli tuz, örneğin 10 kalsiyum, magnezyum, ve benzeri; çinko veya alüminyumlu bir tuz; amonyum, kolin, dietanolamin, lizin, etilendiamin, t-butilamin, t-oktilamin, tris(hidroksimetil)aminometan, N-metil glukosamin, trietanolamin ve dehidroabietilamin gibi bir organik bazlı bir tuz; bir inorganik asitli örneğin hidroklorik asit, hidrobromik 15 asit, hidroiiodik asit, sülfürik asit, nitrik asit, fosforik asit, ve benzerli bir tuz; veya bir organik asit örneğin formik asit, asetik asit, propiyonik asit, oksalik asit, malonik asit, süksinik asit, fumarik asit, maleik asit, laktik asit, malik asit, tartarik asit, sitrik asit, metansülfonik asit, 20 etansülfonik asit, benzensülfonik asit, ve benzerli bir tuz; veya bir asidik amino asitli örneğin aspartik asit, glutamik asit, ve benzerli bir tuzu içerir.

"Ön ilaç" terimi bir ester veya karbonat anlamına gelir, bu formül (I) bileşiğinin bir veya daha fazla hidroksi grubunun, 25 asetat, pivalat, metilkarbonat, benzoat vb. üretmek için geleneksel bir yöntemle bir alkil, bir alkoksi veya bir aril ile ornatılmış bir açilleme maddesi ile reaksiyona sokulması ile oluşturulur. Ayrıca, ön ilaç ayrıca bir ester veya amid içerir, bu, benzer şekilde, formül (I) bileşiğinin bir veya daha fazla 30 hidroksi grubunun bir α -amino asit veya bir β -amino asit ve benzeri ile geleneksel bir yöntemle reaksiyona sokulmasıyla oluşturulur.

Formül (I) bileşikleri ayrıca bir stereoizomer karışımı veya her biri saf veya esas olarak saf bir izomer içerir. Örneğin, mevcut 35 bileşik tercihe göre ornatıkların herhangi birini içeren bir

karbon atomunda bir veya daha fazla asimetrik merkeze sahip olabilir. Bu nedenle, formül (I) bileşikleri enantiyomer veya diastereomer veya bunların bir karışımı halinde bulunabilir. Formül (I) bileşikleri çiftli bir bağ içerdiğinde, mevcut

5 bileşik geometrik izomerizm (cis-bileşik, trans- bileşik) şeklinde bulunur ve formül (I) bileşikleri karbonil gibi doymamış bir bağ içeriyorsa, mevcut bileşik bir totomer şeklinde bulunabilir ve mevcut bileşik ayrıca bu izomerleri veya bunların bir karışımını içerir. Rasemik bir karışım, enantiyomer veya

10 diastereomer formundaki başlangıç bileşiği, mevcut bileşiği hazırlama proseslerinde kullanılabilir. Mevcut bileşik bir diastereomer veya enantiyomer şeklinde elde edildiğinde, bunlar kromatografi veya fraksiyonel kristalizasyon gibi geleneksel bir yöntemle ayrılabilir.

15 Ek olarak, formül (I) bileşikleri, molekül içi bir tuz, hidrat, solvat veya bunların polimorfizmini içerir.

Bu buluşun yöntemlerinde kullanım için bileşikler "glukozla ilgili bozuklukların" tedavisine ve/veya önlenmesine (ilerlemesini veya başlamasını geciktirme dahil) yöneliktir.

20 Burada kullanıldığı şekilde, **"glukoz ile ilgili bozukluk"** terimi, yüksek glikoz seviyelerinin bir sonucu olarak karakterize edilen veya geliştirilen herhangi bir bozukluk olarak tanımlanmalıdır. Glukoz ile ilgili bozukluklar arasında, diabetes mellitus, diabetik retinopati, diyabetik nöropati,

25 diyabetik nefropati, zor iyileşen yara, insülin direnci, hiperglisemi, hiperinsülinemi, kanda yüksek yağlı asit düzeyi, kanda yüksek glukoz seviyesi, hiperlipidemi, obezite, hipertrigliseridemi, X Sendromu, diabetik komplikasyonlar, ateroskleroz veya hipertansiyon bulunacaktır. Özellikle,

30 "glukozla ilgili bozukluk"; diabetes mellitus (tip 1 ve tip 2 diabetes mellitus, ve benzeri), diabetik komplikasyonlar (örneğin diabetik retinopati, diyabetik nöropati, diyabetik nefropati), obezite veya postprandial hiperglisemidir.

Mevcut buluşun bir uygulamasında, glukoz ilgili bozukluk,

35 diabetes mellitus, diabetik retinopati, diyabetik nöropati,

diyabetik nefropati, geciken yara iyileşmesi, insülin direnci, hiperglisemi, hiperinsülinemi, yükseltilmiş kan düzeyleri yağ asitleri, hiperlipidemi, obezite, hipertrigliseritmi, X Sendromu, diyabetik komplikasyonlar, ateroskleroz ve hipertansiyondan oluşan gruptan seçilir.

Mevcut buluşun bir başka uygulamasında, glukoz ilgili bozukluk Tip 1 diabetes mellitus, Tip 2 diabetes mellitus, diyabetik retinopati, diyabetik nöropati, diyabetik nefropati, obezite ve postprandial hiperglisemiden oluşan gruptan seçilir. Mevcut buluşun bir başka uygulamasında, glukoz ilgili bozukluk Tip 1 diabetes mellitus, Tip 2 diabetes mellitus, diyabetik retinopati, diyabetik nöropati, diyabetik nefropati, obezite ve geciken yara iyileşmesinden oluşan gruptan seçilir. Mevcut buluşun bir başka uygulamasında, glukozla ilgili bozukluklar, zayıf glisemik kontrol, tip 2 diabetes mellitus, X Sendromu, gestasyonel diyabet, insülin direnci, hiperglisemiden oluşan gruptan seçilir. Mevcut buluşun bir başka uygulamasında, glukoz ilgili bozukluk Tip 2 diabetes mellitustur.

Bir başka uygulamada, glukoz ilgili bozukluk, yüksek glukoz seviyesi, pre-diyabet, bozuk oral glukoz toleransı, zayıf glisemik kontrol, tip 2 diabetes mellitus, X Sendromu (metabolik sendrom olarak da bilinen), gestasyonel diyabet, insülin direnci ve hiperglisemiden oluşan gruptan seçilir.

Glukozla ilgili bozuklukların tedavisi, glukoz düzeylerinin düşürülmesi, glisemik kontrolün arttırılması, insülin direncinin azaltılması ve I veya bir glukoz ile ilgili bozukluğun (örneğin oral glukoz toleransı veya yüksek glukoz seviyelerinin bozulmasından muzdarip bir hastanın Tip 2 diabetes mellitus geliştirmesinin önlenmesi) önlenmesini içerebilir.

Burada kullanıldığı şekilde, "**X Sendromu**", "**metabolik sendrom**" ve "**Metabolik X Sendromu**" terimleri, Tip 2 diabetes mellitus ve kardiyovasküler hastalığın gelişimi için risk faktörlerini ortaya çıkaran bir bozukluk anlamına gelir ve insülin direnci ve hiperinsülinemi ile karakterize edilir ve aşağıdakilerin bir veya daha fazlası eşlik edebilir: (a) glukoz intoleransı, (b)

Tip 2 diyabet, (c) dislipidemi, (d) hipertansiyon ve (e) obezite. Burada kullanıldığı gibi "denek" terimi, tedavi, gözlem veya deneyin öznesi olan bir hayvanı, tercihen bir memeliyi, en çok tercihen bir insanı belirtir.

5 Burada kullanılan "bileşim" teriminin, belirtilen terkip maddelerini belirtilen miktarlarda içeren bir ürünün yanı sıra, dolaylı ya da dolaysız olarak söz konusu terkip maddelerinin belirtilen miktarlarda kombinasyonlarından oluşan herhangi bir ürünü içermesi amaçlanır.

10 Burada kullanıldığı gibi, aksi belirtilmediği sürece, "tedavi etme", "tedavi etme" ve benzeri terimleri, bir hastalık, bozukluk ya da rahatsızlıkla mücadele amacıyla bir öznenin veya hastanın (tercihen memeli, daha tercihen insanın) yönetimini ve bakımını içerecektir ve semptomların veya komplikasyonların
15 başlamasını önlemek, semptomları veya komplikasyonları azaltmak veya hastalığı, durumu veya bozukluğu ortadan kaldırmak için mevcut buluşun bir bileşiğinin verilmesini içerir.

Burada kullanıldığı şekilde, aksi belirtilmediği takdirde, **"önleme"** terimi, şunları içerecektir: (a) bir veya daha fazla
20 semptomun frekansında azalma; (b) bir veya daha fazla semptomun ciddiyetinde azalma; (c) ilave semptomların gelişiminin gecikmesi veya önlenmesi; ve/veya (d) bozukluğun veya durumun gelişiminin gecikmesi veya önlenmesi.

Teknikte yetkin bir kişi, burada mevcut buluşun önleme
25 yöntemlerine yönelik olduğunu, buna ihtiyacı olan bir kişi (yani önlemeye ihtiyacı olan kişi) engellenmesi gereken hastalığın, bozukluğun veya durumun en az bir semptomunu yaşayan veya sergileyen herhangi bir denek veya hastayı (tercihen bir memeli, daha tercihen bir insan) içerecektir. Ayrıca, buna ihtiyaç duyan
30 bir denek ayrıca, engellenmesi gereken bir hastalık, bozukluk veya durum semptomu sergilememiş, ancak, bir doktor, klinisyen veya başka bir tıp mesleği erbabı tarafından bahsedilen bozukluğu, hastalığı veya durumu geliştirme riski altında olduğuna karar verilen bir kişi (tercihen bir memeli, daha
35 tercihen bir insan) olabilir. Örneğin, kişinin, tıbbi

geçmişinin, örneğin bunlarla sınırlı olmamak kaydıyla, aile öyküsü, ön yatkınlık, birlikte varolan (komorbid) bozukluklar veya durumlar, genetik testler ve benzerlerinin bir sonucu olarak bir rahatsızlık, hastalık veya durum gelişme riski taşıdığı (ve dolayısıyla önleme veya önleyici tedaviye ihtiyaç duyduğu) kabul edilebilir.

Burada kullanıldığı şekilde "terapötik olarak etkili miktar" terimi, bir araştırmacı, veteriner hekim veya başka bir doktor tarafından aranan bir doku sistemi, hayvan veya insanda, tedavi edilen hastalığın veya bozukluğun semptomlarının hafifletilmesi de dahil olmak üzere biyolojik veya tıbbi cevabı ortaya çıkaran aktif bileşik veya farmasötik maddenin miktarını ifade eder.

Mevcut buluşun, (a) metformin veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ve (b) bir formül (I) bileşiği veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun uygulamasını ihtiva eden ko-terapi veya kombinasyon terapisine yönelik olduğunda, **"terapötik olarak etkili miktar"**, birlikte alınacak maddelerin kombinasyon miktarının, birleşik etkinin istenen biyolojik veya tıbbi tepkiye neden olacağı anlamına gelir.

Örneğin, (a) metformin veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ve (b) bir Formül (I) bileşiği veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun uygulanmasını içeren ko-terapinin terapötik olarak etkili miktarı, (a) metformin veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ve (b) Formül (I) bileşiği veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzunun birlikte alındıklarında veya sırayla alındıklarında, terapötik olarak etkili olan kombine bir etkiye sahip miktarı olacaktır. Ayrıca, teknikte yetkin bir kişi tarafından yukarıdaki örnekte olduğu gibi terapötik olarak etkili bir miktar ile birlikte tedavi yapılması durumunda, (a) metformin veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzunun miktarı ve I veya (b) formül (I) bileşiği veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzunun miktarı münferit olarak terapötik olarak etkili olabilir veya olmayabilir.

Teknikte yetkin bir kişi ayrıca, (a) glibürid, ve (b) bir formül (I) bileşiği veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu

uygulamasını ihtiva eden ko-terapinin "**terapötik olarak etkili miktarı**" teriminin, glibürid ve Formül (I) bileşiğinin veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzunun miktarının, birlikte alındıklarında veya sırayla alındıklarında, terapötik olarak etkili olan kombine bir etkiye sahip olacağı; ve ayrıca söz konusu bileşenlerin her birinin ayrı ayrı miktarının, terapötik olarak etkili olabileceği veya olmayabileceği anlamına geleceğini anlayacaktır.

Teknikte yetkin bir kişi ayrıca (a) metformin veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, (b) bir Formül (I) bileşiği veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ve (c) bir sülfonilüre (tercihen glibürid) veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu uygulamasını ihtiva eden ko-terapinin "**terapötik olarak etkili miktarının**", birlikte veya sırayla alındığında terapötik olarak etkili bir birleşik etkiye sahip olan bileşenlerin her birinin miktarı; ve ayrıca bileşenlerin her birinin ayrı ayrı miktarının, terapötik olarak etkili olabileceği veya olmayabileceği anlamına geleceğini anlayacaktır. Burada kullanıldığı şekilde, "**ko-terapi**" ve "**kombinasyon**

terapisi" terimleri, (a) metformin veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu (b) bir formül (I) bileşiği veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu ve tercihe göre (c) bir sülfonilüre (tercihen glibürid) veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu uygulanması ile buna ihtiyaç duyan bir kişinin tedavisi anlamına gelmekte olup, burada (a) metformin veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, (b) formül (I)'in bileşiği veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu ve tercihe göre (c) sülfonilüre (tercihen glibürid) veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu aynı anda, sırayla, ayrı olarak veya tek bir farmasötik dozaj formunda uygun herhangi bir yolla uygulanır.

(a) metformin veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, (b) formül (I) bileşiği veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu ve tercihe göre (c) sülfonilüre (tercihen glibürid) veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu ayrı dozaj formlarında veriliyorsa, her bir bileşik için gün başına verilen dozajların

sayısı aynı veya farklı olabilir. (a) metformin veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, (b) formül (I) bileşiği veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu ve tercihe göre (c) sülfonilüre (tercihen glibürid) veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu, aynı veya farklı uygulama yolları yoluyla uygulanabilir. Uygun uygulama yöntemleri örnekleri arasında, bunlarla sınırlı kalmamak kaydıyla, oral, intravenöz (iv), intramüsküler (im), subkütan (sc), transdermal ve rektal yollar bulunur. Bileşikler ayrıca direkt olarak sinir sistemine, 5 örneğin bunlarla sınırlı olmamak kaydıyla, intraserebral, intraventriküler, intraserebroventriküler, intratekal, intrasisternal, intraspinal ve/veya peri-spinal uygulama yolları ile, pompa aygıtlarına sahip olan veya olmayan intrakraniyal veya intravertebral iğneler ve/veya kateterler üzerinden iletim 10 yoluyla uygulanabilir. (a) metformin veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, (b) formül (I) bileşiği veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu ve tercihe göre (c) sülfonilüre (tercihen glibürid) veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu eşzamanlı veya alternatif rejimlere göre, tedavi 15 sırasında aynı veya farklı zamanlarda, aynı anda bölünmüş veya tek biçimlerde verilebilir. Teknikte yetkin bir kişi ayrıca **"ko-terapi"** ve **"kombinasyon terapisi"** ile ilgili yukarıdaki tartışmanın benzer şekilde buna ihtiyacı olan bir deneğe (a) glibürid, ve (b) bir formül (I) bileşiği veya farmasötik olarak 25 kabul edilebilir tuzunun uygulanmasını içeren bir glukoz ilgili bozukluğun tedavisi için ko-terapi veya kombinasyon terapisine uygulanabileceğini anlayacaktır.

Daha kısa bir açıklama sağlamak için, buradaki kantitatif ifadelerin bazıları, yaklaşık X miktarından Y miktarına kadar olan bir aralık olarak okunur. Bir aralık zikredildiğinde, bu 30 aralığın belirtilen üst ve alt sınırlarla sınırlı olmadığı, daha ziyade, yaklaşık X miktarından yaklaşık Y miktarına veya içindeki herhangi bir miktar veya aralığa kadar olan tüm aralığı içerdiği anlaşılmaktadır.

35 Daha kısa bir tanım sağlamak için, burada verilen bazı kantitatif

ifadeler "yaklaşık" terimi ile nitelendirilmemiştir. "Yaklaşık" teriminin açık bir şekilde kullanıldığı veya kullanılmadığı durumda, burada verilen her miktarın verilen gerçek değeri ifade ettiği anlaşılar, ve ayrıca bunun bu tür verilen bir değer in 5 teknikteki tecrübeye dayanarak makul bir şekilde çıkarsanabileceği, verilen bu tür değerin deneysel ve/veya ölçüm koşullarına bağlı olarak yaklaştırmalarını da içerecek şekilde yaklaştırmasını ifade etmesi amaçlanır.

Mevcut buluş ayrıca, aşağıdakileri içeren farmasötik bileşimleri 10 kapsar: (a) metformin veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ve (b) farmasötik olarak kabul edilebilir bir yardımcı madde ile bir formül (I) bileşiği veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu. Burada tarif edilen etken madde olarak mevcut buluşun farmasötik bileşimleri, (a) metformin veya farmasötik 15 olarak kabul edilebilir bir tuzu ve (b) formül (I) bileşiği veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu ile bir farmasötik yardımcı maddenin, geleneksel farmasötik bileşim tekniklerine göre iyice karıştırılmasıyla hazırlanabilir.

Mevcut beyan ayrıca, aşağıdakileri içeren farmasötik bileşimleri 20 kapsar: (a) glibürid ve (b) farmasötik olarak kabul edilebilir bir yardımcı madde ile bir formül (I) bileşiği veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu. Burada tarif edilen etken madde olarak mevcut açıklamanın farmasötik bileşimleri, (a) glibürid ve (b) formül (I) bileşiği veya farmasötik olarak kabul 25 edilebilir tuzu ile bir farmasötik yardımcı maddenin, geleneksel farmasötik bileşim tekniklerine göre iyice karıştırılmasıyla hazırlanabilir.

Mevcut buluş ayrıca, aşağıdakileri içeren farmasötik bileşimleri kapsar: (a) metformin veya farmasötik olarak kabul edilebilir 30 bir tuzu, (b) bir Formül (I) bileşiği veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu, (c) farmasötik olarak kabul edilebilir bir yardımcı madde ile bir sülfonilüre veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu. Burada tarif edilen etken madde olarak mevcut buluşun farmasötik bileşimleri, (a) metformin veya 35 farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, (b) formül (I)

bileşiğı veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu ve (c) sülfonilüre veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu ile bir farmasötik yardımcı maddenin, geleneksel farmasötik bileşim tekniklerine göre iyice karıştırılmasıyla hazırlanabilir.

Farmasötik olarak kabul edilebilir eksipiyen, istenen uygulama yoluna (örneğin oral, parenteral) bağı olarak çok çeşitli formlarda olabilir. Bu yüzden örneğin süspansiyonlar, iksirler ve çözeltiler, uygun eksipiyenler ve katkı maddeleri için sıvı oral müstahzarlar arasında, su, glikoller, yağlar, alkoller, tatlandırıcı maddeler, koruyucular, dengeleyiciler, renklendirici maddeler ve benzerleri bulunur; katı oral müstahzarlar, örneğin tozlar, kapsüller ve tabletler, uygun eksipiyenler ve katkı maddeleri arasında seyrelticiler, granülleştirici maddeler, kayganlaştırıcılar, bağlayıcılar, dağılma maddeleri, ilaç salımını kontrol eden hidrofilik polimer, ilaç salımını kontrol eden hidrofobik polimerler, ıslatıcı maddeler ve benzerleri bulunur. Katı oral müstahzarlar ayrıca uzun salımlama için şekerler, selülozik eterler ve akrilik polimerler gibi maddelerle kaplanabilir veya ana emilim bölgesini modüle edecek şekilde enterik kaplı olabilir. Parenteral uygulama için, eksipiyen genellikle steril sudan oluşur ve çözünürlüğü veya korumayı arttırmak için başka bileşenler ilave edilebilir. Enjekte edilebilir süspansiyonlar veya çözeltiler, uygun katkı maddeleri ile birlikte sulu yardımcı maddeler kullanılarak da hazırlanabilir.

Farmasötik bileşimleri hazırlamak için, formül (I) bileşiğı veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu ve (a) metformin veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ve/veya (b) sülfonilüre (tercihen glibürid) veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu, etken madde olarak, bir farmasötik yardımcı madde ile konvansiyonel farmasötik birleştirme teknikleri ile iyice karıştırılır, burada yardımcı madde uygulama için arzu edilen preparasyon formuna bağı olarak, örneğin intramüsküler gibi oral veya parenteral olarak çok çeşitli formlarda olabilir.

Bileşimlerin oral dozaj formunda hazırlanmasında, bilinen farmasötik ortamların herhangi biri kullanılabilir. Bu yüzden örneğin süspansiyonlar, iksirler ve çözeltiler, uygun ekspiyanlar ve katkı maddeleri için sıvı oral müstahzarlar arasında, su, glikoller, yağlar, alkoller, tatlandırıcı maddeler, koruyucular, dengeleyiciler, renklendirici maddeler ve benzerleri bulunur; katı oral müstahzarlar, örneğin tozlar, kapsüller ve tabletler (kapletler dahil), uygun ekspiyanlar ve katkı maddeleri arasında seyrelticiler, granülleştirici maddeler, kayganlaştırıcılar, bağlayıcılar, dağılma maddeleri, ilaç salımını kontrol eden hidrofilik polimerler, ilaç salımını kontrol eden veya hidrofobik polimerler, ıslatıcı maddeler ve benzerleri bulunur.

Kullanım kolaylığı nedeniyle, tabletler ve kapsüller, en avantajlı oral dozaj birimi formunu temsil eder, bu durumda katı farmasötik yardımcı maddeler açık bir şekilde kullanım alanı bulur. İstenirse tabletler şeker kaplı olabilir veya standart tekniklerle enterik kaplı olabilir. Parenteraller için, ekspiyan genellikle steril su içerecektir, su, örneğin, çözünürlüğe yardımcı olma veya koruma gibi amaçlar için başka içerikler yoluyla dahil edilebilir. Enjekte edilebilir süspansiyonlar da hazırlanabilir, bu durumda uygun sıvı ekspiyanlar, askılama maddeleri ve benzerleri kullanılabilir. Burada tarif edilen farmasötik bileşimler, dozaj birimi, örneğin, tablet, kapsül, toz, enjeksiyon, çay kaşığı dolusu ve benzerleri başına, yukarıda tarif edilen şekilde bir etkili doz elde etmek üzere gerekli bir etken madde miktarı içerecektir. Burada farmasötik bileşimler, birim dozaj birimi, örneğin, tablet, kapsül, toz, enjeksiyon, supozituar, çay kaşığı dolusu ve benzerleri başına, yaklaşık 0,01 ila yaklaşık 2,000 mg arasında, veya buradaki herhangi bir miktar veya aralıkta, birbirinden bağımsız olarak (a) metformin veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, (b) formül (I) bileşiği veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu, ve I veya (c) sülfonilüre (tercihen glibürid) veya farmasötik olarak kabul

edilebilir tuzunu içerecektir. Burada tarif edilen farmasötik bileşimler, uygun şekilde seçilen terapötik olarak etkili bir dozajda verilebilir, bu, hastaların ihtiyacına, tedavi edilen rahatsızlığın ciddiyetine ve kullanılan bileşiğe bağlı olarak 5 değişebilir. Günlük uygulamanın veya periyodik sonrası dozaj kullanımı kullanılabilir.

Tercihen bu farmasötik bileşimler, oral parenteral, intranazal, sublingual veya rektal uygulama için veya inhalasyon veya insüflasyon ile uygulama için örneğin tabletler, haplar, 10 kapsüller, tozlar, granüller, steril parenteral çözelti veya süspansiyonlar, ölçülü aerosol veya sıvı spreyler, damla, ampüller, otoenjektör aygıtları veya supozituarlardan birim dozaj formlarındadır. Alternatif olarak, farmasötik bileşim haftada bir kez veya ayda bir kez uygulama için uygun bir biçimde 15 sunulmuş olabilir; örneğin, dekanat tuzu gibi aktif bileşiklerin çözünmeyen bir tuzu, intramüsküler enjeksiyon için bir depo preparatı sağlayacak şekilde adapte edilebilir.

Katı bileşimleri, örneğin tabletleri hazırlamak için, temel etken maddeler, bir farmasötik yardımcı madde, örneğin 20 konvansiyonel tabletleme terkip maddeleri örneğin mısır nişastası, laktoz, sükroz, sorbitol, talk, stearik asit, magnezyum stearat, dikalsiyum fosfat veya sakızlar ve aktif bileşen(ler)in bir karışımını içeren katı bir formülasyon bileşimi oluşturmak için diğer farmasötik seyrelticiler, örneğin 25 su ile karıştırılır. Mevcut buluşun farmasötik bileşimlerinin tabletleri veya hapları, kaplanabilmekte ya da uzun süreli etkinin avantajını sağlayacak bir dozaj formu vermek üzere başka şekillerde sunulabilmektedir. Örneğin, tablet veya hap, bir iç dozaj ve bir dış dozaj bileşenini içerebilmekte olup dış dozaj, 30 iç dozaja göre bir zarf formundadır. İki bileşen, midede parçalanmaya karşı dirençli şekilde işlev gören ve iç bileşenin duodenum içine sağlam geçmesine veya salımda geciktirilmesine olanak sağlayan enterik bir tabaka ile ayrılabilir. Bu tip enterik tabakalar veya kaplamalar için çeşitli materyaller 35 kullanılabilir, bu materyaller arasında şellak, setil alkol ve

selüloz asetat gibi malzemeler ile çeşitli polimerik asitler bulunur.

Mevcut buluşun farmasötik bileşimlerinin oral olarak veya enjeksiyon yoluyla verilebileceği sıvı formlar arasında, sulu
5 çözelti, uygun şekilde aromalandırılmış şuruplar, sulu veya yağ süspansiyonlar, ve yenilebilir yağlar örneğin pamuk çekirdeği yağı, susam yağı, hindistancevizi yağı veya fıstık yağı ile aromalandırılmış emülsiyonlar, iksirler ve benzer farmasötik araçlar bulunur. Sulu süspansiyonlar için uygun
10 disperse edici veya süspanse edici ajanlar arasında sentetik ve doğal sakızlar, örneğin kitre, akasya, aljinat, dekstran, sodyum karboksimetilselüloz, metilselüloz, polivinil-pirrolid bir veya jelatin bulunur.

Avantajlı şekilde, mevcut buluşun farmasötik bileşimleri, tek
15 bir günlük dozda uygulanabilir veya toplam günlük dozaj, günde iki, üç veya dört kez bölünmüş dozlarda uygulanabilir. Ayrıca, mevcut buluşun farmasötik bileşimleri, intranazal formda uygun intranazal araçların topikal kullanımıyla veya bu alanda sıradan uzmanlığa sahip kişilerce iyi bilinen transdermal cilt bantları
20 yoluyla uygulanabilir. Transdermal dağıtım sistemi şeklinde uygulanmak üzere, dozaj uygulaması elbette, dozaj rejimi boyunca aralıklı değil sürekli olacaktır.

Belirli uygulamalarda, bir tablet veya kapsül şeklinde oral uygulama için aktif ilaç bileşeni/bileşenleri, etanol, gliserol,
25 su ve benzeri gibi oral, toksik olmayan, farmasötik olarak kabul edilebilir bir inert yardımcı madde ile birleştirilebilir. Ayrıca, istendiğinde veya gerektiğinde uygun bağlayıcılar; kayganlaştırıcılar, parçalayıcı maddeler ve renklendirici maddeler de karışıma dahil edilebilir. Uygun bağlayıcılar
30 arasında, bunlarla sınırlı olmamak kaydıyla, nişasta, jelatin, doğal şekerler örneğin glukoz veya beta-laktoz, mısır tatlandırıcılar, doğal ve sentetik sakızlar, örneğin akasya, kitre veya sodyum oleat, sodyum stearat, magnezyum stearat, sodyum benzoat, sodyum asetat, sodyum klorür ve benzerleri
35 bulunur. Parçalayıcılar arasında, bunlarla sınırlı olmamak

kaydıyla, nişasta, sodyum nişasta glikolat, kroskarmeloz sodyum, krospovidon, metil selüloz, agar, bentonit, ksantan sakızı ve benzerleri bulunur. Sıvı, sentetik ve doğal zamklar, örneğin, kitre, akasya, metil-selüloz ve benzerleri gibi uygun şekilde tatlandırılmış süspanse edici veya dağıtıcı maddeler içinde oluşur. Parenteral uygulama için steril süspansiyonlar ve çözelti arzu edilir. İntravenöz uygulama istendiğinde, genellikle uygun koruyucuları içeren izotonik preparasyonlar kullanılır.

- 10 Mevcut buluşun farmasötik bileşimleri, örneğin Pharmaceutical Sciences, Remington, 17'nci Baskı, sf. 1585-1594 (1985); Chemical Engineers Handbook, Perry, 6'ncı Baskı, sf. 21-13 ila 21-19 (1984); Journal of Pharmaceutical Sciences, Parrot, Cilt 61, No. 6, sf. 813-829 (1974); ve Chemical Engineer, Hixon, sf. 94-103 (1990) referanslı yayınlarda tarif edilen şekilde bilinen yöntemlere göre hazırlanabilir ve bilinen süreç ve ekipman kullanılarak hazırlanabilir.

- Mevcut buluşun farmasötik bileşimlerinin granülleri, örneğin, örneğin, ufalama ile hazırlanabilir, bu, istenilen aktif muhteviyat büyüklüğünü ve eşlik eden farmasötik olarak kabul edilebilir eksipiyan(lar)ın istenen büyüklüğünü üretir. İstenen parçacıkları üretmek amaçlı uygun araçlar arasında, amaçlanan parçacık boyutunu elde etmek üzere, bunlarla sınırlı kalmamak kaydıyla, granülasyon, püskürtmeli kurutma, eleme, liyofilizasyon, ezme, öğütme, jet öğütme, mikronize etme ve doğrama bulunur. İşlem, bir mikro-öğütücü değirmeni, bir sıvı enerji öğütme değirmeni, bir öğütme değirmeni, bir merdane değirmeni, bir çekiçli değirmen, bir yıpratıcı değirmen, bir kovalama değirmeni, bilyalı değirmen, titreşimli bilyalı değirmen, darbeli öğütücü değirmeni, santrifüjlü öğütücü, kaba kırıcı ve ince kırıcı gibi bir boyut küçültme ekipmanı ile gerçekleştirilebilir. Parçacık büyüklüğü, bir kalbur eleği, bir düz elek, bir titreşimli elek, bir döner elek, bir çalkalama eleği, bir salınımlı elek ve bir gel-git eleği dahil olmak üzere eleme yoluyla belirlenebilir. Granüller daha sonra örneğin bir

tablet elde etmek için bilinen yöntemlere göre preslenir.

Mevcut buluşun farmasötik bileşimlerinin granülleri, alternatif olarak ıslak granülasyon tekniğine uygun olarak imal edilebilir.

Islak granülasyon tekniğinde, katı tanecikler, esasen bir

5 granülasyon çözücüsü, bir bağlayıcı ve isteğe bağlı olarak diğer yardımcı maddelerden oluşan bir bağlayıcı çözelti ile birbirine

ıslatılır ve bağlanır. Etken madde (örneğin, Formül (1-X) bileşiği veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu) diğer

10 katı ekspiyanlar ile birlikte veya bunlar olmadan katı parçacıklar şeklinde granülize edilebilir veya bağlayıcı çözeltisinde kısmi olarak çözünmüş olabilir. Katı parçacıklar

mekanik çalkalama (örneğin, düşük veya yüksek kesme kuvvetli bir karıştırıcı kullanarak) yoluyla karıştırılabilir veya veya bir

gazla (akışkan yataklı granülasyonda olduğu gibi)

15 akışkanlaştırılabilir. Granülasyon sıvısı, bir ıslak karışım üretilinceye kadar ilave edilir; bu ıslak kütle karışımı, önceden belirlenmiş bir elek boyunca cebredilir ve bir akışkan yataklı kurutucuda kurutulur. Harman, cebredilen bir hava

fırınında, yaklaşık 18 ila yaklaşık 24 saat arasında yaklaşık

20 24°C ila yaklaşık 35 °C arasındaki bir sıcaklık aralığında kurutulur. Kurutulmuş granüller, ardından bilinen yöntemlere göre boyutlandırılır. Kurutulmuş granüller, ardından boyutlandırılır. Ardından, magnezyum stearat veya bir başka

uygun kaydırıcı madde (arzu edilirse) ve diğer yardımcı maddeler

25 (uygun şekilde) granülasyona ilave edilir ve granülasyon, bir kavanoz öğütücüsünde 10 dakika boyunca karıştırılan öğütme kavanoz kumuna konur. Tabletlerin hazırlanması için, ortaya çıkan bileşim bir tabaka halinde, örneğin bir Manesty® presinde veya bir Korsch LCT presinde preslenir. Bir örnekte, presin hızı

30 15 rpm'ye ve maksimum yük yaklaşık 4 tona ayarlanmıştır.

Alternatif olarak, aktif bileşen ve ekspiyan(lar) bir akışkan yataklı granülatörde toz içerikli bileşenler olarak

karıştırılabilir. Toz haline getirilmiş bileşenler granülatörde kuru harmanlandıktan sonra, toz halindeki bir granül sıvısı,

örneğin sudaki polivinilpirolidon püskürtülür. Elde edilen

35

topaklanmış malzemeler daha sonra granülatörde kurutulur. Bu proses, granülleştirici akışkan ilave edilirken içerdiği tüm bileşenleri granüle eder. Sonra granüller, kurutulur, bir kaydırıcı madde, örneğin stearik asit veya magnezyum stearat, bir blender, örneğin V-blender veya tote blender kullanarak granülasyona karıştırılır. Granüller daha sonra preslenir ve yukarıda tarif edilen şekilde kaplanır.

Farmasötik bileşim bileşenlerinin üretimi için uygun örnek çözücüler sistemde kullanılan malzemelere zarar vermeyen sulu veya inert organik çözücüler içerir. Çözücüler geniş ölçüde, sulu çözücüler, alkoller, ketonlar, esterler, eterler, alifatik hidrokarbonlar, halojenli çözücüler, sikloalifatikler, aromatikler, heterosiklik çözücüler ve bunların karışımlarından oluşan gruptan seçilen üyeleri kapsar. Tipik çözücüler arasında, aseton, diaseton alkol, metanol, etanol, izopropil alkol, butil alkol, metil asetat, etil asetat, izopropil asetat, n-butil asetat, metil izobutil keton, metil propil keton, nheksan, n-heptan, etilen glikol monoetil eter, etilen glikol monoetil asetat, metilen diklorür, etilen diklorür, propilen diklorür, karbon tetraklorürnitroetan, nitropropan tetrakloroetan, etil eter, izopropil eter, sikloheksan, siklooktan, benzen, tolüen, nafta, 1,4-dioksan, tetrahidrofuran, diglime, su, inorganik tuzlar, örneğin sodyum klorür, kalsiyum klorür içeren sulu çözücüler ve benzerleri, ve bunların örneğin aseton ve su, aseton ve metanol, aseton ve etil alkol, metilen diklorür ve metanol, ve etilen diklorür ve metanol karışımları bulunur.

Arzu edilirse, tamamlanmış bir dozaj formu sağlamak için tava kaplama kullanılabilir. Tava kaplama sisteminde, kaplama bileşimi sıkıştırılmış tablete art arda püskürtülerek çökeltilir, bunun yanında dönen bir tavada döndürülür. Bir tava kaplayıcı, ticari ölçekte kullanılabilirliği nedeniyle yaygın olarak kullanılır. Tableti kaplamak için başka teknikler kullanılabilir. Kaplandıktan sonra, imalatta kullanılan çözücü(ler)in dozaj formunu serbest bırakmak için, tablet, örneğin bir basınçlı hava fırında aynı ekipmanda veya sıcaklık

ve nem kontrollü bir fırında kurutulur. Kurutma koşulları geleneksel olarak mevcut ekipman, çevre koşulları, solventler, kaplamalar, kaplama kalınlığı ve benzerleri baz alınarak seçilir.

- 5 Diğer kaplama teknikleri de kullanılabilir. Örneğin, alternatif bir teknik bir havalı süspansiyon prosedürü kullanır. Bu prosedür, bir kaplama uygulanana kadar tabletin bir hava akımı içinde asılması ve yuvarlanmasından oluşur. Hava-süspansiyon prosedürü, örneğin, U.S. Patent No. 2,799,241; J. Am. Pharm. Assoc., Cilt 48, sf. 451-459 (1959); ve, ibid., Cilt 49, sf. 82-84 (1960) içinde tarif edilmektedir. Tablet ayrıca, örneğin kaplama malzemesi için bir yardımcı çözücü olarak metilen diklorür metanol kullanılarak bir Wurster® hava süspansiyonlu kaplayıcı ile kaplanabilir. Bir yardımcı çözücü kullanarak bir Aeromatic® havalı süspansiyon kaplayıcı kullanılabilir.

Mevcut buluşun (a) metformin veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ve (b) bir Formül (I) bileşiği veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzunu içeren ko-terapi, yukarıdaki bileşimlerin herhangi birinde ve glukoz ile ilgili bir bozukluğun tedavisi gerektiğinde, teknikte oluşturulan dozaj rejimlerine göre uygulanabilir.

Mevcut buluşun (a) glibürid ve (b) bir Formül (I) bileşiği veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzunu içeren ko-terapi, yukarıdaki bileşimlerin herhangi birinde ve glukoz ile ilgili bir bozukluğun tedavisi gerektiğinde, teknikte oluşturulan dozaj rejimlerine göre uygulanabilir.

Mevcut buluşun (a) metformin veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, (b) bir Formül (I) bileşiği veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu ve (c) bir sülfonilüre (tercihen gliburit) veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu içeren ko-terapi, yukarıdaki bileşimlerin herhangi birinde ve glukoz ile ilgili bir bozukluğun tedavisi gerektiğinde, teknikte oluşturulan dozaj rejimlerine göre uygulanabilir.

35 Bir uygulamada, oral uygulama için, bileşimler, tercihen, 50,

100, 150, 200, 250, 500, 750, 850, 1000, 1500 veya 2000 miligram metformin veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu (tercihen metformin hidroklorür) içeren; ve ayrıca 1,5, 10, 25, 50, 100, 150, 200, 250, 300 veya 500 miligram Formül (I) bileşiği veya
5 farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu içeren tabletler biçiminde sunulur. Bir başka uygulamada, oral uygulama için, bileşimler, tercihen, 1,0, 2,5, 5,0, 7,5, 10,0, 12,5, 15 veya 20 miligram, glibürid içeren; ve ayrıca 1,5, 10, 25, 50, 100, 150, 200, 250, 300 veya 500 miligram Formül (I) bileşiği veya
10 farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu içeren tabletler biçiminde sunulur. Bir başka uygulamada, oral uygulama için, bileşimler, 50, 100, 150, 200, 250, 500, 750, 850, 1000, 1500 veya 2000 miligram metformin veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu (tercihen metformin hidroklorür) içeren; ayrıca
15 1,5, 10, 25, 50, 100, 150, 200, 250, 300 veya 500 miligram Formül (I) bileşiği veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu (tercihen bir Formül (I-X) bileşiği veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu veya bir Formül (I-Y) bileşiği veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu) içeren, ve ayrıca 1,0, 2,5, 5,0,
20 7,5, 10,0, 12,5, 15, 20, 25, 50, 100, 250, 500 veya 1000 miligram, sülfonilüre veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu içeren tabletler biçiminde sunulur.

Tercihen, metformin veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu (daha tercihen, metformin hidroklorür), günlük yaklaşık 0,01
25 mg/kg ila yaklaşık 200 mg/kg vücut ağırlığı veya günlük yaklaşık 0,5 mg/kg ila yaklaşık 50 mg/kg vücut ağırlığı veya buradaki herhangi bir miktar veya aralıktaki bir dozaj düzeyinde verilir. Tercihen, aralık, günlük yaklaşık 1,0 ila yaklaşık 50,0 mg/kg vücut ağırlığı arasında, veya buradaki herhangi bir miktar veya
30 aralıkta, daha tercihen, yaklaşık 5 mg/kg ila yaklaşık 30 mg/kg arasında, veya buradaki herhangi bir miktar veya aralıkta, daha tercihen, günlük yaklaşık 5 ila yaklaşık 20 mg/kg vücut ağırlığı arasında, veya buradaki herhangi bir miktar veya aralıktadır. Bir uygulamada, etkili bir miktarda metformin veya farmasötik
35 olarak kabul edilebilir tuzu, 250 mg, 500 mg, 750 mg, 1000 mg

veya 2000 mg, veya buradaki herhangi bir miktar veya aralıktaki bir dozaj düzeyinde sağlanır.

Tercihen, glibürid, günlük yaklaşık 0,01 mg/kg ila yaklaşık 0,5 mg/kg vücut ağırlığı veya günlük yaklaşık 0,01 mg/kg ila yaklaşık

5 0,3 mg/kg vücut ağırlığı arasında veya buradaki herhangi bir miktar veya aralıktaki bir dozaj düzeyinde verilir. Bir uygulamada, etkili bir miktarda glibürid, supplied at bir dozaj düzeyi 1,0 mg, 2,5 mg, 5,0 mg, 7,5 mg, 10,0 mg, 12,5 mg, 15 mg veya 20 mg, veya buradaki herhangi bir miktar veya aralıktaki
10 bir dozaj düzeyinde sağlanır.

Tercihen, formül (I) bileşiği veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu, günlük yaklaşık 0,01 mg/kg ila yaklaşık 500 mg/kg vücut ağırlığı veya günlük 0,01 mg/kg ila yaklaşık 200 mg/kg vücut ağırlığı arasında veya buradaki herhangi bir miktar

15 veya aralıktaki bir dozaj düzeyinde verilir. Tercihen, aralık, günlük yaklaşık 0,01 ila yaklaşık 50 mg/kg vücut ağırlığı arasında, veya buradaki herhangi bir miktar veya aralıkta, daha tercihen, yaklaşık 0,05 mg/kg ila yaklaşık 10 mg/kg arasında, veya buradaki herhangi bir miktar veya aralıkta, daha tercihen,

20 günlük yaklaşık 1 ila yaklaşık 5 mg/kg vücut ağırlığı arasında, veya buradaki herhangi bir miktar veya aralıktadır. Bir uygulamada, Formül (I) bileşiğinin etkili bir miktarı veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu, 10 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg veya 300 mg, veya buradaki herhangi bir miktar

25 veya aralıktaki bir dozaj düzeyinde sağlanır. Tercihen, sülfonilüre veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu, günlük yaklaşık 0,0-1 mg/kg ila yaklaşık 200 mg/kg vücut ağırlığı arasında veya buradaki herhangi bir miktar veya aralıktaki bir dozaj düzeyinde verilir. Tercihen, aralık, günlük yaklaşık 0,01

30 ila yaklaşık 50 mg/kg vücut ağırlığı arasındadır. Bir uygulamada, etkili bir miktarda sülfonilüre veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu, 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, veya buradaki herhangi bir miktar veya aralıktaki bir dozaj düzeyinde

35 sağlanır. Mevcut buluşun ko-terapisi günlük 1 ila 4 defalık bir

rejim üzerinde uygulanabilir.

Uygulanacak en uygun dozajlar, teknikte uzman kişilerce kolayca belirlenebilir ve örneğin veriliş şekli, preparatın gücü, uygulama şekli ve hastalık durumunun seyrine göre değişecektir.

5 Bunların yanı sıra, özellikle, hasta yaşı, kilosu, diyet ve uygulama zamanı dahil olmak üzere tedavi edilen hasta ile ilgili faktörler dozajların ayarlanmasını gerektirecektir.

Teknikte yetkin bir kişi, uygun, bilinen ve genellikle kabul edilmiş hücre ve *I* veya hayvan modelleri kullanılarak hem *in vivo* hem de *in vitro* denemelerin, bir test bileşiği veya yardımcı terapinin verilen bir bozukluğu tedavi etme veya önleme yeteneğini belirleyici olduğunu anlayacaktır. Teknikte yetkin bir kişi ayrıca, sağlıklı hastalarda ve/veya belirli bir rahatsızlığı olanlar dahil olmak üzere "önce insanda", doz aralıklama ve etkinliği denemeleri dahil olmak üzere insan klinik denemelerinin klinik ve tıbbi teknikte iyi bilinen yöntemlere göre tamamlanabileceğini kabul edecektir.

Aşağıdaki Örnekler, buluşun anlaşılmasına yardımcı olmak için verilmiştir ve bundan sonra gelen istemlerde belirtilen buluşu herhangi bir şekilde sınırlandırması amaçlanmamıştır ve bu şekilde yorumlanmamalıdır.

Glukozla ilgili bozukluklar, örneğin, Tip 2 diabetes mellitus ve X Sendromunu tedavi etmek için metformin ve Formül (I) bileşiğinin ko-terapisinin bir kabiliyeti ve beklenmeyen sinerjistik etkisi aşağıdaki hayvan çalışmasına dayalıdır.

Örnek 1: *In vivo* Fare Çalışması

Erkek C57BL/6 farelerine (toplam 100 fare) 3 haftalıktan 6 haftaya kadar (toplam 3 hafta) yüksek yağlı diyet uygulanmıştır. Yüksek yağlı bir diyet ile 3 haftadan sonra, tüm farelere tek bir doz ip enjeksiyon ile Steptozotosin (STZ) (100 mg/kg, 0,05 mol/L sitrik asit içinde, pH4.5, 10 mg/ml) verilmiştir. Tüm farelere daha sonra yüksek bir yağlı diyet ilave bir 3 hafta süreyle uygulanmıştır. Açlık kan şekeri seviyesi > 7 mM ve <15 mM olan fareler çalışma için seçilmiştir.

35 Doz öncesi dönemin başlangıcında, her bir fareye, kafes kartında

belirtilen bir ön doz numarası atanmıştır. Dozaj gruplarına atandıktan sonra, her bir fareye (çalışma kartında gösterilecek olan) benzersiz bir çalışma kimlik numarası atanmış ve kuyruğuna kalıcı markör ile tanımlanmıştır. Fareler, kafes başına 5 fare olarak paslanmaz çelik kafeslere yerleştirilmiştir. Çalışma odası, 12 saatlik bir aydınlık/karanlık döngüsü (aydınlık/karanlık döngüsü çalışmayla ilgili faaliyetler için kesintiye uğrayabilir), 64°F ila 79°F arasındaki bir sıcaklık aralığında ve %30 ila %70'lik bir bağıl nem aralığında tutulmuştur. Sıcaklık ve nem aralıkları bir higrotermografik ile izlenir. Fareler, Southern University'de hazırlanmış *ad libitum* (burada belirtilen durumlar dışında) yüksek yağlı diyet ile beslenmiştir. Su, su şişeleriyle *ad libitum* sağlanmıştır.

Çalışma Tasarımı:

Karantina periyodu 5 gün olmuştur. Test bileşiği veya taşıyıcı, ağız yoluyla sonda yoluyla verilmiştir. Dozaj seviyeleri, farmakoloji etkilerine sahip bir dizi maruziyeti temsil etmek için seçilmiştir.

Fareler -1'nci günde doz öncesi değerlendirmeler esas alınarak seçilmiş ve vücut ağırlığı ve açlık kan glukoz düzeyleri baz alınarak bir bilgisayarda üretilen randomizasyon yöntemi kullanılarak rastsal şekilde gruplara atanmıştır. Ortalama vücut ağırlığı ve açlık kan glukoz seviyesi değerleri her bir grup için benzer (< %5 değişim) olmuştur.

Fareler rastsal olarak grup başına 10 fare olan altı test grubuna ayrılmıştır. Her grup, aşağıdaki rejimlerden biriyle 3 hafta süreyle oral uygulama yoluyla tedavi edilmiştir: (a) araç; (b) 1 mg/kg'de Formül (1-Y) bileşiği; (c) 10 mg/kg'de Formül (1-Y) bileşiği; (d) 500 mg/kg'de metformin; (e) bir 1 mg/kg'de Formül (1-Y) bileşiği ve 500 mg/kg'de metformin kombinasyonu; ve (f) bir 10 mg/kg'de Formül (1-Y) bileşiği ve 500 mg/kg'de metformin kombinasyonu.

1'inci günde (ilk dozlama günü), tüm doz seviyelerinde dozlama başlatılmıştır. Daha sonra tüm gruplara 20 ek gün boyunca doz verilmiştir. Bu çalışma sırasında ve sonunda aşağıdaki

farmakolojik parametreler ölçülmüştür: (a) tokluk kan glukozu 1, 7, 14'üncü günde ve dozlamadan 21 gün önce ölçülmüştür; (b) her bir farenin vücut ağırlığı -1'nci (gruplama için), 1, 7, 14'üncü günlerde ve kan glukozu ölçümünden 21 gün sonra ölçülmüştür; ve (c) 24 saat yiyecek alımı (kafes başına ortalama 5 fare) 1, 7, 14'üncü günde ve 20'nci günde ölçülmüştür.

Tedavinin 18'inci gününde, fareler gece boyunca (5 pm - 8 am) aç bırakılmış, sonra yeni bir kafese değişim yapılmıştır. Sonraki sabah, bir bazal açlık kan glukoz seviyesi belirlenmiştir.

Ardından, oral glukoz tolerans testinden (OGTT) önce taze hazırlanmış glukoz çözeltisi (%20 glukoz, 2 g/kg vücut ağırlığı, 1 ml/100 g vücut ağırlığı oral gavaj yoluyla tatbik edilmiştir. Kan glukoz düzeyleri kuyruk kanından glukoz sınamasından 30, 60 ve 120 dakika sonra ölçülmüştür. Kan şekeri ölçümünün son zamanından sonra yiyecekler değiştirilmiştir.

Bulguların farmakolojik anlamlılığı istatistiksel analiz ve tarihsel kontrol verilerine dayanarak belirlenmiştir. İstatistiksel analizler GraphPadPRISM kullanılarak yapılmıştır. Tek başına ve metformin ile birlikte formül (I-Y) bileşiği, yukarıda Tablo 1'te listelenen sonuçlarla yukarıda tarif edilen prosedüre göre test edilmiştir.

Tablo 1: in vivo Fare Testi Sonuçları

Tedavi	Tokluk Glukozu (mg/dL)	Açlık Glukozu (mg/dL)	OGTT sırasında (mg/dL*2 saat) Kan Glukozu AUC'si
Araç	421,5 ±25,9	87,0 ±6,1	36951 ± 2592
Blşk (I-Y) (1 mg/kg)	360,7 ±15,7	77,8 ±4,9	31562±1447
Blşk (I-Y) (10 mg/kg)	290,5 ±24,8	66,9 ±3,1	25209 ± 894
Metformin (500 mg/kg)	345,4 ±28,4	74,7 ±3,8	34023±1618

Blşk (I-Y) (1 mg/kg) + Metformin (500 mg/kg)	290,0 ± 15,4	75,7 ± 11,3	28934±1464
Blşk (I-Y) (10 mg/kg) + Metformin (500 mg/kg)	223,7 ± 12,2	54,1 ±4,1	19395 ±584
Tedavi	Tokluk Glukozu (araca göre %)	Açlık Glukozu (araca göre %)	OGTT Sırasında Kan Glukozu AUC'si (araca göre %)
Araç	%100 ± %6	%100,0 ± %7,0	%100 ± %7
Blşk (I-Y) (1 mg/kg)	%86 ± %4	%89,4 ± %5,7	%85 ± %4
Blşk (I-Y) (10 mg/kg)	%69 ± %6	%76,9 ± %3,6	%68 ± %2
Metformin (500 mg/kg)	%82 ± %7	%85,9 ± %4,4	%92 ± %4
Blşk (I-Y) (1 mg/kg) + Metformin (500 mg/kg)	%69 ± %4	%87,0 ± %13,0	%78 ± %4
Blşk (I-Y) (10 mg/kg) + Metformin (500 mg/kg)	%53 ± %3	%62,2 ± %4,7	%52 ± %2

Örnek 2: İn vivo Fare Çalışması

Erkek ob/ob fareleri (8-haftalık, ~50 g) kafes başına 2 fare olacak şekilde 12 saatlik aydınlık/karanlık döngüsü olan bir sıcaklık kontrollü odaya konulmuştur. Farelere *ad libitum* su ve yiyecek (ticari olarak sağlanan diyet) erişimi sağlanmıştır. Fareler, aşağıda Tablo 2'de belirtilen şekilde vücut ağırlığı ve tokluk kan glukoz düzeyleri baz alınarak 6 test grubuna

ayrılmıştır.

Tablo 2: Fare Tedavi Grupları

Grup	Tedavi
1	Araç (%0,5 Metosel) 1 ml/100 g, P.O.
2	Formül (I-X) bileşiği @ 1,0 mpk: 1 ml/100 g, P.O.
3	Formül (I-X) bileşiği @ 10,0 mpk: 1 ml/100 g, P.O.
4	Metformin HCl: 250 mpk: 1 ml/100 g, P.O.
5	Formül (I-X) bileşiği @ 1 mpk Metformin HCl: 250 mpk, 1 ml/100 g, P.O.
6	Formül (I-X) bileşiği @ 10 mpk Metformin HCl: 250 mpk, 1 ml/100 g, P.O.

Çalışma Tasarımı:

5 İlk sabah, fareler yukarıda belirtilen şekilde ve tokluk glukozuna göre gruplanmıştır. Farelere araç veya test bileşiği dozları besleme (sonda ile) her gün 4:00 pm'de 22 gün süreyle q.d olarak uygulanmıştır. Formül (I-X) bileşiği, 250 mg/kg'lık bir dozajda 1 mg/kg veya 10 mg/kg'a (aşağıdaki sonuç tablosunda

10 belirtildiği gibi) meformin HCl ile muamele edilmiş veya edilmemiş şekilde verilmiştir.

Vücut ağırlığı, yiyecek alımı ve tokluk kan glukoz düzeyleri haftalık olarak ölçülmüştür. Bir oral glukoz tolerans testi (OGTT) fareler üzerinde 18'inci günde yapılmış, sonra gece

15 boyunca aç bırakılmıştır. 0,5 g/kg BW glukoz konsantrasyonları ve OGTT kan glukoz düzeyleri bir glukometre kullanılarak 30, 60 ve 120 dakikaya karşılık gelen t_0 'da (glukoz dozlama öncesinde), t_{30} , t_{60} , ve t_{120} 'de ölçülmüştür. Uygulanan glukoz çözeltisi %12,5 glukoz, 1 ml/250 g BW kullanılarak 0,5 g/kg'de hazırlanmıştır.

20 Çalışmanın tamamlanmasından sonra, nihai vücut ağırlığı ve kan glukoz düzeyi toplanmış ve her bir gruptaki fareler, tokluk kan glukoz düzeyleri, açlık kan glukoz düzeyleri, OGTT sırasında açlık kan glukoz düzeyleri, plazma insülin ve vücut ağırlığı değişimi dahil olmak üzere biyokimya analizi için kan toplamak

25 üzere kurban edilmektedir.

Tek başına ve metformin ile birlikte formül (I-X) bileşiği,

yukarıda Tablo 3'te listelenen sonuçlarla yukarıda tarif edilen prosedüre göre test edilmiştir.

Tablo 3: *in vivo* ob/ob Fare Testi Sonuçları

Tedavi	Tokluk Glukozu (mg/dL)	Açlık Glukozu (mg/dL)	OGTT sırasında (mg/dL*2 saat) Kan Glukozu AUC'si
Araç	345±19	174±11	100±5
Blşk (1-X) (1 mg/kg)	312±34	159±12	80±4
Blşk (1-X) (10 mg/kg)	254±22	86±4	48±3
Metformin HCl (250 mg/kg)	371±35	166±16	91 ±9
Blşk (1-X) (1 mg/kg) + Metformin HCl (250 mg/kg)	285±23	153±12	77±7
Blşk (1-X) (10 mg/kg) + Metformin HCl (250 mg/kg)	216±10	110±11	56±3
Tedavi	Plazma İnsülin (ng/dL)		Vücut Ağırlığı (g)
Araç	38,6±3,3		54±0,8
Blşk (1-X) (1 mg/kg)	46,3±3,5		53±0,8
Blşk (1-X) (10 mg/kg)	44,0±3,6		54±0,8
Metformin HCl (250 mg/kg)	48,4±2,0		52±0,9
Blşk (1-X) (1 mg/kg) + Metformin HCl (250 mg/kg)	52,6±1,2		53±0,8
Blşk (1-X) (10 mg/kg) +	53,1 ±1,4		51±1,0

Metformin HCl (250 mg/kg)			
---------------------------	--	--	--

Yukarıda Tablo 3'deki sonuçlar 10 mg/kg'de Formül (I-X) bileşiğinin OGTT sırasında anlamlı ölçüde kan glukoz düzeylerini düşürdüğünü ve glukoz sapmasını iyileştirdiğini göstermiştir.

- 5 Sonuçlar ayrıca metformin ve Formül (I-X) bileşiğinin kombinasyonu ile tedavi edilmiş farelerde herhangi bir aditif veya sinerjistik etki göstermemiştir. Ayrıca, sonuçlar 250 mg/kg'de metforminin kan şekeri kontrolünü etkilemediğini göstermiş olup, bu, ob/ob faresinin, metforminin aktivitesini
- 10 göstermek için uygun bir hayvan modeli olmadığını göstermiştir (metforminin glikoz seviyelerinde etkili olduğu mekanizma göz önünde bulundurulduğunda). Formül (I-X) bileşiği ve metforminin kombinasyonu için bir katkı maddesi ve/veya sinerjistik etki
- 15 aktivite göstermedeki sınırlamasının bir sonucu olduğuna inanılmaktadır.

Örnek 3

Farmasötik bileşim - Metformin Hidroklorür ve Formül (I-X)

Bileşiğinin Kombinasyonu

- 20 Metformin hidroklorür ve Formül (I-X) bileşiği ihtiva eden bir farmasötik bileşim aşağıdaki şekilde, aşağıda Tablo 4'teki formülasyonda sayılan bileşenler ile hazırlanmıştır. Metformin HCl Solmag S.P.A Mulazzano'dan (Via Della Vittoria 89, 26837 Cassino d' Alberi, Mulazzano, İtalya) ticari olarak temin
- 25 edilebilen İlaç Maddesi (DS) olarak satın alınmıştır.

Tablo 4: Kombinasyon Tablet Formülasyonu

Tanım	İşlev	mg/tablet	%a/a	Miktar/Seri (g)
İntragranüler İlaveler				
Formül (I-X) bileşiği	İlaç Madde -1	200,0	14,69	132,2

Metformin HCl	İlaç Madde -2	1000,0	73,46	660,8
Mikrokristal Selüloz	Dolgu maddesi	59,2	4,35	39,1
Povidone (K29/32) ¹	Bağlayıcı	54,50	4,00	36,0
Kroskarmeloz sodyum	Dağıtıcı	40,80	3,00	27,3
Su ²	NA	N/A		
Ekstragranüler İlaveler				
Magnezyum Stearat, 2257	Kaydırıcı madde	6,8	0,50	4,5
Toplamlar	100,0	1361,3	100,0	899,6
¹ Çözeltide %6 katı olarak ilave edilmiş				
² Nihai formülasyon halinde değil				

Metformin hidroklorür, formül (1-X) bileşiği, mikrokristalli selüloz (MCC) ve kroskarmeloz sodyum elenmiş ve bohle bin blenderinde harmanlanmıştır (L.B Bohle Maschinen + Verfhren GmbH, Ennigerloh, Almanya). Elde edilen malzemeler, bir Glatt Fluid yatak işlemcisinde (Glatt Air Techniques, Ramsay, NJ) 1,0 mm'lik nozül ve 2 hava başlığı ayarı ile akışkanlaştırılmıştır. Bağlayıcı (Povidone K29/32), suda %6 a/a katı madde çözeltisi olarak elde edilen granüllerin üzerine püskürtülmüştür. İşlem boyunca her 10 dakikada bir numune alınarak nem seviyesi ve granülasyon büyümesi izlenmiştir. Kurutma kaybını (LOD) belirlemek için nem dengesi kullanılmıştır.

Kurutulan granülasyon daha sonra bir bohle kutu blenderinde elenmiş magnezyum stearat ile yağlanmıştır. Nihai harman, 0,830" X 0,4095" D-takımı ve düşük ölçülü besleyici ile donatılmış bir Fette 1200i döner presinde tabletler halinde sıkıştırılmıştır. Yığın, iki istasyon kullanılarak hedef tablet ağırlığına kadar sıkıştırılmıştır. Tablet üretmek için beş farklı sıkıştırma profili kullanılmıştır.

Beş sıkıştırma profili alt grubu için, tablet ağırlığı değişimi %1'den az ve gevreklik %0,5'den az olmuştur. Tablet sertliği, 14,6 KN sıkıştırmasında 16 kp'den 31,3 KN sıkıştırmasında 25 kp'ye yükselmiş ve karşılık gelen tablet kalınlığı 14,6 KN'de

7,32 $\pm$ 0,3 mm'den 31,3 KN'de 6,84 $\pm$ 0,3 mm'ye düşürülmüştür. Parçalanma süresi, 14.6 KN sıkıştırmasında yaklaşık 4:50 dakikadan 31.3 KN'de yaklaşık 9:40 dakikaya yükselmiştir. Çözünme hızının bir ölçümü 30 dakikada, Formül (1-X) bileşiğinin 5 yaklaşık %85 ila yaklaşık %93 arasında salımlandığı ve yaklaşık %94 ve yaklaşık %99 arasında metformin hidroklorür salımlandığını göstermiştir.