



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN) (11)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ



1-0028879

(51)⁷ A61K 31/513; A61P 3/10; A61K 31/131; (13) B
A61K 31/44

-
- (21) 1-2008-00813 (22) 13/09/2006
(86) PCT/US2006/035708 13/09/2006 (87) WO2007/033266 A2 22/03/2007
(30) 60/717,558 14/09/2005 US; 60/747,273 15/05/2006 US
(45) 25/07/2021 400 (43) 26/01/2009 250A
(73) Takeda Pharmaceutical Company Limited (JP)
1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-0045, Japan
(72) CHRISTOPHER, Ronald, J. (US); COVINGTON, Paul (US).
(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)
-

(54) DƯỢC PHẨM CHỨA CHẤT ỨC CHẾ DIPEPTIDYL PEPTIDAZA, KIT VÀ VẬT
PHẨM CHỨA DƯỢC PHẨM NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất 2-[[6-[(3R)-3-amino-1-piperidinyl]-3,4-dihydro-3-metyl-2,4-dioxo-1(2H)-pyrimidinyl]metyl]-benzonitril và các muối được
dùng của hợp chất này, cũng như kit và vật phẩm chứa dược phẩm này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến được phẩm chứa chất ức chế dipeptidyl peptidaza IV, cũng như kit và vật phẩm chứa được phẩm này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Dipeptidyl peptidaza IV (danh pháp enzym IUBMB EC.3.4.14.5) là một protein màng typ II đã được nhắc đến trong tài liệu chuyên ngành dưới nhiều tên khác nhau bao gồm DPP4, DP4, DAP-IV, FAP β , protein tạo phức với adenosin deaminaza 2, protein gắn với adenosin deaminaza (adenosine deaminase binding protein: ADAbp), dipeptidyl aminopeptidaza IV; Xaa-Pro dipeptidyl-aminopeptidaza; Gly-Pro naphthylamidaza; postprolin dipeptidyl aminopeptidaza IV; kháng nguyên lympho bào CD26; glycoprotein GP 110; dipeptidyl peptidaza IV; glyxylprolin aminopeptidaza; glyxylprolin aminopeptidaza; X-prolyl dipeptidyl aminopeptidaza; pep X; kháng nguyên bạch cầu CD26; glyxylprolyl dipeptidylaminopeptidaza; dipeptidyl-peptit hydrolaza; glyxylprolyl aminopeptidaza; dipeptidyl-aminopeptidaza IV; DPP IV/CD26; amino axyl-prolyl dipeptidyl aminopeptidaza; phân tử kích hoạt tế bào T Tp103; X-PDAP. ở đây, dipeptidyl peptidaza IV được gọi là "DPP-IV".

DPP-IV là serin aminodipeptidaza không kinh điển, nó loại bỏ gốc Xaa-Pro peptit ra khỏi các đầu tận cùng có nhóm amin (đầu tận cùng chứa N) của polypeptit và protein. Sự giải phóng chậm dipeptit loại X-Gly hoặc X-Ser phụ thuộc DPP-IV cũng đã được thông báo đối với một số peptit có trong tự nhiên.

DPP-IV được biểu hiện chủ yếu trên tế bào biểu mô và nội mô của nhiều loại mô khác nhau (ruột, gan, phổi, thận và nhau thai), và còn được phát hiện trong dịch cơ thể. DPP-IV cũng được biểu hiện trên các lymphô bào T lưu thông trong máu và đã được chứng minh là giống với kháng nguyên bề mặt tế bào là CD-26.

DPP-IV chịu trách nhiệm phân cắt chuyển hoá một số peptit nội sinh nhất định (GLP-1 (7-36), glucagon) *in vivo* và có hoạt tính thủy phân protein đối với nhiều peptit khác (GHRH, NPY, GLP-2, VIP) *in vitro*.

GLP-1 (7-36) là một peptit có 29 axit amin thu được bằng cách xử lý sau dịch

mã proglucagon trong ruột non. GLP-1 (7-36) có nhiều tác dụng *in vivo* bao gồm kích thích sự tiết insulin, ức chế sự tiết glucagon, tăng cảm giác no và làm chậm quá trình làm rỗng dạ dày. Dựa trên profin sinh lý của nó, tác dụng của GLP-1 (7-36) được cho là có lợi trong việc phòng và điều trị bệnh đái tháo đường typ II và bệnh béo phì tiềm tàng. Ví dụ, việc sử dụng GLP-1 (7-36) ngoại sinh (truyền liên tục) cho các bệnh nhân đái tháo đường đã được phát hiện là hữu hiệu ở nhóm bệnh nhân này. Đáng tiếc là, GLP-1 (7-36) bị phân huỷ nhanh *in vivo* và được chứng minh là có thời gian bán huỷ ngắn *in vivo* ($t_{1/2}$ = 1,5 phút).

Dựa trên nghiên cứu về chuột tách gen DPP-IV do di truyền và các nghiên cứu *in vivo/in vitro* với chất ức chế DPP-IV chọn lọc, DPP-IV đã được chứng minh là enzym chủ yếu làm phân huỷ GLP-1 (7-36) *in vivo*. GLP-1 (7-36) được phân huỷ hữu hiệu bởi DPP-IV thành GLP-1 (9-36), GLP-1 (9-36) này được cho là tác dụng như chất đối kháng sinh lý đối với GLP-1 (7-36). Do đó, việc ức chế DPP-IV *in vivo* được cho là hữu dụng để làm tăng mức GLP-1 (7-36) nội sinh và làm giảm quá trình tạo chất đối kháng GLP-1 (9-36) của nó. Do đó, chất ức chế DPP-IV được cho là chất hữu dụng để phòng ngừa, làm chậm sự tiến triển và/hoặc điều trị bệnh trung gian bởi DPP-IV, cụ thể là bệnh đái tháo đường và cụ thể hơn là bệnh đái tháo đường typ 2, chứng tăng lipid huyết do đái tháo đường gây ra, tình trạng suy giảm khả năng dung nạp glucoza (impaired glucose tolerance: IGT), tình trạng suy giảm mức glucoza trong huyết tương khi đói (impaired fasting plasma glucose: IFG), bệnh nhiễm axit chuyển hoá, chứng đa xeton, điều chỉnh cảm giác ngon miệng và bệnh béo phì.

Một số hợp chất đã được chứng minh là có khả năng ức chế DPP-IV. Tuy nhiên, các hợp chất này có thể có các tác dụng phụ không mong muốn, có thể đòi hỏi liều hàng ngày tương đối cao hoặc có thể cần phải sử dụng liều nhiều hơn một lần một ngày. Do đó, vẫn có nhu cầu về các chất ức chế DPP-IV mới và phương pháp sử dụng các chất này để điều trị bệnh.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Do đó, mục đích của sáng chế là cung cấp dược phẩm khắc phục được một hoặc nhiều vấn đề nêu trên.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất dược phẩm được bào chế ở dạng đơn liều, trong đó dạng đơn liều này chứa hợp chất có công thức (I) với lượng từ 5mg đến

250mg, ngoại trừ các dược phẩm sau: (a) dược phẩm được bào chế để sử dụng qua đường miệng chứa hợp chất có công thức (I) với lượng nằm trong khoảng từ 10 đến 100mg, axit xitric monohydrat với lượng 105mg, natri hydroxit với lượng 18mg, chất tạo hương vị và nước với lượng cho đủ 100ml; và (b) dược phẩm được bào chế để sử dụng qua đường trong tĩnh mạch chứa hợp chất có công thức (I) với lượng nằm trong khoảng từ 5 đến 10mg, axit xitric monohydrat với lượng 1,05mg, natri hydroxit với lượng 0,18mg, dextroza monohydrat với lượng đủ để tạo ra dạng đẳng trương, và nước cho đủ 1ml. Tùy ý, dược phẩm này chứa hợp chất có công thức (I) với lượng nằm trong khoảng từ 10mg đến 200mg, tùy ý từ 10mg đến 150mg, và tùy ý từ 10mg đến 100mg. Theo các phương án cụ thể, dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I) với lượng bằng 10mg, 12,5mg, 20mg, 25mg, 50mg, 75mg hoặc 100mg. Cấu trúc của hợp chất có công thức (I) được mô tả dưới đây.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I) và một hoặc nhiều hợp chất trị bệnh đái tháo đường không phải là hợp chất có công thức (I) ở dạng đơn liều. Dạng đơn liều này chứa hợp chất có công thức (I) với lượng nằm trong khoảng từ 5mg đến 250mg, tùy ý nằm trong khoảng từ 10mg đến 200mg, tùy ý từ 10mg đến 150mg, và tùy ý từ 10mg đến 100mg. Theo các phương án cụ thể, dược phẩm này chứa hợp chất có công thức (I) với lượng bằng 10mg, 12,5mg, 20mg, 25mg, 50mg, 75mg hoặc 100mg.

Việc kết hợp hợp chất có công thức (I) với một hoặc nhiều hợp chất trị bệnh đái tháo đường không phải là hợp chất có công thức (I) tạo ra các hiệu quả rất tốt như 1) làm gia tăng hiệu quả điều trị của hợp chất có công thức (I) và/hoặc các hợp chất trị bệnh đái tháo đường; 2) làm giảm các tác dụng phụ của hợp chất có công thức (I) và/hoặc các hợp chất trị bệnh đái tháo đường; và 3) làm giảm liều dùng của hợp chất có công thức (I) và/hoặc các hợp chất trị bệnh đái tháo đường.

Theo phương án nêu trên, một hoặc nhiều hợp chất trị bệnh đái tháo đường trong dược phẩm có thể tùy ý được chọn từ nhóm bao gồm chất điều biến đường truyền tín hiệu insulin, hợp chất làm ảnh hưởng đến việc sản xuất glucoza ở gan bị rối loạn điều hòa, chất làm gia tăng độ nhạy insulin và chất làm gia tăng sự tiết insulin.

Cũng theo phương án nêu trên, một hoặc nhiều hợp chất trị bệnh đái tháo đường trong dược phẩm có thể tùy ý được chọn từ nhóm bao gồm các chất ức chế protein tyrosin phosphataza, các chất ức chế glutamin-fructoza-6-phosphat amidotransferaza,

các chất ức chế glucoza-6-phosphataza, các chất ức chế fructoza-1,6-bisphosphataza, các chất ức chế glycogen phosphorylaza, các chất đối kháng thụ thể glucagon, các chất ức chế phosphoenolpyruvat carboxykinaza, các chất ức chế pyruvat dehydrogenaza kinaza, các chất ức chế alpha-glucosidaza, các chất ức chế quá trình làm rỗng dạ dày, các chất hoạt hoá glucokinaza, các chất chủ vận thụ thể GLP-1, các chất chủ vận thụ thể GLP-2, các chất điều biến UCP, các chất điều biến RXR, các chất ức chế GSK-3, các chất điều biến PPAR, metformin, insulin, và các chất đối kháng α_2 -adrenalin.

Cũng theo phương án nêu trên, một hoặc nhiều hợp chất trị bệnh đái tháo đường trong được phẩm có thể tùy ý được chọn từ nhóm bao gồm các chất ức chế GSK-3, các chất chủ vận thụ thể retinoit X, các chất chủ vận thụ thể beta-3 adrenalin, các chất điều biến UCP, các hợp chất thiazolidindion trị bệnh đái tháo đường, các chất chủ vận PPAR gama loại không glitazon, các chất chủ vận kép PPAR gama/PPAR alpha, các hợp chất chứa vanadi trị bệnh đái tháo đường và các hợp chất biguanua.

Cũng theo phương án nêu trên, một hoặc nhiều hợp chất có tác dụng điều trị bệnh đái tháo đường trong được phẩm có thể tùy ý là các hợp chất thiazolidindion được chọn từ nhóm bao gồm (S)-((3,4-dihydro-2-(phenyl-metyl)-2H-1-benzopyran-6-yl)metyl-thiazolidin-2,4-dion, 5-{[4-(3-(5-metyl-2-phenyl-4-oxazolyl)-1-oxo-propyl)-phenyl]-metyl}-thiazolidin-2,4-dion, 5-{[4-(1-metylxcyclohexyl) metoxy]-phenyl]metyl}-thiazolidin-2,4-dion, 5-{[4-(2-(1-indolyl)etoxy) phenyl]metyl}-thiazolidin-2,4-dion, 5-{4-[2-(5-metyl-2-phenyl-4-oxazolyl)-etoxy]]benzyl}-thiazolidin-2,4-dion, 5-(2-naphtylsulfonyl)-thiazolidin-2,4-dion, bis{4-[(2,4-dioxo-5-thiazolidinyl)-metyl]phenyl}metan, 5-{4-[2-(5-metyl-2-phenyl-4-oxazolyl)-2-hydroxyetoxy]-benzyl}-thiazolidin-2,4-dion, 5-[4-(1-phenyl-1-xyclopropanecarbonylamino)-benzyl]-thiazolidin-2,4-dion, 5-{[4-(2-(2,3-dihydroindol-1-yl)etoxy)phenylmetyl]-thiazolidin-2,4-dion, 5-[3-(4-clo-phenyl))-2-propynyl]-5-phenylsulfonyl}thiazolidin-2,4-dion, 5-[3-(4-clophenyl))-2-propynyl]-5-(4-flophenyl-sulfonyl)thiazolidin-2,4-dion, 5-{[4-(2-(metyl-2-pyridinyl-amino)-etoxy)phenyl]metyl}-thiazolidin-2,4-dion, 5-{[4-(2-(5-etyl-2-pyridyl)etoxy)phenyl]-metyl}-thiazolidin-2,4-dion, 5-{[4-((3,4-dihydro-6-hydroxy-2,5,7,8-tetrametyl-2H-1-benzopyran-2-yl)metoxy)-phenyl]-metyl}-thiazolidin-2,4-dion, 5-[6-(2-flo-benzyloxy)-naphtalen-2-ylmetyl]-thiazolidin-2,4-dion, 5-([2-(2-naphtyl)-benzoxazol-5-yl]-metyl}thiazolidin-2,4-dion và 5-(2,4-dioxothiazolidin-5-ylmetyl)-2-metoxi-N-(4-

triflometyl-benzyl)benzamid, kể cả các muối được dụng bất kỳ của chúng.

Theo một phương án, một hoặc nhiều hợp chất có tác dụng điều trị bệnh đái tháo đường trong dược phẩm là metformin. Theo một phương án cụ thể, hợp chất metformin trong dược phẩm này bao gồm một hoặc nhiều muối được dụng của nó. Theo một phương án cụ thể khác, hợp chất metformin trong dược phẩm này là muối hydroclorua của metformin. Theo một phương án cụ thể khác nữa, hợp chất metformin trong dược phẩm này được sử dụng với liều dùng hàng ngày từ 125 đến 2550mg. Theo một phương án khác nữa, hợp chất metformin trong dược phẩm này được sử dụng với liều dùng hàng ngày nằm trong khoảng từ 250 đến 2550mg.

Theo một phương án khác, một hoặc nhiều hợp chất có tác dụng điều trị bệnh đái tháo đường trong dược phẩm là một hoặc nhiều dẫn xuất sulphonyl ure.

Theo một phương án khác, một hoặc nhiều hợp chất có tác dụng điều trị bệnh đái tháo đường trong dược phẩm là hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm glisoxepit, glyburit, glibenclamid, axetohexamit, clopropamid, glibornurit, tolbutamid, tolazamid, glipizit, carbutamid, gliquidon, glyhexamid, phenbutamid, tolxyclamid, glimepirit và gliclazit, kể cả các muối được dụng bất kỳ của chúng. Theo một phương án, một hoặc nhiều hợp chất có tác dụng điều trị bệnh đái tháo đường trong dược phẩm là glimepirit.

Theo một phương án khác, một hoặc nhiều hợp chất có tác dụng điều trị bệnh đái tháo đường trong dược phẩm là hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm hormon incretin hoặc các chất tương tự của nó, các chất đối kháng thụ thể imidazolin của tế bào beta và các chất lợi tiết insulin tác dụng ngắn.

Theo một phương án khác, một hoặc nhiều hợp chất trị bệnh đái tháo đường trong dược phẩm là insulin.

Theo một phương án khác, một hoặc nhiều hợp chất có tác dụng điều trị bệnh đái tháo đường trong dược phẩm là một hoặc nhiều chất chủ vận GLP-1.

Theo phương án khác, một hoặc nhiều hợp chất có tác dụng điều trị bệnh đái tháo đường trong dược phẩm bao gồm một hoặc nhiều dẫn xuất D-phenylalanin có tác dụng điều trị bệnh đái tháo đường.

Theo một phương án khác, một hoặc nhiều hợp chất có tác dụng điều trị bệnh đái tháo đường trong dược phẩm là hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm repaglinit, mitiglinit và nateglinit, kể cả các muối được dụng bất kỳ của chúng. Theo một phương

án, một hoặc nhiều hợp chất có tác dụng điều trị bệnh đái tháo đường trong được phẩm là muối canxi mitiglinat hydrat.

Theo một phương án khác, một hoặc nhiều hợp chất có tác dụng điều trị bệnh đái tháo đường trong được phẩm bao gồm một hoặc nhiều chất ức chế alpha-glucosidaza.

Theo một phương án khác, một hoặc nhiều hợp chất có tác dụng điều trị bệnh đái tháo đường trong được phẩm là hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm acarboza, vogliboza và miglitol, kể cả các muối được dụng bất kỳ của chúng. Theo một phương án, một hoặc nhiều hợp chất có tác dụng điều trị bệnh đái tháo đường trong được phẩm là vogliboza. Theo một phương án khác, hợp chất vogliboza trong được phẩm này được sử dụng với liều dùng hàng ngày từ 0,1 đến 1mg.

Theo một phương án khác, một hoặc nhiều hợp chất có tác dụng điều trị bệnh đái tháo đường trong được phẩm là rosiglitazon, kể cả các muối được dụng bất kỳ của nó. Theo một phương án, hợp chất rosiglitazon trong được phẩm này là muối rosiglitazon maleat.

Một hoặc nhiều hợp chất có tác dụng điều trị bệnh đái tháo đường trong được phẩm cũng có thể tùy ý là tesaglitazar, muraglitazar hoặc naveglitazar, kể cả các muối được dụng bất kỳ của chúng.

Theo một phương án khác, một hoặc nhiều hợp chất có tác dụng điều trị bệnh đái tháo đường trong được phẩm là pioglitazon, kể cả các muối được dụng bất kỳ của nó. Theo một phương án cụ thể khác, hợp chất pioglitazon trong được phẩm này là muối hydroclorua của pioglitazon. Theo một phương án cụ thể khác, hợp chất pioglitazon trong được phẩm này được sử dụng với liều dùng hàng ngày nằm trong khoảng từ 7,5 đến 60mg. Theo một phương án cụ thể khác nữa, hợp chất pioglitazon trong được phẩm này được sử dụng với liều dùng hàng ngày từ 15 đến 45mg.

Theo một phương án khác, một hoặc nhiều hợp chất có tác dụng điều trị bệnh đái tháo đường trong được phẩm bao gồm metformin và pioglitazon. Theo một phương án cụ thể, hợp chất pioglitazon trong được phẩm này bao gồm một hoặc nhiều muối được dụng của nó. Theo một phương án cụ thể khác, hợp chất pioglitazon trong được phẩm này là muối hydroclorua của pioglitazon. Theo một phương án cụ thể khác nữa, hợp chất pioglitazon trong được phẩm này được sử dụng với liều dùng hàng ngày

nằm trong khoảng từ 7,5 đến 60mg. Theo một phương án cụ thể khác nữa, hợp chất pioglitazon trong dược phẩm này được sử dụng với liều dùng hàng ngày nằm trong khoảng từ 15 đến 45mg. Theo một phương án khác trong số các phương án nêu trên, hợp chất metformin trong dược phẩm này bao gồm một hoặc nhiều muối được dùng của nó. Theo một phương án khác nữa, hợp chất metformin trong dược phẩm này là muối hydroclorua của metformin. Theo một phương án khác nữa, hợp chất metformin trong dược phẩm này được sử dụng với liều dùng hàng ngày nằm trong khoảng từ 125 đến 2550mg. Theo một phương án khác nữa, hợp chất metformin trong dược phẩm này được sử dụng với liều dùng hàng ngày nằm trong khoảng từ 250 đến 2550mg.

Liên quan đến mỗi phương án trong số các phương án nêu trên và các thay đổi của nó về dược phẩm, hợp chất có công thức (I) có thể được sử dụng dưới dạng bazơ tự do hoặc muối được dùng của nó. Theo các phương án cụ thể, hợp chất có công thức (I) được sử dụng dưới dạng muối benzoat hoặc muối toluensulfonat hoặc muối của axit clohydric của hợp chất có công thức (I).

Cũng liên quan đến mỗi phương án trong số các phương án nêu trên và các thay đổi của nó về dược phẩm, dược phẩm này có thể tùy ý ở dạng đơn liều thích hợp để sử dụng qua đường miệng, và tùy ý là dược phẩm dạng rắn thích hợp để sử dụng qua đường miệng và tùy ý là viên nén hoặc viên nang thích hợp để sử dụng qua đường miệng. Dược phẩm này cũng có thể là dược phẩm giải phóng kéo dài thích hợp để dùng qua đường miệng.

Cũng liên quan đến mỗi phương án trong số các phương án nêu trên và các thay đổi của nó về dược phẩm, dược phẩm này có thể tùy ý được sử dụng để phòng hoặc điều trị các bệnh trung gian bởi DPP-IV như bệnh đái tháo đường và cụ thể hơn là bệnh đái tháo đường typ 2; chứng tăng lipit huyết đái tháo đường; tình trạng suy giảm khả năng dung nạp glucoza (IGT – impaired glucose tolerance); tình trạng giảm mức glucoza trong huyết tương khi đói (IFG – impaired fasting plasma glucose); bệnh nhiễm axit chuyển hoá; chứng đa xeton; điều chỉnh cảm giác ngon miệng; bệnh béo phì; các biến chứng liên quan đến bệnh đái tháo đường bao gồm bệnh thần kinh do đái tháo đường gây ra, bệnh võng mạc do đái tháo đường gây ra và bệnh thận; chứng tăng lipit huyết bao gồm chứng tăng triglyxerit- huyết, chứng tăng cholesterol-huyết, chứng giảm HDL và chứng tăng lipit-huyết sau bữa ăn; bệnh xơ cứng động mạch; bệnh cao huyết áp; bệnh nhồi máu cơ tim, cơn đau thắt ngực, bệnh nhồi máu não, ngạt máu não

và hội chứng chuyển hoá.

Sáng chế cũng đề xuất kit chứa nhiều liều dược phẩm theo sáng chế.

Theo một phương án, kit này còn chứa hướng dẫn bao gồm một hoặc nhiều dạng thông tin được chọn từ nhóm bao gồm chỉ định tình trạng bệnh mà dược phẩm được sử dụng, thông tin về bảo quản dược phẩm, thông tin về liều và hướng dẫn cách sử dụng dược phẩm.

Sáng chế cũng đề xuất vật phẩm chứa nhiều liều dược phẩm theo sáng chế. Theo một phương án, vật phẩm này còn chứa vật liệu bao gói như đồ chứa để đựng nhiều liều dược phẩm hoặc nhãn chỉ ra một hoặc nhiều thông tin trong nhóm bao gồm tình trạng bệnh mà hợp chất có công thức (I) được sử dụng, thông tin về bảo quản, thông tin về liều và/hoặc hướng dẫn cách sử dụng dược phẩm.

Cần lưu ý đối với tất cả các phương án nêu trên rằng các phương án này cần được hiểu theo nghĩa rộng là các phương pháp có thể gồm các bước khác ngoài các bước được chỉ rõ này, kể cả bước cho bệnh nhân sử dụng các chất có hoạt tính được khác. Tương tự, nếu không được chỉ rõ theo cách khác, dược phẩm, kit và vật phẩm còn có thể chứa các chất khác, kể cả các chất được dùng khác.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 thể hiện Bảng tóm tắt kết quả chính được xác định sau khi ăn sáng trong nghiên cứu đa tâm, liều lặp lại, có đối chứng giả dược, mù đôi được mô tả trong Ví dụ 3.

Fig.2 thể hiện Bảng tóm tắt kết quả mức hemoglobin được glycosyl hoá (HbA_{1c}) theo cách điều trị và thời điểm trong nghiên cứu đa tâm, liều lặp lại, có đối chứng giả dược, mù đôi được mô tả trong Ví dụ 3.

Fig.3 thể hiện Bảng tóm tắt kết quả mức fructosamin khi đói theo cách điều trị và thời điểm trong nghiên cứu đa tâm, liều lặp lại, có đối chứng giả dược, mù đôi được mô tả trong Ví dụ 3.

Fig.4 là đồ thị thể hiện hiệu quả quan sát được đối với hoạt tính của DPP-IV trong huyết tương của bệnh nhân khi sử dụng hợp chất có công thức (I).

Mô tả chi tiết sáng chế

Các định nghĩa

Nếu không được chỉ rõ theo cách khác, các thuật ngữ sau đây được sử dụng trong bản mô tả và phần Yêu cầu bảo hộ sẽ có nghĩa sau đây đối với mục đích của đơn sáng chế này.

Cụ thể, thuật ngữ "bệnh" bao gồm tình trạng động vật hoặc bộ phận của nó không được khoẻ bất kỳ và bao gồm tình trạng không được khoẻ có thể do tai nạn, liệu pháp y học hoặc thú y được áp dụng cho động vật này, nghĩa là các tác dụng phụ của liệu pháp này.

Thuật ngữ "được dụng" có nghĩa là hữu ích trong việc bào chế dược phẩm và nói chung là an toàn, không độc về mặt sinh học cũng như các mặt không mong muốn khác và chấp nhận được để sử dụng trong thú y cũng như sử dụng làm dược phẩm cho người.

Thuật ngữ "muối được dụng" có nghĩa là muối chấp nhận được về mặt dược phẩm, như được định nghĩa trên đây, và muối này có hoạt tính dược lý mong muốn. Các muối này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các muối cộng axit được điều chế bằng các axit vô cơ như axit clohydric, axit bromhydric, axit sulfuric, axit nitric, axit phosphoric và axit tương tự; hoặc bằng các axit hữu cơ như axit axetic, axit trifloaxetic, axit propionic, axit hexanoic, axit heptanoic, axit xyclopentanpropionic, axit glycolic, axit pyruvic, axit lactic, axit malonic, axit succinic, axit malic, axit maleic, axit fumaric, axit tartaric, axit xitric, axit benzoic, axit *o*-(4-hydroxybenzoyl)benzoic, axit xinamic, axit mandelic, axit metansulfonic, axit etansulfonic, axit 1,2-etandisulfonic, axit 2-hydroxyetansulfonic, axit benzensulfonic, axit *p*-clobenzensulfonic, axit 2-naphtalensulfonic, axit *p*-toluensulfonic, axit camphorsulfonic, axit 4-metylbixyclo[2.2.2]oct-2-en-1-carboxylic, axit glucoheptonic, axit 4,4'-metylenbis(3-hydroxy-2-en-1-carboxylic), axit 3-phenylpropionic, axit trimetyloxetic, axit butyloxetic bậc ba, axit lauryl sulfuric, axit gluconic, axit glutamic, axit hydroxynaphtoic, axit salixylic, axit stearic, axit muconic và axit tương tự.

Muối được dụng còn bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, muối cộng bazơ có thể được điều chế khi sự có mặt của các proton có tính axit có khả năng phản ứng với bazơ vô cơ hoặc hữu cơ. Các bazơ hữu cơ chấp nhận được bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, natri hydroxit, natri cacbonat, kali hydroxit, nhôm hydroxit và canxi

hydroxit. Các bazơ hữu cơ chấp nhận được bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, etanolamin, dietanolamin, trietanolamin, trometamin, N-metylglucamin và bazơ tương tự.

Thuật ngữ "lượng hữu hiệu điều trị" có nghĩa là lượng hợp chất mà khi được sử dụng cho động vật để điều trị bệnh là đủ để có hiệu quả điều trị bệnh này.

Thuật ngữ "điều trị" hoặc "việc điều trị" có nghĩa là việc sử dụng hợp chất bất kỳ với lượng hữu hiệu điều trị và bao gồm:

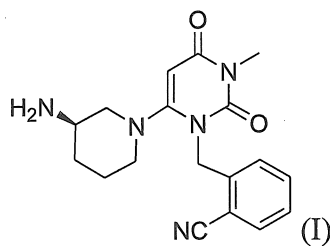
(1) việc ngăn không cho bệnh xuất hiện ở động vật có thể bị mắc bệnh nhưng vẫn chưa bị mắc hoặc có biểu hiện bệnh lý hoặc triệu chứng bệnh,

(2) việc ức chế bệnh ở động vật đã bị mắc hoặc có biểu hiện bệnh lý hoặc triệu chứng bệnh (nghĩa là làm ngừng sự phát triển thêm của bệnh lý và/hoặc triệu chứng bệnh), hoặc

(3) làm thuyên giảm bệnh ở động vật đã bị mắc bệnh hoặc có biểu hiện bệnh lý hoặc triệu chứng bệnh (nghĩa là đẩy lùi bệnh lý và/hoặc triệu chứng bệnh).

1. Hợp chất 2-[[6-[(3R)-3-amino-1-piperidiny]-3,4-dihydro-3-metyl-2,4-dioxo-1(2H)-pyrimidinyl]metyl]-benzonitril và các hỗn hợp của nó

Nói chung, sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất 2-[[6-[(3R)-3-amino-1-piperidiny]-3,4-dihydro-3-metyl-2,4-dioxo-1(2H)-pyrimidinyl]metyl]-benzonitril (ở đây được gọi là "hợp chất có công thức (I)") có cấu trúc được đưa ra dưới đây.



Ví dụ 1 mô tả một phương pháp tổng hợp hợp chất có công thức (I). Cần lưu ý rằng các phương pháp khác để tổng hợp hợp chất có công thức (I) có thể được sử dụng như người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ biết rõ.

Hợp chất có công thức (I) có thể được sử dụng ở dạng bazơ tự do của nó và cũng có thể được sử dụng ở dạng muối, hydrat và tiền dược chất mà các dạng này được chuyển hoá *in vivo* thành dạng bazơ tự do của hợp chất có công thức (I). Ví dụ, việc sử dụng hợp chất có công thức (I) dưới dạng muối được dùng thu được từ các axit

và bazơ vô cơ và hữu cơ khác nhau theo các phương pháp đã biết rõ trong lĩnh vực này vẫn thuộc phạm vi của sáng chế. Như được sử dụng ở đây, nếu không được chỉ rõ theo cách khác, hợp chất có công thức (I) được dự định là bao gồm các muối, hydrat và tiền được chất của hợp chất có công thức (I).

Tốt hơn, nếu muối được dụng của hợp chất có công thức (I) tạo ra các đặc tính dược động học được cải thiện so với dạng bazơ tự do của hợp chất này. Ban đầu, các muối được dụng cũng có thể tạo ra các đặc tính dược động học mong muốn đối với hợp chất có công thức (I) mà trước đó hợp chất này không có, và thậm chí có thể có tác dụng tích cực đến các đặc tính dược lực học của hợp chất này so với hoạt tính điều trị của nó trong cơ thể.

Ví dụ cụ thể về các muối, hydrat và tiền được chất của hợp chất có công thức (I) bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các dạng muối được tạo bởi các axit vô cơ hoặc hữu cơ, ví dụ, các hợp chất hydrohalogenua như hydroclorua, hydrobromua, hydroiodua; các axit vô cơ khác và các muối tương ứng của chúng như sulfat, nitrat, phosphat, v.v.; các hợp chất alkylsulfonat và monoarylsulfonat như etansulfonat, toluensulfonat và benzensulfonat; và các axit hữu cơ khác và các muối tương ứng của chúng như axetat, trifloaxetat, tartrat, maleat, succinat, xitrat, benzoat, salixylat và ascorbat. Các muối cộng axit khác bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, adipat, alginat, arginat, aspartat, bisulfat, bisulfit, bromua, butyrat, camphorat, camphorsulfonat, caprylat, clorua, clobenzoat, xyclopentanpropionat, digluconat, dihydrogenphosphat, dinitrobenzoat, dodexylsulfat, fumarat, galacterat (từ axit muxic), galacturonat, glucoheptaoat, gluconat, glutamat, glyxerophosphat, hemisuccinat, hemisulfat, heptanoat, hexanoat, hipurat, hydroclorua, hydrobromua, hydroiodua, 2-hydroxyetansulfonat, iodua, isethionat, iso-butytrat, lactat, lactobionat, malat, malonat, mandelat, metaphosphat, metansulfonat, metylbenzoat, monohydrogenphosphat, 2-naphthalensulfonat, nicotinat, nitrat, oxalat, oleat, pamoat, pectinat, persulfat, phenylaxetat, 3-phenylpropionat, phosphat, phosphonat và phtalat.

Theo một phương án, hợp chất có công thức I được sử dụng dưới dạng muối benzoat, toluensulfonat hoặc hydroclorua của hợp chất có công thức (I). Ví dụ 1 mô tả các dạng muối benzoat, toluensulfonat và hydroclorua của hợp chất có công thức (I).

2. Sử dụng hợp chất I

Nói chung, sáng chế mô tả phương pháp bao gồm việc cho bệnh nhân sử dụng

liều dùng hàng ngày chứa hợp chất có công thức (I) với lượng nằm trong khoảng từ 5mg đến 250mg, tùy ý từ 10mg đến 200mg, tùy ý từ 10mg đến 150mg, và tùy ý từ 10mg đến 100mg (trong mỗi trường hợp, tính theo trọng lượng phân tử của dạng bazơ tự do của hợp chất có công thức (I)). Các lượng liều cụ thể có thể được sử dụng chứa hợp chất I với lượng là, nhưng không chỉ giới hạn ở, 10mg, 12,5mg, 20mg, 25mg, 50mg, 75mg, 100mg/ngày. Cần lưu ý rằng, nếu không được chỉ rõ cụ thể theo cách khác, hợp chất có công thức (I) có thể được sử dụng ở dạng bazơ tự do của nó hoặc muối được dùng. Tuy nhiên, lượng và khoảng liều được đưa ra ở đây luôn tính theo trọng lượng phân tử của dạng bazơ tự do của hợp chất có công thức (I).

Hợp chất có công thức (I) có thể được sử dụng qua đường sử dụng bất kỳ. Tuy nhiên, một phương pháp được mô tả ở đây thực hành bằng cách sử dụng hợp chất có công thức (I) qua đường miệng. Cách sử dụng này có lợi ở chỗ, dễ thực hiện và bệnh nhân có thể tự sử dụng.

Hợp chất có công thức (I) có thể được sử dụng một hoặc nhiều lần/ngày. Tuy nhiên, ưu điểm của sáng chế là ở chỗ, hợp chất có công thức (I) có thể được sử dụng một cách hữu hiệu với các mức liều được chỉ rõ ở đây là một lần/ngày và cũng có thể được sử dụng dưới dạng đơn liều một lần/ngày. Hợp chất có công thức (I) có thể được sử dụng với mức liều được chỉ rõ ở đây chỉ một lần/ngày và qua đường miệng, các bệnh nhân dễ tự sử dụng hợp chất có công thức (I) hơn, do đó cải thiện sự tuân thủ liều dùng cho các bệnh nhân cần ức chế hoạt tính của DPP-IV *in vivo*.

Có lợi nếu hợp chất I thích hợp để sử dụng liên tục kéo dài và có thể được sử dụng cho các bệnh nhân trong khoảng thời gian kéo dài. Do đó, phương pháp này có thể được thực hiện khi cho bệnh nhân sử dụng hợp chất I mỗi ngày (tùy ý là 1 lần hàng ngày) trong khoảng thời gian ít nhất là 1 tháng, tùy ý trong khoảng thời gian ít nhất là 3 tháng, và nếu cần, tùy ý trong khoảng thời gian ở hồ sơ bệnh án của các bệnh nhân. Do hợp chất I có tác dụng ức chế DPP-IV kéo dài nên cần hiểu rằng chế độ liều ít thường xuyên hơn một lần/ngày có thể được sử dụng.

Có lợi nếu hợp chất I có thể được sử dụng ở thời gian bất kỳ trong ngày. Tùy ý, hợp chất I được sử dụng một lần/ngày khi việc sử dụng diễn ra vào buổi sáng trước bữa ăn. Do hợp chất I có thể kích thích sự tiết insulin khi mức glucoza trong máu đạt mức cao hơn 100mg/dl, có thể có lợi nếu có mặt hợp chất I trong sự tuần hoàn vòng lớn trước khi diễn ra sự tăng nồng độ glucoza trong máu sau bữa ăn.

Hợp chất I có thể được sử dụng cho bệnh nhân bất kỳ mà sẽ có lợi từ quá trình điều trị dẫn đến việc giảm hoạt tính của DPP-IV *in vivo*. Fig.1 thể hiện và Ví dụ 3 mô tả hiệu quả quan sát được đối với hoạt tính của DPP-IV trong huyết tương của bệnh nhân sau khi sử dụng hợp chất I trong 14 ngày với các mức liều là 25mg/ngày, 100mg/ngày và 400mg/ngày.

Như có thể thấy từ các số liệu được thể hiện trên Fig.4, bằng cách sử dụng hợp chất I một lần/ngày với mức liều được chỉ rõ ở đây, hợp chất I có thể được sử dụng một cách hữu hiệu với các tình trạng bệnh mà mong muốn là làm giảm hoạt tính của DPP-IV trong huyết tương của bệnh nhân hơn 60%, tùy ý hơn 70% và tùy ý hơn 80%. Cụ thể, khi sử dụng hợp chất I với lượng ít nhất là 25mg, hoạt tính của DPP-IV trong huyết tương của bệnh nhân có thể được giảm hơn 60% so với giá trị gốc trong khoảng thời gian ít nhất là 6 giờ, 12 giờ, 18 giờ và thậm chí là 24 giờ sau khi sử dụng.

Ví dụ về các ứng dụng cụ thể của việc sử dụng hợp chất I bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, việc phòng ngừa, làm chậm sự tiến triển, và/hoặc điều trị các bệnh trung gian bởi DPP-IV, cụ thể là bệnh đái tháo đường và cụ thể hơn là bệnh đái tháo đường typ 2, chứng tăng lipit huyết do đái tháo đường; tình trạng suy giảm khả năng dung nạp glucoza (IGT); tình trạng giảm mức glucoza trong huyết tương khi đói (IFG); chứng nhiễm axit chuyển hoá; chứng đa xeton; điều chỉnh cảm giác ngon miệng; bệnh béo phì; các biến chứng liên quan đến bệnh đái tháo đường bao gồm bệnh thần kinh do đái tháo đường gây ra, bệnh võng mạc do đái tháo đường gây ra, bệnh viêm ruột, bệnh viêm ruột từng vùng, bệnh viêm ruột non do hoá liệu pháp, bệnh viêm niêm mạc miệng, hội chứng ruột ngắn và bệnh thận. Các bệnh trung gian bởi DPP-IV còn bao gồm chứng tăng lipit huyết như chứng tăng triglycerit- huyết, chứng tăng cholesterol-huyết, chứng giảm HDL và chứng tăng lipit-huyết sau bữa ăn; bệnh xơ cứng động mạch; bệnh cao huyết áp; bệnh nhồi máu cơ tim, cơn đau thắt ngực, bệnh nhồi máu não, ngạt máu não và hội chứng chuyển hoá.

Chắc chắn là việc sử dụng hợp chất I cho các bệnh nhân đái tháo đường typ I hoặc typ II sau khi điều trị tối thiểu trong thời gian ít nhất là 30 ngày sẽ cải thiện một hoặc nhiều thông số tim mạch. Ví dụ về các thông số tim mạch có thể được cải thiện bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, sự giảm áp lực máu tâm thu trung bình, sự tăng mức cholesterol loại HDL, cải thiện tỷ lệ lipoprotein tỷ trọng thấp (low density lipoprotein: LDL)/HDL và sự giảm mức triglycerit.

Cũng chắc chắn là việc sử dụng hợp chất I kết hợp với một hoặc nhiều hợp chất trị bệnh đái tháo đường cho các bệnh nhân đái tháo đường typ I hoặc typ II sau khi điều trị tối thiểu trong thời gian ít nhất là 30 ngày sẽ cải thiện một hoặc nhiều thông số tim mạch. Ví dụ về các thông số tim có thể được cải thiện bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, sự giảm áp lực máu tâm thu trung bình, sự tăng cholesterol loại HDL, sự cải thiện tỷ lệ LDL/HDL và sự giảm mức triglyxerit.

Theo một phương án, cho bệnh nhân bị bệnh đái tháo đường typ 2 sử dụng hợp chất I. Các bệnh nhân sử dụng hợp chất I cũng có thể có sự suy giảm chức năng tiết insulin từ tiểu đảo tụy chứ không phải các bệnh nhân đã có sự kháng insulin trong các mô/cơ quan nhạy insulin ngoại vi.

Có lợi nếu, sử dụng hợp chất I một lần/ngày với mức liều được chỉ rõ ở đây cũng có thể được sử dụng để điều trị cho các bệnh nhân tiền đái tháo đường. Chắc chắn là việc sử dụng hợp chất I ở các bệnh nhân tiền đái tháo đường làm chậm sự phát triển của bệnh đái tháo đường typ II ở bệnh nhân này. Sự tăng mức glucoza trong máu kéo dài làm mất độ nhạy của chức năng của tiểu đảo tụy và làm suy giảm sự tiết insulin. Bằng cách cải thiện mức adenosin 3',5' monophosphat mạch vòng (adenosine-3', 5'-monophosphate: AMP) và động lực học canxi ở các tế bào beta, các tế bào này hoạt hóa các gen sửa chữa các thành phần của tế bào bị hư hại và ít bị tổn thương với độc tính của glucoza.

Việc sử dụng hợp chất I một lần/ngày với các mức liều được chỉ rõ ở đây được mong muốn là có khoảng hiệu quả sinh học mong muốn *in vivo*. Ví dụ, việc sử dụng hợp chất I một lần/ngày với các mức liều được chỉ rõ ở đây làm giảm mức glucoza trong máu của bệnh nhân so với đối chứng giả dược. Sự giảm mức glucoza trong máu sau khi ăn này giúp cho các bệnh nhân đái tháo đường duy trì mức glucoza thấp hơn.

Việc sử dụng hợp chất I một lần/ngày với các mức liều được chỉ rõ ở đây cũng được mong muốn để có tác động làm tăng mức insulin hoặc độ nhạy insulin của bệnh nhân. Insulin tạo thuận lợi cho glucoza đi vào cơ, các mô mỡ và một số mô khác. Nhờ cơ chế này, các tế bào có thể hấp thu glucoza bằng cách tăng cường quá trình khuếch tán thông qua việc kích thích thụ thể insulin. C-peptit và insulin là các chuỗi protein được tạo ra bằng cách hoạt hoá và phân chia proinsulin (tiền chất dạng bất hoạt của insulin). C-peptit và insulin được tạo ra và tích trữ trong các tế bào beta của tụy. Khi insulin được giải phóng vào dòng máu, lượng tương đương của C-peptit cũng được

giải phóng. Điều này làm cho C-peptit được sử dụng làm chất đánh dấu của việc sản xuất insulin. Việc sử dụng hợp chất I theo sáng chế được mong muốn là làm tăng mức C-peptit của bệnh nhân.

Việc sử dụng hợp chất I một lần/ngày với mức liều được chỉ rõ ở đây cũng được mong muốn là có tác động làm giảm mức hemoglobin A1c của bệnh nhân hơn 0,5% so với đối chứng giả được sau khi điều trị bằng hợp chất I kéo dài. Các giá trị Hb-A1c đã được biết là tỷ lệ thuận với nồng độ glucoza trong máu trong vòng đời của các tế bào hồng cầu. Giá trị Hb-A1c là chỉ báo mức glucoza trong máu của bệnh nhân trong 90 ngày cuối cùng trước đó kéo dài đến 30 ngày gần đây nhất. Quan sát thấy sự giảm mức hemoglobin A1c của bệnh nhân chứng minh sự giảm mức glucoza trong máu của bệnh nhân kéo dài là do việc sử dụng hợp chất I một lần/ngày với các mức liều được chỉ rõ ở đây.

3. Liệu pháp kết hợp chứa hợp chất I

Sáng chế còn mô tả việc sử dụng hợp chất I kết hợp với một hoặc nhiều hợp chất trị bệnh đái tháo đường khác. Ví dụ về các hợp chất có tác dụng điều trị bệnh đái tháo đường khác này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các chất điều biến đường truyền tín hiệu insulin như các chất ức chế protein tyrosin phosphatase (protein tyrosine phosphatase: PTPase), và các chất ức chế glutamin-fructoza-6-phosphat amidotransferaza (glutamine-fructose-6-phosphate amidotransferase - GFAT); các hợp chất làm ảnh hưởng đến việc sản xuất glucoza ở gan bị rối loạn điều hòa như các chất ức chế glucoza-6-phosphatase (glucose-6-phosphatase: G6Pase), các chất ức chế fructoza-1,6bisphosphatase (fructose-1,6-bisphosphatase: F-1,6-BPase), các chất ức chế glycogen phosphorylase (glycogen phosphorylase: GP), các chất đối kháng thụ thể glucagon và các chất ức chế phosphoenolpyruvat carboxykinaza (phosphoenolpyruvate carboxykinase: PEPCK); các chất ức chế pyruvat dehydrogenaza kinaza (pyruvate dehydrogenase kinase: PDHK), các chất làm gia tăng độ nhạy insulin (các chất nhạy insulin); các chất làm gia tăng sự tiết insulin (các chất lợi tiết insulin); các chất ức chế alpha-glucosidaza; các chất ức chế quá trình làm rỗng dạ dày; các chất hoạt hóa glucokinaza, các chất chủ vận thụ thể GLP-1, các chất chủ vận thụ thể GLP-2, các chất điều biến UCP, các chất điều biến RXR, các chất ức chế GSK-3, các chất điều biến PPAR, metformin, insulin; và các chất đối kháng α -adrenalin. Hợp chất I có thể được sử dụng với ít nhất một hợp chất trị bệnh đái tháo

đường khác này một cách đồng thời dưới dạng đơn liều, đồng thời dưới dạng các liều riêng biệt, hoặc lần lượt (nghĩa là một liều được sử dụng trước hoặc sau khi liều còn lại được sử dụng).

Ví dụ về các chất ức chế PTPaza có thể được sử dụng kết hợp với hợp chất I bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các chất được bộc lộ trong các patent Mỹ số 6.057.316, 6.001.867, và các công bố đơn PCT số WO 99/58518, WO 99/58522, WO 99/46268, WO 99/46267, WO 99/46244, WO 99/46237, WO 99/46236 và WO 99/15529.

Ví dụ về các chất ức chế GFAT có thể được sử dụng kết hợp với hợp chất I bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các chất được bộc lộ trong tài liệu: Mol. Cell. Endocrinol. 1997, 135(1), 67-77.

Ví dụ về các chất ức chế G6Paza có thể được sử dụng kết hợp với hợp chất I bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các chất được bộc lộ trong các công bố đơn PCT số WO 00/14090, WO 99/40062 và WO 98/40385, Công bố patent châu Âu số EP682024 và tài liệu Diabetes 1998, 47, 1630-1636.

Ví dụ về các chất ức chế F-1,6-BPaza có thể được sử dụng kết hợp với hợp chất I bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các chất được bộc lộ trong các Công bố đơn PCT số WO 00/14095, WO 99/47549, WO 98/39344, WO 98/39343 và WO 98/39342.

Ví dụ về các chất ức chế GP có thể được sử dụng kết hợp với hợp chất I bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các chất được bộc lộ trong patent Mỹ số 5.998.463, các Công bố đơn PCT số WO 99/26659, WO 97/31901, WO 96/39384 và W09639385 và các Công bố patent châu Âu số EP 978279 và EP 846464.

Ví dụ về các chất đối kháng thụ thể glucagon có thể được sử dụng kết hợp với hợp chất I bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các chất được bộc lộ trong các patent Mỹ số 5.880.139 và 5.776.954, các Công bố đơn PCT số WO 99/01423, WO 98/22109, WO 98/22108, WO 98/21957, WO 97/16442 và WO 98/04528 và các chất được mô tả trong các tài liệu: Bioorg Med. Chem. Lett 1992, 2, 915-918, J. Med. Chem. 1998, 41, 5150-5157 và J. Biol Chem. 1999, 274; 8694-8697.

Ví dụ về các chất ức chế PEPCK có thể được sử dụng kết hợp với hợp chất I bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các chất được bộc lộ trong patent Mỹ số 6.030.837 và tài liệu: Mol. Biol. Diabetes 1994, 2, 283-99.

Ví dụ về các chất ức chế PDHK có thể được sử dụng kết hợp với hợp chất I bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các chất được bộc lộ trong tài liệu: J. Med. Chem. 42 (1999), 2741-2746.

Ví dụ về các chất làm gia tăng độ nhạy insulin có thể được sử dụng kết hợp với hợp chất I bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các chất ức chế GSK-3, các chất chủ vận thụ thể retinoit X, các chất chủ vận thụ thể beta-3 adrenalin, các chất điều biến UCP, các hợp chất thiazolidindion (glitazon) trị bệnh đái tháo đường, các chất chủ vận PPAR gama loại không glitazon, các chất chủ vận kép PPAR gama/PPAR alpha, các hợp chất chứa vanadi trị bệnh đái tháo đường và các hợp chất biguanua như metformin.

Ví dụ về các chất ức chế GSK-3 bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các chất được bộc lộ trong các Công bố đơn PCT số WO 00/21927 và WO 97/41854.

Ví dụ về các chất điều biến RXR bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các chất được bộc lộ trong các patent Mỹ số 4.981.784, 5.071.773, 5.298.429 và 5.506.102 và các Công bố đơn PCT số W089/05355, W091/06677, W092/05447, W093/11235, W095/18380, W094/23068 và W093/23431.

Ví dụ về các chất chủ vận thụ thể beta-3 adrenalin bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, chất CL-316.243 (phòng thí nghiệm Lederle) và các chất được bộc lộ trong patent Mỹ số 5.705.515 và các Công bố đơn PCT số WO 99/29672, WO 98/32753, WO 98/20005, WO 98/09625, WO 97/46556 và WO 97/37646.

Ví dụ về các chất điều biến UCP bao gồm các chất chủ vận UCP-1, UCP-2 và UCP-3. Ví dụ về các chất điều biến UCP bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các chất được bộc lộ trong tài liệu của Vidal-Puig và các đồng tác giả, Biochem. Biophys. Res. Commun., Vol. 235(1), trang 79-82 (1997).

Ví dụ về các hợp chất thiazolidindion (glitazon) điều biến PPAR, trị bệnh đái tháo đường bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các hợp chất (S)-((3,4-dihydro-2-(phenyl-metyl)-2H-1-benzopyran-6-yl)metyl-thiazolidin-2,4-dion (englitazon), 5-{[4-(3-(5-metyl-2-phenyl-4-oxazolyl)1-oxo-propyl)-phenyl]-metyl}-thiazolidin-2,4-dion (darglitazon), 5-{[4-(1-metylxcyclohexyl)metoxy]-phenyl]metyl}-thiazolidin-2,4-dion (xiglitazon), 5-{[4-(2-(1-indolyl)etoxylphenyl]metyl}-thiazolidin-2,4-dion (DR-F2189), 5-{4-[2-(5-metyl-2-phenyl-4-oxazolyl)-etoxyl]benzyl}-thiazolidin-2,4-dion (BM-13.1246), 5-(2-naphtylsulfonyl)-thiazolidin-2,4-dion (AY-31637), bis{4-[(2,4-

dioxo-5-thiazolidinyl)-metyl]phenyl}metan (YM268), 5-{4-[2-(5-metyl-2-phenyl-4-oxazolyl)-2-hydroxyetoxy]-benzyl}-thiazolidin-2,4-dion (AD-5075), 5-[4-(1-phenyl-1-xyclopropanecarbonylamino)-benzyl]-thiazolidin-2,4-dion (DN-108), 5-{[4-(2-(2,3-dihydroindol-1-yl)etoxy)phenylmetyl]-thiazolidin-2,4-dion, 5-[3-(4-clo-phenyl)]-2-propynyl]-5-phenylsulfonyl}thiazolidin-2,4-dion, 5-[3-(4-clophenyl)]-2-propynyl]-5-(4-flophenyl-sulfonyl)thiazolidin-2,4-dion, 5-{[4-(2-(metyl-2-pyridinyl-amino)-etoxy)phenyl]metyl}-thiazolidin-2,4-dion (rosiglitazon), 5-{[4-(2-(5-etyl-2-pyridyl)etoxy)phenyl]-metyl}-thiazolidin-2,4-dion (pioglitazon; được bán trên thị trường với tên thương mại là ACTOS™), 5-[6-(2-flo-benzyloxy)-naphtalen-2-ylmetyl]-thiazolidin-2,4-dion (MCC555), 5-([2-(2-naphtyl)-benzoxazol-5-yl]-metyl}thiazolidin-2,4-dion (T-174), edaglitazon (BM-13-1258), rivoglitazon (CS-011) và 5-(2,4-dioxothiazolidin-5-ylmetyl)-2-metoxy-N-(4-triflometyl-benzyl)benzamid (KRP297).

Ví dụ về các chất chủ vận PPAR gama loại không glitazon bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các chất tương tự N-(2-benzoylphenyl)-L-tyrosin như GI-262570, reglixan (JTT501) và FK-614 và metaglidasen (MBX-102).

Ví dụ về các chất chủ vận kép PPAR gama/PPAR alpha bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các chất omega, [(oxoquinazolinylalkoxy)phenyl]alkanoat và các chất tương tự của nó, bao gồm các chất được mô tả trong Công bố đơn PCT số WO 99/08501 và tài liệu Diabetes 2000, 49(5), 759-767; tesaglitazar, muraglitazar và naveglitazar.

Ví dụ về các hợp chất chứa vanadi trị bệnh đái tháo đường bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các chất được bộc lộ trong patent Mỹ số 5.866.563.

Hợp chất metformin (dimetyl biguanua) và muối hydroclorua của nó được bán trên thị trường với tên thương mại là GLUCOPHAGE™.

Ví dụ về các chất làm gia tăng sự tiết insulin bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các chất đối kháng thụ thể glucagon (như đã mô tả trên đây), các dẫn xuất sulphonyl ure, hormon incretin hoặc các chất tương tự của nó, đặc biệt là chất peptit -1 giống glucagon (glucagon-like peptide-1: GLP-1), các chất chủ vận GLP-1, các chất đối kháng thụ thể imidazolin của tế bào beta, và các chất lợi tiết insulin tác dụng ngắn như các dẫn xuất của axit phenylaxetic trị bệnh đái tháo đường, các dẫn xuất D-phenylalanin trị bệnh đái tháo đường, mitiglinit và các muối được dụng của nó.

Ví dụ về các dẫn xuất sulphonyl ure bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, glisoxepit, glyburit, glibenclamit, axetohexamit, clopropamit, glibornurit, tolbutamit, tolazamit, glipizit, carbutamit, gliquidon, glyhexamit, phenbutamit, tolxyclamit; glimepirit và gliclazit. Tolbutamit, glibenclamit, gliclazit, glibornurit, gliquidon, glisoxepit và glimepirit có thể được sử dụng ở dạng mà chúng được bán trên thị trường với các tên thương mại lần lượt là RASTINON HOECHST™, AZUGLUCON™, DIAMICRONT™, GLUBORID™, GLURENORM™, PRO-DIABAN™ và AMARYL™.

Ví dụ về các chất chủ vận GLP-1 bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các chất được bộc lộ trong các patent Mỹ số 5.120.712, 5.118.666 và 5.512.549, và Công bố đơn PCT số WO 91/11457. Cụ thể là, các chất chủ vận GLP-1 bao gồm các hợp chất như GLP-1 (7-37), trong hợp chất này, gốc Arg ở vị trí 36 của nhóm chức amit ở đầu tận cùng carboxy được thay thế bằng gốc Gly ở vị trí 37 của phân tử GLP-1 (7-36)NH₂ và các biến thể và các chất tương tự của nó bao gồm GLN⁹-GLP-1 (7-37), D-GLN⁹-GLP-1 (7-37), axetyl LYS⁹-GLP-1 (7-37), LYS¹⁸GLP-1 (7-37) và, cụ thể là GLP-1 (7-37)OH, VAL⁸-GLP-1 (7-37), GLY⁸-GLP-1(7-37), THR⁸-GLP-1 (7-37), GLP-1 (7-37) và 4-imidazopropionyl-GLP-1.

Ví dụ cụ thể về chất chủ vận GLP-1 là exenatit, peptit amit có 39 axit amin, chất này được bán trên thị trường với tên thương mại là BYETTA™. Exenatit có công thức thực nghiệm là C₁₈₄H₂₈₂N₅₀O₆₀S và trọng lượng phân tử bằng 4186,6 Dalton. Trình tự axit amin của exenatit là như sau: H-His-Gly-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Leu-Ser-Lys-Gln-Met-Glu-Glu-Glu-Ala-Val-Arg-Leu-Phe-Ile-Glu-Trp-Leu-Lys-Asn-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-NH₂.

Ví dụ về các chất đối kháng thụ thể imidazolin của tế bào beta bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các chất được bộc lộ trong Công bố đơn PCT số WO 00/78726 và tài liệu: J. Pharmacol. Exp. Ther. 1996; 278; 82-89.

Ví dụ về dẫn xuất của axit phenylaxetic trị bệnh đái tháo đường là repaglinit và các muối được dụng của nó.

Ví dụ về các dẫn xuất của D-phenylalanin trị bệnh đái tháo đường bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, nateglinit (N-[(trans4-isopropylxyclohexyl)-carbonyl]-D-phenylalanin, các patent châu Âu số EP 196222 và EP 526171) và repaglinit (axit (S)-2-etoxy-4-{2-[[3-metyl-1-1-[2-(1-piperidiny)]phenyl]butyl]-amino}-2-

oxoethyl}benzoic, các đơn yêu cầu cấp patent châu Âu số EP 0 147 850 A2 và EP 0 207 331 A1). Nateglinit được dự định là bao gồm các dạng tinh thể cụ thể (dạng đa hình) được bộc lộ trong patent Mỹ số 5.488.510 và Công bố patent châu Âu số EP 0526171 B1. Repaglinit và nateglinit có thể được sử dụng ở dạng như chúng được bán trên thị trường với các tên thương mại lần lượt là NOVONORM™ và STARLIX™.

Ví dụ về các chất ức chế alpha-glucosidaza bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, acarboza, N-(1,3-dihydroxy-2-propyl)valiolamin (vogliboza) và dẫn xuất 1-deoxynojirimycin miglitol. Acarboza là 4",6"-dideoxy-4'-[(1S)-(1,4,6/5)-4,5,6-trihydroxy-3-hydroxymetyl-2-xyclo-hexenylamino)maltotrioza. Cấu trúc của acarboza có thể cũng được mô tả dưới dạng O-4,6-dideoxy-4-{[1S,4R,5S,6S]-4,5,6-trihydroxy-3-(hydroxymetyl)-2-xyclohexen-1-yl]-amino)-alpha-D-glucopyranosyl-(1-4)-O-alpha-D-glucopyranosyl-(1-4)-D-glucopyranoza (patent Mỹ số 4.062.950 và Công bố patent châu Âu số EP 0 226 121). Acarboza và miglitol có thể được sử dụng dưới dạng mà chúng được bán trên thị trường với các tên thương mại lần lượt là GLUCOBAY™ và DIASTABOL 50™.

Ví dụ về các chất ức chế quá trình làm rỗng dạ dày không phải là GLP-1 bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các chất được bộc lộ trong tài liệu J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000, 85(3), 1043-1048 và Diabetes Care 1998; 21; 897-893, đặc biệt là amylin và các chất tương tự của nó như pramlintit. Amylin được mô tả trong tài liệu Diabetologia 39, 1996, 492-499.

Ví dụ về các chất đối kháng α_2 -adrenalin bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, midaglizol là chất được mô tả trong tài liệu Diabetes 36,1987, 216-220. Insulin có thể được sử dụng kết hợp với hợp chất I bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các chế phẩm insulin động vật được chiết từ tụy bò và lợn; các chế phẩm insulin người được tổng hợp bằng kỹ thuật di truyền bằng cách sử dụng vi khuẩn *Escherichia coli* hoặc nấm men; insulin kẽm; insulin protamin kẽm; phân đoạn hoặc dẫn xuất của insulin (ví dụ INS-1) và chế phẩm insulin dùng qua đường miệng.

Theo một phương án cụ thể, hợp chất trị bệnh đái tháo đường được sử dụng kết hợp với hợp chất I được chọn từ nhóm bao gồm nateglinit, mitiglinit, repaglinit, metformin, exenatit, rosiglitazon, tesaglitazar, pioglitazon, glisoxepit, glyburit, glibenclamit, axetohexamit, clopropamit, glibornurit, tolbutamit, tolazamit, glipizit, carbutamit, gliquidon, glyhexamit, phenbutamit, tolxyclamit, glimepirit và gliclazit, kể

cả các muối được dụng bất kỳ của chúng.

Ví dụ về chế phẩm và được phẩm chứa các chất ức chế PTPase, các chất ức chế GSK-3, các hợp chất tương tự có phân tử không nhỏ, các chất ức chế GFAT, các chất ức chế G6Pase, các chất đối kháng thụ thể glucagon, các chất ức chế PEPCK, các chất ức chế F-1,6-BPase, các chất ức chế GP, các chất điều biến RXR, các chất chủ vận thụ thể beta-3 adrenalin, các chất ức chế PDHK, các chất ức chế quá trình làm rộng dạ dày và các chất điều biến UCP được bộc lộ trong các patent, đơn yêu cầu cấp patent và các tài liệu viện dẫn được đề xuất ở đây.

Trong trường hợp liệu pháp kết hợp với hợp chất I, hợp chất trị bệnh đái tháo đường khác có thể được sử dụng (ví dụ, đường sử dụng và dạng liều dùng) theo cách đã biết rõ về bản chất đối với hợp chất này. Hợp chất I và hợp chất trị bệnh đái tháo đường khác có thể được sử dụng một cách lần lượt (nghĩa là số lần sử dụng riêng biệt) hoặc sử dụng đồng thời, hoặc sử dụng liều này sau liều kia một cách riêng biệt theo hai dạng liều dùng riêng biệt hoặc theo dạng liều đơn được kết hợp. Theo một phương án cụ thể, hợp chất có tác dụng điều trị bệnh đái tháo đường khác được sử dụng với hợp chất I dưới dạng liều đơn được kết hợp. Liều dùng của hợp chất có tác dụng điều trị bệnh đái tháo đường có thể được chọn từ khoảng đã biết được sử dụng về mặt lâm sàng đối với hợp chất này. Hợp chất có tác dụng điều trị các biến chứng của bệnh đái tháo đường bất kỳ, các hợp chất có tác dụng trị chứng tăng lipid - huyết, các hợp chất có tác dụng điều trị bệnh béo phì hoặc các hợp chất có tác dụng điều trị chứng tăng huyết áp có thể được sử dụng kết hợp với hợp chất I theo cách giống như cách sử dụng các hợp chất có tác dụng điều trị bệnh đái tháo đường nêu trên. Ví dụ về các hợp chất có tác dụng điều trị các biến chứng của bệnh đái tháo đường bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các chất ức chế aldoza reductaza như tolrestat, epalrestat, zenarestat, zopolrestat, minalrestat, fidarestat, CT-112 và ranirestat; các yếu tố dinh dưỡng thần kinh và các hợp chất làm tăng các yếu tố này như NGF, NT-3, BDNF và chất kích thích sự tiết - sản xuất chất dinh dưỡng thần kinh được mô tả trong Công bố đơn quốc tế số WO01/14372 (ví dụ 4-(4-clophenyl)-2-(2-metyl-1-imidazolyl)-5-[3-(2-metylphenoxy)propyl] oxazol); các chất kích thích sự tái tạo mô thần kinh như Y-128; các chất ức chế PKC như ruboxistaurin mesylat; các chất ức chế AGE như ALT946, pimagedin, N-phenaxylthiazoli bromua (ALT766), ALT-711, EXO-226, pyridorin và pyridoxamin; các chất khử oxy hoạt tính như axit thioctic; các chất gây giãn mạch não

như tiaprit và mexiletin; các chất chủ vận thụ thể somatostatin như BIM23190; và các chất ức chế kinaza-1 điều hoà tín hiệu gây chết tế bào theo chương trình (apoptosis signal regulating kinase-1: ASK-1). Ví dụ về các hợp chất trị chứng tăng lipid - huyết bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các chất ức chế HMG-CoA reductaza như pravastatin, simvastatin, lovastatin, atorvastatin, fluvastatin, rosuvastatin và pitavastatin; các chất ức chế squalen synthaza như các hợp chất được mô tả trong Công bố đơn quốc tế số W097/10224 (ví dụ, axit N-[[[(3R,5S)-1-(3-axetoxymethyl)-2,2-dimethylpropyl]-7-oxo-5-(2,3-dimethoxyphenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]axetyl] piperidin-4-axetic); các hợp chất fibrat như bezafibrat, clofibrat, simfibrat và clonofibrat; các chất ức chế ACAT như avasimib và efluximib; các nhựa trao đổi anion như colestyramin; probucol; các dược chất chứa axit nicotinic như nicomol và nixeritrol; etyl icosapentat; và các sterol thực vật như sterol đậu tương và γ -oryzanol. Ví dụ về các hợp chất có tác dụng điều trị bệnh béo phì bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, dexfenfluramin, fenfluramin, phentermin, sibutramin, amfepramon, dexamphetamin, mazindol, phenylpropanolamin, clobenzorex; các chất đối kháng thụ thể MCH như SB-568849 và SNAP-7941; các chất đối kháng neuropeptit Y như CP-422935; các chất đối kháng thụ thể cannabinoid như SR-141716 và SR-147778; chất đối kháng ghrelin; các chất ức chế 11β -hydroxysteroid dehydrogenaza như BVT-3498; các chất ức chế lipaza ở tụy như orlistat và ATL-962; các chất chủ vận thụ thể beta-3 adrenalin như AJ-9677; các chất gây chán ăn dạng peptit như leptin và yếu tố dinh dưỡng tế bào thần kinh ở thể mi (Ciliary Neurotrophic Factor: CNTF); các chất chủ vận cholecystokinin như lintitript và FPL-15849; và chất ngăn cản dinh dưỡng như P-57. Ví dụ về các hợp chất có tác dụng điều trị chứng tăng huyết áp bao gồm các chất ức chế enzym chuyển hoá angiotensin như captopril, enalapril và delapril; các chất đối kháng angiotensin II như candesartan xilexetil, losartan, eprosartan, valsartan, telmisartan, irbesartan, olmesartan medoxornil, tasosartan và axit 1-[[[2'-(2,5-dihydro-5-oxo-4H-1,2,4-oxadiazol-3-yl)biphenyl-4-yl]metyl]-2-etoxy-1H-benzimidazol-7-carboxylic; các chất ức chế kênh canxi như manidipin, nifedipin, nicardipin, amlodipin và efonidipin; các chất mở kênh kali như levcromakalim, L-27152, AL0671 và NIP-121; và clonidin.

Cấu trúc của các hoạt chất được nhận biết ở đây bằng số mã, tên gốc hoặc tên thương mại có thể thu được từ phiên bản thực tế của bản tóm tắt chuẩn "The Merck

Index" hoặc từ các cơ sở dữ liệu, ví dụ: Patents International (ví dụ, như IMS World Publications). Nội dung tương ứng của chúng được đưa vào đây bằng cách viện dẫn. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này hoàn toàn có thể nhận biết các hoạt chất này dựa trên các tài liệu viện dẫn nêu trên, cũng như có thể sản xuất và kiểm tra các chỉ định và đặc tính của dược phẩm này theo các mô hình thử nghiệm chuẩn, cả *in vitro* và *in vivo*.

4. Dược phẩm chứa hợp chất I

Hợp chất I có thể được chứa trong dược phẩm thích hợp với nhiều đường sử dụng khác nhau. Ví dụ, hợp chất I có thể được chứa trong dược phẩm thích hợp để sử dụng qua đường sử dụng được chọn từ nhóm bao gồm qua đường miệng, ngoài đường tiêu hoá, trong màng bụng, trong tĩnh mạch, trong động mạch, qua chân bì, dưới lưỡi, trong cơ, đường trực tràng, qua má, trong mũi, liposom, bằng cách xông, đường âm đạo, trong mắt, bằng cách cung cấp khu trú (ví dụ, bằng ống hoặc sten), đường dưới da, trong mô mỡ, trong khớp, trong màng bụng và nội tuỷ mạc. Vì vậy, hợp chất I có thể được bào chế thành các chế phẩm dược dụng khác nhau kể cả các dạng tiêm được (ví dụ, tiêm dưới da, tiêm trong tĩnh mạch, tiêm trong cơ và tiêm qua đường trong màng bụng), truyền nhỏ giọt, các dạng sử dụng bên ngoài (ví dụ, các chế phẩm phun vào mũi, các chế phẩm dùng qua chân bì; pomat, v.v.), và các thuốc đạn (ví dụ, các thuốc đạn đặt vào hậu môn và âm đạo). Các chế phẩm dược dụng khác nhau này có thể được sản xuất bằng các kỹ thuật đã biết thường được sử dụng trong ngành dược phẩm cùng với chất mang dược dụng thường được sử dụng trong ngành dược phẩm.

Như được sử dụng ở đây, nếu không được chỉ rõ theo cách khác, chế phẩm chứa hợp chất I được dự định là bao gồm dạng bazơ tự do của hợp chất I, các muối, hydrat và tiền dược chất của hợp chất I, cũng như các chất khác có thể được chứa trong chế phẩm này nhằm mục đích được dự định của nó, kể cả các hoạt chất khác. Các dạng muối cụ thể của hợp chất I có thể được sử dụng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các dạng muối hydroclorua, toluensulfonat, benzoat.

Như đã nêu trên đây, hợp chất I có thể được sử dụng theo cách có lợi khi cho bệnh nhân sử dụng liều dùng hàng ngày chứa hợp chất I với lượng từ 5mg đến 250mg, tùy ý từ 10mg đến 200mg, tùy ý từ 10mg đến 150mg, và tùy ý từ 10mg đến 100mg (trong mỗi trường hợp đều tính theo trọng lượng phân tử của dạng bazơ tự do của hợp chất I). Liều cụ thể có thể được sử dụng chứa hợp chất I với lượng bằng, nhưng

không chỉ giới hạn ở, 10mg, 12,5mg, 20mg, 25mg, 50mg, 75mg và 100mg/ngày. Như đã nêu trên, tốt hơn nếu hợp chất I được sử dụng một lần/ngày. Do đó, dược phẩm theo sáng chế có thể ở dạng đơn liều chứa hợp chất I với lượng từ 5mg đến 250mg/ngày cho bệnh nhân, tùy ý từ 10mg đến 200mg, tùy ý từ 10mg đến 150mg, và tùy ý từ 10mg và 100mg. Theo các phương án cụ thể, dược phẩm này chứa hợp chất I với lượng bằng 10mg, 12,5mg, 20mg, 25mg, 50mg, 75mg hoặc 100mg.

Như cũng đã nêu trên đây, hợp chất I có thể được sử dụng theo cách có lợi khi được sử dụng qua đường miệng. Do đó, các dược phẩm theo sáng chế có thể tùy ý thích hợp để sử dụng qua đường miệng. Theo một phương án, dược phẩm này là dược phẩm dạng rắn thích hợp để sử dụng qua đường miệng. Về điểm này, dược phẩm có thể ở dạng viên nén hoặc viên nang chẳng hạn. Ví dụ 2 đưa ra các ví dụ về các dược phẩm dạng rắn chứa hợp chất I thích hợp để sử dụng qua đường miệng. Theo một phương án khác, dược phẩm này là dược phẩm dạng lỏng thích hợp để sử dụng qua đường miệng.

Như đã nêu trên đây, hợp chất I có thể được sử dụng theo cách có lợi khi sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều hợp chất có tác dụng điều trị bệnh đái tháo đường khác. Do đó, dược phẩm theo sáng chế có thể tùy ý chứa hợp chất I kết hợp với một hoặc nhiều hợp chất có tác dụng điều trị bệnh đái tháo đường khác ở dạng đơn liều được kết hợp.

Tùy ý, dạng đơn liều được kết hợp này chứa hợp chất I kết hợp với một hoặc nhiều hợp chất có tác dụng điều trị bệnh đái tháo đường khác, thích hợp để sử dụng qua đường miệng và tùy ý ở dạng liều rắn dùng qua đường miệng.

Theo một phương án, dạng đơn liều được kết hợp này chứa hợp chất I kết hợp với một hoặc nhiều hợp chất có tác dụng điều trị bệnh đái tháo đường khác với lượng hợp chất I từ 5mg đến 250mg/ngày cho bệnh nhân, tùy ý từ 10mg đến 200mg, tùy ý từ 10mg đến 150mg, và tùy ý từ 10mg đến 100mg (trong mỗi trường hợp đều tính theo trọng lượng phân tử của dạng bazơ tự do của hợp chất I). Theo các phương án cụ thể, dạng đơn liều được kết hợp này chứa hợp chất I kết hợp với một hoặc nhiều hợp chất có tác dụng điều trị bệnh đái tháo đường khác với lượng hợp chất I bằng 10mg, 12,5mg, 20mg, 25mg, 50mg, 75mg và 100mg.

Hợp chất có tác dụng điều trị bệnh đái tháo đường bất kỳ hoặc nhóm các hợp chất có tác dụng điều trị bệnh đái tháo đường có thể được kết hợp với hợp chất I để tạo

thành dạng đơn liều được kết hợp này. Theo các phương án cụ thể, dạng đơn liều được kết hợp này chứa hợp chất I và một hoặc nhiều hợp chất trong nhóm bao gồm các chất điều biến đường truyền tín hiệu insulin như các chất ức chế PTPase và các chất ức chế GFAT, các hợp chất làm ảnh hưởng đến việc sản xuất glucoza ở gan bị rối loạn điều hòa như các chất ức chế G6Pase, các chất ức chế F-1,6-BPase, các chất ức chế GP, các chất đối kháng thụ thể glucagon và các chất ức chế PEPCK, các chất ức chế PDHK, các chất làm gia tăng độ nhạy insulin (các chất nhạy insulin), các chất làm gia tăng sự tiết insulin (các chất lợi tiết insulin), các chất ức chế alpha-glucosidaza, các chất ức chế quá trình làm rỗng dạ dày, các chất hoạt hoá glucokinaza, các chất chủ vận thụ thể GLP-1, các chất chủ vận thụ thể GLP-2, các chất điều biến UCP, các chất điều biến RXR, các chất ức chế GSK-3, các chất điều biến PPAR, metformin, insulin và các chất đối kháng α_2 -adrenalin. Hợp chất I có thể được sử dụng với ít nhất một hợp chất có tác dụng điều trị bệnh đái tháo đường khác này một cách đồng thời dưới dạng đơn liều, đồng thời dưới dạng các liều riêng biệt hoặc lần lượt (nghĩa là một liều được sử dụng trước hoặc sau khi liều còn lại được sử dụng).

Theo một phương án, dạng đơn liều được kết hợp này chứa hợp chất I và hợp chất thiazolidindion trị bệnh đái tháo đường. Ví dụ cụ thể về các hợp chất thiazolidindion có thể được sử dụng trong phương án này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, (S)-((3,4-dihydro-2-(phenyl-metyl)-2H-1-benzopyran-6-yl)metyl-thiazolidin-2,4-dion (englitazon), 5-{[4-(3-(5-metyl-2-phenyl-4-oxazolyl)-1-oxopropyl)-phenyl]-metyl}-thiazolidin-2,4-dion (darglitazon), 5-{[4-(1-metyl-xyclohexyl)methoxy]-phenyl]metyl}-thiazolidin-2,4-dion (xiglitazon), 5-{[4-(2-(1-indolyl)etoxy)phenyl]metyl}-thiazolidin-2,4-dion (DRF2189), 5-{4-[2-(5-metyl-2-phenyl-4-oxazolyl)-etoxy]]benzyl}-thiazolidin-2,4-dion (BM-13.1246), 5-(2-naphthylsulfonyl)-thiazolidin-2,4-dion (AY-31637), bis{4-[(2,4-dioxo-5-thiazolidinyl)-metyl]phenyl}metan (YM268), 5-{4-[2-(5-metyl-2-phenyl-4-oxazolyl)-2-hydroxyetoxy]-benzyl}-thiazolidin-2,4-dion (AD-5075), 5-[4-(1-phenyl-1-xyclopropanecarbonylamino)-benzyl]-thiazolidin-2,4-dion (DN-108) 5-{[4-(2-(2,3-dihydroindol-1-yl)etoxy)phenyl]metyl}-thiazolidin-2,4-dion, 5-[3-(4-clo-phenyl)]-2-propynyl]-5-phenylsulfonyl]thiazolidin-2,4-dion, 5-[3-(4-clophenyl)]-2-propynyl]-5-(4-flophenyl-sulfonyl)thiazolidin-2,4-dion, 5-{[4-(2-(metyl-2-pyridinyl-amino)-etoxy)phenyl]metyl}-thiazolidin-2,4-dion (rosiglitazon), 5-{[4-(2-(5-etyl-2-

pyridyl)etoxy)phenyl]-metyl}-thiazolidin-2,4-dion (pioglitazon), 5-[6-(2-flo-benzyloxy)-naphtalen-2-ylmetyl]-thiazolidin-2,4-dion (MCC555), 5-([2-(2-naphtyl)-benzoxazol-5-yl]-metyl}thiazolidin-2,4-dion (T-174), edaglitazon (BM-13-1258), rivoglitazon (CS-011) và 5-(2,4-dioxothiazolidin-5-ylmetyl)-2-metoxo-N-(4-triflometyl-benzyl)benzamid (KRP297).

Theo một phương án cụ thể, hợp chất thiazolidindion ở dạng đơn liều được kết hợp này là hợp chất 5-{[4-(2-(5-etyl-2-pyridyl)etoxy)phenyl]-metyl}-thiazolidin-2,4-dion (pioglitazon) và muối hydroclorua của nó được bán trên thị trường với tên thương mại là ACTOS™.

Theo một phương án cụ thể khác, hợp chất thiazolidindion là hợp chất 5-{[4-(2-(metyl-2-pyridinyl-amino)-etoxy)phenyl]metyl}-thiazolidin-2,4-dion (rosiglitazon) và muối maleat của nó.

Theo một phương án khác, dạng đơn liều được kết hợp này chứa hợp chất I và chất chủ vận PPAR gama loại không glitazon.

Theo một phương án khác, dạng đơn liều được kết hợp này chứa hợp chất I và hợp chất biguanua. Ví dụ cụ thể các hợp chất biguanua có thể được sử dụng theo phương án này là metformin (dimetyl biguanua) và muối hydroclorua của nó được bán trên thị trường với tên thương mại là GLUCOPHAGE™.

Theo một phương án khác, dạng đơn liều được kết hợp này chứa hợp chất I và dẫn xuất sulphonyl ure. Ví dụ cụ thể về các dẫn xuất sulphonyl ure có thể được sử dụng theo phương án này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, glisoxepit, glyburit, glibenclamid, axetohexamit, clopropamid, glibornurit, tolbutamid, tolazamid, glipizit, carbutamid, gliquidon, glyhexamid, phenbutamid, tolxyclamid; glimepirit và gliclazit. Tolbutamid, glibenclamid, gliclazit, glibornurit, gliquidon, glisoxepit và glimepirit có thể được sử dụng ở dạng như chúng được bán trên thị trường với các tên thương mại lần lượt là RASTINON HOECHST™, AZUGLUCON™, DIAMICRONT™, GLUBORID™, GLURENORM™, PRO-DIABAN™ và AMARYL™.

Theo một phương án khác, dạng đơn liều được kết hợp này chứa hợp chất I và dẫn xuất D-phenylalanin có tác dụng điều trị bệnh đái tháo đường. Ví dụ cụ thể về dẫn xuất D-phenylalanin có tác dụng điều trị bệnh đái tháo đường có thể được sử dụng theo phương án này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, repaglinit và nateglinit, các chất này có thể được sử dụng ở dạng như chúng được bán trên thị trường với các tên

thương mại lần lượt là NOVONORM™ và STARLIX™.

Theo một phương án khác, dạng đơn liều được kết hợp này chứa hợp chất I và chất ức chế alpha-glucosidaza. Ví dụ cụ thể về các chất ức chế alpha-glucosidaza có thể được sử dụng theo phương án này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, acarboza, miglitol và vogliboza, các chất này có thể được sử dụng ở dạng như chúng được bán thị trường với các tên thương mại lần lượt là GLUCOBAY™, DIASTABOL 50™ và BASEN™.

Theo một phương án cụ thể, hợp chất có tác dụng điều trị bệnh đái tháo đường được sử dụng kết hợp với hợp chất I ở dạng đơn liều được kết hợp này được chọn từ nhóm bao gồm nateglinit, mitiglinit, repaglinit, metformin, exenatit, rosiglitazon, pioglitazon, glisoxepit, glyburit, glibenclamit, axetohexamit, clopropamit, glibornurit, tolbutamit, tolazamit, glipizit, carbutamit, gliquidon, glyhexamit, phenbutamit, tolxyclamit, glimepirit và gliclazit, kể cả các muối được dùng bất kỳ của chúng.

Liên quan đến mỗi phương án trong số các phương án nêu trên và các thay đổi về dạng đơn liều được kết hợp chứa tổ hợp của hợp chất I và một hoặc nhiều hợp chất có tác dụng điều trị bệnh đái tháo đường khác, được phẩm này có thể tùy ý thích hợp để dùng qua đường miệng và về mặt này có thể tùy ý là được phẩm dạng rắn như viên nén hoặc viên nang hoặc theo cách khác có thể là được phẩm dạng lỏng thích hợp để sử dụng qua đường miệng. Liều dùng của hợp chất có tác dụng điều trị bệnh đái tháo đường có thể được chọn từ khoảng đã biết đã được sử dụng trong lâm sàng đối với hợp chất này. Hợp chất điều trị các biến chứng của bệnh đái tháo đường bất kỳ, các hợp chất có tác dụng điều trị chứng tăng lipid- huyết, các hợp chất có tác dụng điều trị bệnh béo phì hoặc các hợp chất có tác dụng điều trị chứng tăng huyết áp có thể được sử dụng kết hợp với hợp chất I theo cách giống như cách sử dụng các hợp chất có tác dụng điều trị bệnh đái tháo đường nêu trên. Ví dụ về các hợp chất có tác dụng điều trị các biến chứng của bệnh đái tháo đường bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các chất ức chế aldoza reductaza như tolrestat, epalrestat, zenarestat, zopolrestat, minalrestat, fidarestat, CT-112 và ranirestat; các yếu tố dinh dưỡng thần kinh và các hợp chất làm gia tăng các yếu tố này như NGF, NT-3, BDNF và các chất kích thích sự tiết- sản xuất chất dinh dưỡng thần kinh được mô tả trong Công bố đơn quốc tế số WO01/14372 (ví dụ, 4-(4-clophenyl)-2-(2-metyl-1-imidazolyl)-5-[3-(2-metylphenoxy)propyl] oxazol); các chất kích thích sự tái tạo mô thần kinh như Y-128;

các chất ức chế PKC như ruboxistaurin mesylat; các chất ức chế AGE như ALT946, pimagedin, N-phenaxylthiazoli bromua (ALT766), ALT-711, EXO-226, pyridorin và pyridoxamin; các chất khử oxy hoạt tính như axit thiocctic; các chất làm giãn mạch não như tiaprit và mexiletin; các chất chủ vận thụ thể somatostatin như BIM23190; và các chất ức chế ASK-1. Ví dụ về các hợp chất có tác dụng trị chứng tăng lipid-huyết bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các chất ức chế HMG-CoA reductaza như pravastatin, simvastatin, lovastatin, atorvastatin, fluvastatin, rosuvastatin và pitavastatin; các chất ức chế squalen synthaza như các hợp chất được mô tả trong Công bố đơn quốc tế số WO97/10224 (ví dụ axit N-[[[(3R,5S)-1-(3-axetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-clo-5-(2,3-dimetoxyphephenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]axetyl]piperidin-4-axetic); các hợp chất fibrat như bezafibrat, clofibrate, simfibrat và clinofibrat; các chất ức chế ACAT như avasimib và efluximib; các nhựa trao đổi anion như colestyramin; probucol; các dược chất chứa axit nicotinic như nicomol và nixeritrol; etyl ixosapentat; và các sterol thực vật như sterol đậu tương và γ -oryzanol. Ví dụ về các hợp chất trị bệnh béo phì bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, dexfenfluramin, fenfluramin, phentermin, sibutramin, amfepramon, dexamphetamin, mazindol, phenylpropanolamin, clobenzorex; các chất đối kháng thụ thể MCH như SB-568849 và SNAP-7941; các chất đối kháng neuropeptit Y như CP-422935; các chất đối kháng thụ thể canabinoit như SR-141716 và SR-147778; các chất đối kháng ghrelin; các chất ức chế 11β -hydroxysteroid dehydrogenaza như BVT-3498; các chất ức chế lipaza ở tụy như orlistat và ATL-962; các chất chủ vận thụ thể beta-3 adrenalin như AJ-9677; các chất gây chán ăn dạng peptit như leptin và CNTF; các chất chủ vận cholexystokinin như lintitript và FPL-15849; và các chất ngăn cản dinh dưỡng như P-57. Ví dụ về các hợp chất trị chứng tăng huyết áp bao gồm các chất ức chế enzym chuyển hoá angiotensin như captopril, enalapril và delapril; các chất đối kháng angiotensin II như candesartan xilexetil, losartan, eprosartan, valsartan, telmisartan, irbesartan, olmesartan medoxomil, tasosartan và axit 1-[[[2'-(2,5-dihydro-5-oxo-4H-1,2,4-oxadiazol-3-yl)biphenyl-4-yl]metyl]-2-etoxy-1H-benzimidazol-7-carboxylic; các chất ức chế kênh canxi như manidipin, nifedipin, nicardipin, amlodipin và efonidipin; các chất mở kênh kali như levcromakalim, L-27152, AL0671 và NIP-121; và clonidin.

5. Kit và vật phẩm chứa hợp chất I

Sáng chế còn đề cập đến kit chứa dược phẩm theo sáng chế chứa hợp chất I (và

tùy ý chứa một hoặc nhiều hợp chất trị bệnh đái tháo đường khác) trong đó kit này còn chứa hướng dẫn bao gồm một hoặc nhiều dạng thông tin được chọn từ nhóm bao gồm chỉ định tình trạng bệnh mà dược phẩm được sử dụng, thông tin về bảo quản dược phẩm, thông tin về liều và hướng dẫn cách sử dụng dược phẩm. Kit này cũng có thể chứa vật liệu bao gói. Vật liệu bao gói cũng có thể chứa đồ chứa để đựng dược phẩm. Đồ chứa có thể tùy ý chứa nhãn chỉ định tình trạng bệnh mà dược phẩm được sử dụng, thông tin về bảo quản, thông tin về liều và/hoặc hướng dẫn cách sử dụng dược phẩm. Kit cũng có thể chứa các thành phần bổ sung để bảo quản hoặc sử dụng dược phẩm. Kit cũng có thể chứa dược phẩm ở dạng đơn liều hoặc đa liều.

Theo một phương án, dược phẩm trong kit chứa nhiều liều dược phẩm theo sáng chế, trong đó dược phẩm này ở dạng đơn liều chứa hợp chất I với lượng nằm trong khoảng liều được chỉ rõ ở đây.

Theo một phương án khác, dược phẩm trong kit chứa nhiều liều dược phẩm theo sáng chế trong đó dược phẩm này ở dạng đơn liều chứa hợp chất I và một hoặc nhiều hợp chất trị bệnh đái tháo đường khác đã chỉ rõ ở đây.

Sáng chế còn đề cập đến vật phẩm chứa dược phẩm theo sáng chế chứa hợp chất I (và tùy ý chứa một hoặc nhiều hợp chất có tác dụng điều trị bệnh đái tháo đường khác) trong đó vật phẩm này còn chứa vật liệu bao gói. Theo một phương án, vật liệu bao gói là đồ chứa để đựng dược phẩm. Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất vật phẩm trong đó đồ chứa chứa nhãn chỉ ra một hoặc nhiều thông tin trong nhóm bao gồm tình trạng bệnh mà dược phẩm được sử dụng, thông tin về bảo quản, thông tin về liều và/hoặc hướng dẫn cách sử dụng dược phẩm.

Theo một phương án, dược phẩm trong vật phẩm chứa nhiều liều dược phẩm theo sáng chế trong đó, dược phẩm này ở dạng đơn liều chứa hợp chất I với lượng nằm trong khoảng đã chỉ rõ ở đây.

Theo một phương án khác, dược phẩm trong vật phẩm chứa nhiều liều dược phẩm theo sáng chế trong đó dược phẩm này ở dạng đơn liều chứa hợp chất I và một hoặc nhiều hợp chất trị bệnh đái tháo đường khác đã chỉ rõ ở đây.

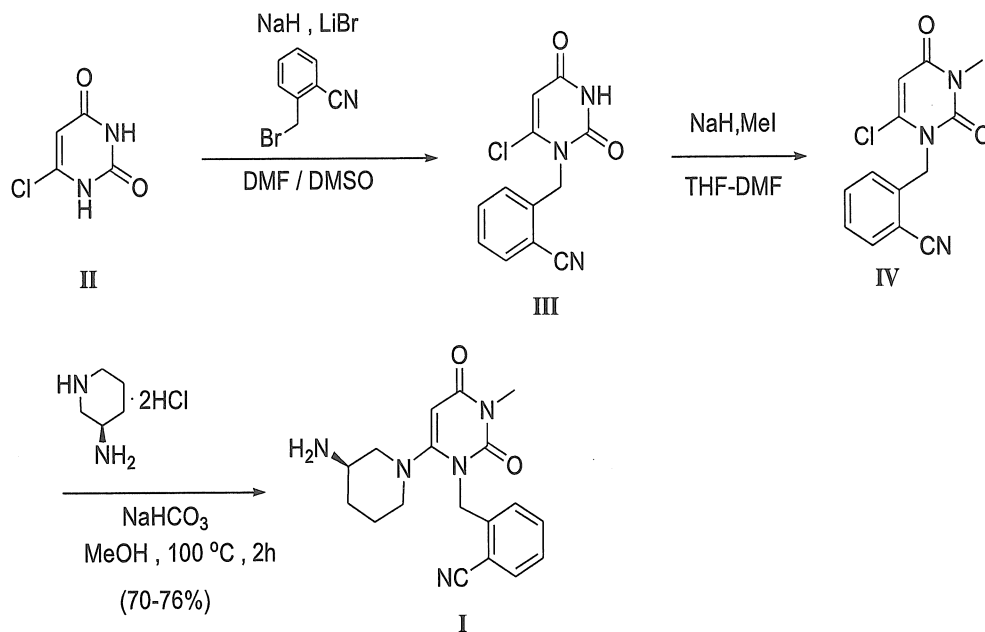
Cần lưu ý rằng vật liệu bao gói sử dụng trong kit và vật phẩm theo sáng chế có thể tạo ra nhiều đồ chứa chia ngăn như chai chia ngăn hoặc gói bằng kim loại mỏng có chia ngăn. Đồ chứa này có thể hình dạng thông thường bất kỳ hoặc dạng như đã biết trong lĩnh vực này và được làm bằng vật liệu dược dụng, ví dụ hộp giấy hoặc hộp cac

tông, chai hoặc lọ bằng thủy tinh hoặc chất dẻo, túi dán lại được (ví dụ, để đựng viên nén dự trữ để cho vào đồ chứa khác), hoặc vi bấm với các liều riêng rẽ được ấn ra khỏi vi theo kế hoạch điều trị. Đồ chứa được sử dụng sẽ phụ thuộc vào dạng liều chính xác chứa trong đó. Chắc chắn là nhiều đồ chứa có thể được sử dụng cùng nhau trong một bao gói để đựng dạng đơn liều. Ví dụ, viên nén có thể được đựng trong chai, chai này lại được đựng trong hộp.

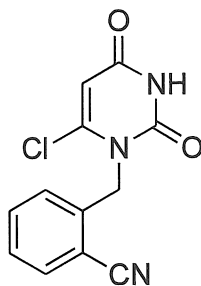
Một ví dụ cụ thể về kit theo sáng chế là kit còn được gọi là vi bấm. Vi bấm đã được biết rõ trong ngành bao gói và được sử dụng rộng rãi để bao gói các dược phẩm dạng liều đơn vị (viên nén, viên nang và dạng tương tự). Nói chung, vi bấm bao gồm một tấm vật liệu tương đối cứng (tốt hơn là bằng chất dẻo trong suốt có độ cứng) được phủ màng mỏng. Trong quy trình đóng gói, các hốc lõm được tạo ra trong tấm vật liệu cứng. Các hốc này có hình dạng và kích thước của từng viên nén hoặc viên nang cần được đóng gói hoặc có thể có hình dạng và kích thước để chứa nhiều viên nén hoặc viên nang cần được đóng gói. Tiếp theo, viên nén hoặc viên nang được cho vào các hốc tương ứng và tấm vật liệu tương đối cứng này được gắn với màng chất dẻo ở mặt đối diện với hướng mà trong đó các hốc được tạo ra. Do đó, viên nén hoặc viên nang được dán kín riêng rẽ hoặc cùng nhau, nếu cần, trong các hốc giữa màng chất dẻo và tấm vật liệu cứng. Tốt hơn nếu tấm vật liệu có độ bền sao cho viên nén hoặc viên nang có thể được lấy ra khỏi vi bấm bằng cách ấn bằng tay lên các hốc, nhờ đó tạo ra khe hở trên lớp màng ở vị trí có hốc lõm. Khi đó, viên nén hoặc viên nang có thể được lấy ra qua khe hở này.

Ví dụ thực hiện sáng chế

1. Điều chế hợp chất 2-[[6-[(3R)-3-amino-1-piperidinyl]-3,4-dihydro-3-metyl-2,4-dioxo-1(2H)-pyrimidinyl]metyl]-benzonitril và các muối được dụng của nó



Hợp chất III

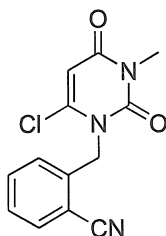


2-(6-clo-2,4-dioxo-3,4-dihydro-2H-pyrimidin-1-ylmetyl)-benzonitril (hợp chất III)

Dung dịch chứa 6-clouraxil (20g, 122mmol) trong hỗn hợp DMF-DMSO (6:1, 600ml) trong môi trường nitơ ở nhiệt độ 0°C được cho thêm natri hydrua (60%, 5,5g, 137mmol) theo nhiều lần. Sau 0,5 giờ, lithi bromua (8g, 96mmol) được thêm vào hỗn hợp này và khuấy trong 15 phút ở nhiệt độ 0°C. Dung dịch chứa *o*-bromo-*o*-tolunitril (25,1g, 128mmol) trong DMF (30ml) được thêm nhỏ giọt vào và khuấy ở nhiệt độ này trong 1 giờ, và tiếp đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp này được làm bay hơi và đồng bay hơi với nước trong chân không để loại bỏ hầu hết lượng DMF, và sau đó rót vào nước đá (1 lit). Chất kết tủa được thu hồi bằng cách lọc. Sản phẩm thô được tạo huyền phù trong AcOEt-CHCl₃ nóng và siêu âm trong 5 phút, để yên ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ, và sau đó lọc để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (19g) với hiệu suất 54%. ¹H-NMR (400MHz, DMSO): δ 11,82 (s,

1H), 7,87 (d, 1H, J = 7,6Hz), 7,71 (t, 1H, J = 7,6Hz), 7,51 (t, 1H, J = 7,6Hz), 7,37 (d, 1H, J = 8Hz), 6,06 (s, 1H), 5,31 (s, 2H). MS (ES) [m+H] theo lý thuyết đối với hợp chất C₁₂H₉ClN₃O₂: 262,0; theo thực nghiệm: 262,0.

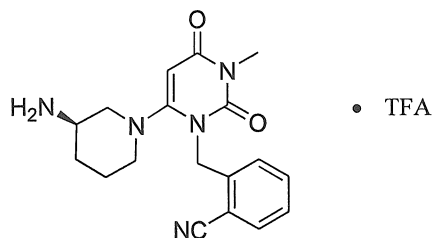
Hợp chất IV



2-(6-clo-3-metyl-2,4-dioxo-3,4-dihydro-2H-pyrimidin-1-ylmetyl)-benzonitril (hợp chất IV)

Dung dịch lạnh (0°C) chứa 6-clouraxil benzyl hoá có công thức III (10g, 38mmol) trong DMF-THF (theo tỷ lệ 1:1, 300ml) trong môi trường nito được cho thêm NaH (60%, 1,6g, 39,9mmol) theo nhiều lần, sau đó cho thêm LiBr (2g). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút. Sau khi cho thêm iodometan (5,4ml, 76mmol), bình phản ứng được đậy kín và khuấy ở nhiệt độ này trong 10 phút, ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ và ở nhiệt độ 35°C qua đêm, và sau đó cô trong chân không. Phần cặn được hoà tan trong CHCl₃ và rửa bằng nước và nước muối, làm khô (bằng Na₂SO₄), lọc và sau đó cô trong chân không. Sản phẩm thô được kết tinh bằng THF-Hexan để thu được 7,6g (72%) hợp chất IV nêu ở đề mục này. ¹H NMR (400 MHz, DMSO): 7,87 (d, 1H, J = 7,6Hz), 7,70 (t, 1H, J = 7,6Hz), 7,51 (t, 1H, J = 7,6Hz), 7,40 (d, 1H, J = 8Hz), 6,21 (s, 1H), 5,38 (s, 2H), 3,28 (s, 3H). MS (ES) [m+H] theo lý thuyết đối với hợp chất C₁₃H₁₁ClN₃O₂: 276,1; theo thực nghiệm: 276,1.

Hợp chất I (muối TFA)



2-[[6-[(3R)-3-amino-1-piperidinyl]-3,4-dihydro-3-metyl-2,4-dioxo-1(2H)-

pyrimidinyl]metyl]-benzonitril (I)

Hợp chất 2-(6-clo-3-metyl-2,4-dioxo-3,4-dihydro-2-H-pyrimidin-1-ylmetyl)-benzonitril (330mg, 1,08mmol), (*R*)-3-amino-piperidin dihydroclorua (246mg, 1,4mmol) và natri bicacbonat (500mg, 5,4mmol) được khuấy với 200mg rây phân tử hoạt hoá (4A) trong MeOH khô (5ml) ở nhiệt độ 100°C trong một ống được đậy kín trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit, cô trong chân không, và sau đó pha loãng bằng CHCl₃, và rửa bằng nước. Pha nước được chiết bằng CHCl₃ và các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước, làm khô (bằng Na₂SO₄), và lọc. TFA (1ml) được thêm vào dung dịch này, sau đó dung dịch được cô trong chân không. Phần cặn được hoà tan trong một lượng nhỏ MeOH, và Et₂O được thêm vào để tạo kết tủa. Hỗn hợp này được để yên ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung môi được lắng gạn và phần chất rắn được rửa hai lần bằng Et₂O để thu được 270mg muối TFA của hợp chất I dưới dạng bột màu trắng nhạt.

Muối TFA của hợp chất I có phổ ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃-CD₃OD 10:1): δ 7,82 (d, 1H, J = 7,6Hz), 7,65 (t, 1H, J = 7,6Hz), 7,46 (t, 1H, J = 7,6Hz), 7,23 (d, 1H, J = 8,0Hz), 5,42 (s, 1H), 5,50-5,00 (ABq, 2H, J = 41,6, 15,2Hz), 3,30 (m, 2H), 3,16 (s, 3H), 2,91 (m, 1H), 2,76 (m, 2H), 1,93 (m, 1H), 1,79 (m, 1H), 1,51 (m, 2H). MS (ES) [m+H] theo lý thuyết đối với hợp chất C₁₈H₂₂N₅O₂: 340,2; theo thực nghiệm: 340,2.

Chuyên gia trong lĩnh vực này sẽ hiểu rằng việc ngưng tụ với amin hoặc amin hydroclorua có thể được thực hiện trong dung môi hoặc hỗn hợp của các dung môi với bazơ, ví dụ như kali cacbonat, natri bicacbonat và chất tương tự, hoặc các hỗn hợp của chúng. Dung môi có thể bao gồm cả dung môi proton và không proton hoặc hỗn hợp của chúng. Ví dụ, dung môi có thể là hỗn hợp của rượu isopropylic và nước. Cũng cần hiểu rằng sản phẩm có thể được tinh chế thêm bằng cách rửa bằng dung môi hữu cơ hoặc hỗn hợp dung môi. Ví dụ không làm giới hạn về dung môi hoặc hỗn hợp dung môi bao gồm isopropyl axetat, etyl axetat, diclometan, heptan và chất tương tự. Ngoài ra, sản phẩm có thể tùy ý được tinh chế bằng cách sắc ký cột.

Sản phẩm benzonitril có thể được tách dưới dạng bazơ tự do, nếu muốn, nhưng tốt hơn nếu sản phẩm này có thể được chuyển hoá thêm thành muối cộng axit tương ứng. Ví dụ, muối của axit benzoic được tạo ra bằng cách xử lý sản phẩm benzonitril bằng axit benzoic để tạo thành 2-[6-(3-amino-piperidin-1-yl)-3-metyl-2,4-dioxo-3,4-dihydro-2H-pyrimidin-1-ylmetyl]-benzonitril benzoat (hợp chất I). Việc điều chế và

tách muối benzoat được thực hiện bằng các phương pháp thông thường để tạo ra các muối cộng axit. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD}$ 10:1): δ 7,82 (d, 1H, $J = 7,6\text{Hz}$), 7,65 (t, 1H, $J = 7,6\text{Hz}$), 7,46 (t, 1H, $J = 7,6\text{Hz}$), 7,23 (d, 1H, $J = 8,0\text{Hz}$), 5,42 (s, 1H), 5,50-5,00 (ABq, 2H, $J = 41,6, 15,2\text{Hz}$), 3,30 (m, 2H), 3,16 (s, 3H), 2,91 (m, 1H), 2,76 (m, 2H), 1,93 (m, 1H), 1,79 (m, 1H), 1,51 (m, 2H). MS (ES) $[m+H]$ theo lý thuyết đối với hợp chất $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_5\text{O}_2$: 340,2; theo thực nghiệm: 340,2.

Theo chính quy trình đã được mô tả trên đây, muối cộng axit HCl được điều chế như sau. Dạng bazơ tự do của hợp chất I được tách ra sau khi sản phẩm thô được rửa bằng nước, làm khô bằng Na_2SO_4 , lọc và cô. Sau đó, sản phẩm bazơ tự do được hoà tan trong THF. Nói cách khác, bazơ tự do có thể được hoà tan trong các dung môi khác như dioxan, axetonitril, etyl axetat, diclometan, v.v., hoặc hỗn hợp của chúng. Sau đó, dung dịch được khuấy và 1,2 đương lượng dung dịch HCl 4M trong dioxan được thêm nhỏ giọt. Sau khi khuấy trong 10 phút, hỗn hợp dạng huyền phù được để yên ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, và sau đó lọc để thu được muối HCl của hợp chất I dưới dạng chất rắn. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-D_6): δ 7,82 (d, 1H, $J = 7,6\text{Hz}$), 7,65 (t, 1H, $J = 7,6\text{Hz}$), 7,46 (t, 1H, $J = 7,6\text{Hz}$), 7,23 (d, 1H, $J = 8,0\text{Hz}$), 5,42 (s, 1H), 5,20, 5,08 (ABq, 2H, $J = 41,6, 15,2\text{Hz}$), 3,30 (m, 2H), 3,16 (s, 3H), 2,91 (m, 1H), 2,76 (m, 2H), 2,50 (bs, 2 H), 1,93 (m, 1H), 1,79 (m, 1H), 1,51 (m, 2H). MS (ES) $[m+H]$ theo lý thuyết đối với hợp chất $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_5\text{O}_2$: 340,2; theo thực nghiệm: 340,2.

Ngoài ra, muối toluensulfonat được điều chế như sau. 200ml phần phân ước của dung dịch gốc 0,03M chứa bazơ tự do được hoà tan trong diclometan và cô trong môi trường dòng nitơ chậm. Bazơ tự do tạo thành được hoà tan trong 150ml dung môi (ví dụ, axit axetic, axeton, etanol, THF hoặc diclometan) và dung dịch này được lắc trong 10 phút. Sau đó, dung dịch đã lắc này được nạp 50ml dung dịch axit toluensulfonic 0,126M (1,05 đương lượng) trong dioxan. Dung dịch này được lắc trong 3 giờ, sau đó loại bỏ các dung môi trong môi trường dòng nitơ để thu được muối toluensulfonat.

Muối toluensulfonat này còn được điều chế bằng các hoà tan 2g bazơ tự do trong 10 lần thể tích axetonitril và gia nhiệt dung dịch này đến 75°C trong 10 phút. Sau đó, axit p-toluensulfonic (1,05 đương lượng) được thêm vào và dung dịch này được duy trì ở nhiệt độ 75°C trong 5 phút. Nhiệt độ này được giảm dần (khoảng $25^\circ\text{C}/\text{giờ}$) và khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Sản phẩm này (2,64g) được làm khô trong tủ sấy trong chân không ở nhiệt độ 50°C và 698,5mm Hg bằng cách thổi nitơ trong 18

giờ.

Các bước tách và/hoặc tinh chế các hợp chất trung gian trong quy trình được mô tả trên đây có thể tùy ý tránh được nếu các chất trung gian của hỗn hợp phản ứng thu được dưới dạng các hợp chất tương đối tinh khiết và các sản phẩm phụ hoặc tạp chất của hỗn hợp phản ứng không làm ảnh hưởng đến các bước phản ứng tiếp theo. Trong khi chắc chắn là nếu một hoặc nhiều bước tách có thể được bỏ qua sẽ làm cho thời gian xử lý ngắn hơn, và việc loại bỏ bước xử lý thêm này cũng có thể làm cho tổng hiệu suất của phản ứng cao hơn.

2. Ví dụ về dược phẩm chứa muối benzoat của hợp chất 2-{6-[3(R)-amino-piperidin-1-yl]-3-metyl-2,4-dioxo-3,4-dihydro-2H-pyrimidin-1-ylmetyl}-benzonitril

Ví dụ về các dược phẩm dạng viên nén được đề xuất có thể sử dụng muối muối benzoat của hợp chất 2-[[6-[(3R)-3-amino-1-piperidinyl]-3,4-dihydro-3-metyl-2,4-dioxo-1(2H)-pyrimidinyl]metyl]-benzonitril (muối benzoat của hợp chất I) theo sáng chế. Cần lưu ý rằng các dược phẩm được đề xuất ở đây có thể được thay đổi như đã biết trong lĩnh vực này.

Ví dụ về dược phẩm dạng viên nén là như sau:

12,5mg hợp chất I (trọng lượng của dạng bazơ tự do) cho một viên nén

Công thức nhân viên nén

(1) 2-[[6-[(3R)-3-amino-1-piperidinyl]-3,4-dihydro-3-metyl-2,4-dioxo-1(2H)-pyrimidinyl]metyl]-benzonitril (muối benzoat)	17,0mg
(2) Lactosa Monohydrat, NF, Ph, Eur (FOREMOST 316 FAST FLO)	224,6mg
(3) Xenluloza vi tinh thể, NF, Ph, Eur (AVICEL PH 102)	120,1mg
(4) Natri croscarmeloza, NF, Ph, Eur (AC-DI-SOL)	32,0mg
(5) Silic dioxit dạng keo, NF, Ph, Eur (CAB-O-SIL M-5P)	3,2mg
(6) Magie stearat, NF, Ph, Eur (MALLINCKRODT, Non-bovine Hyqual)	3,2mg
Tổng cộng (cho một viên nén)	400,0mg

Lớp bao màng mỏng (tổng cộng 12,0mg)

- (1) Opadry II 85F18422, màu trắng - phần 1 (COLORCON)
- (2) Opadry II 85F18422, màu trắng - phần 2 (COLORCON)
- (3) Opadry II 85F18422, màu trắng - phần 3 (COLORCON)

25mg hợp chất I (trọng lượng của dạng bazơ tự do) cho một viên nén

Công thức nhân viên nén

- | | |
|--|---------|
| (1) 2-[[6-[(3R)-3-amino-1-piperidinyl]-3,4-dihydro-3-metyl-2,4-dioxo-1(2H)-pyrimidinyl]metyl]-benzonitril (muối benzoat) | 34,0mg |
| (2) Lactosa Monohydrat, NF, Ph, Eur
(FOREMOST 316 FAST FLO) | 207,6mg |
| (3) Xenluloza vi tinh thể, NF, Ph, Eur
(AVICEL PH 102) | 120,1mg |
| (4) Natri Croscarmeloza, NF, Ph, Eur
(AC-DI-SOL) | 32,0mg |
| (5) Silic dioxit dạng keo, NF, Ph, Eur
(CAB-O-SIL M-5P) | 3,2mg |
| (6) Magie stearat, NF, Ph, Eur
(MALLINCKRODT, Non-bovine Hyqual) | 3,2mg |
| Tổng cộng (cho một viên nén) | 400,0mg |

Lớp bao màng mỏng (tổng cộng 12,0mg)

- (1) Opadry II 85F18422, màu trắng - phần 1 (COLORCON)
- (2) Opadry II 85F18422, màu trắng - phần 2 (COLORCON)
- (3) Opadry II 85F18422, màu trắng - phần 3 (COLORCON)

50mg hợp chất I (trọng lượng của dạng bazơ tự do) cho một viên nén

Công thức nhân viên nén

- | | |
|--|---------|
| (1) 2-[[6-[(3R)-3-amino-1-piperidinyl]-3,4-dihydro-3-metyl-2,4-dioxo-1(2H)-pyrimidinyl]metyl]-benzonitril (muối benzoat) | 68,0 mg |
|--|---------|

(2) Lactosa monohydrat, NF, Ph, Eur (FOREMOST 316 FAST FLO)	173,6 mg
(3) Xenluloza vi tinh thể, NF, Ph, Eur (AVICEL PH 102)	120,1mg
(4) Natri Croscarmeloz, NF, Ph, Eur (AC-DI-SOL)	32,0mg
(5) Silic dioxit dạng keo, NF, Ph, Eur (CAB-O-SIL M-5P)	3,2mg
(6) Magie stearat, NF, Ph, Eur (MALLINCKRODT, Non-bovine Hyqual)	3,2mg
Tổng cộng (cho một viên nén)	400,0mg

Lớp bao màng mỏng (tổng cộng 12,0mg)

- (1) Opadry II 85F18422, màu trắng - phần 1 (COLORCON)
- (2) Opadry II 85F18422, màu trắng - phần 2 (COLORCON)
- (3) Opadry II 85F18422, màu trắng - phần 3 (COLORCON)

6. Hiệu quả của việc sử dụng hợp chất I đối với hoạt tính của DPP-IV trong huyết tương

Nghiên cứu đa tâm, liều lặp lại, có đối chứng giả dược, mù đôi bằng cách sử dụng 3 mức liều của hợp chất I được thực hiện bằng cách sử dụng 56 bệnh nhân vừa được chẩn đoán là mắc bệnh đái tháo đường typ II. Các bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên vào 1 trong số 4 nhóm điều trị (sử dụng hợp chất I với lượng 25mg/ngày, 100mg/ngày hoặc 400mg/ngày, hoặc các viên nang giả dược). Cho các bệnh nhân sử dụng hợp chất I trong 14 ngày. Lấy mẫu máu vào các ngày 6, 16, 17 và 21 để phân tích hiệu quả dựa trên sự thay đổi về mức glucoza trong huyết tương trung bình sau khi ăn 4 giờ (Cavg) từ ngày D1 đến ngày D14. Các kết quả phụ bao gồm mức fructosamin và hemoglobin được glycosyl hoá (HbA1c) trung bình sau khi ăn 4 giờ. Các số liệu được lấy ở mỗi thời điểm nghiên cứu. Mức độ ức chế hoạt tính của DPP-IV cũng được xác định bằng cách sử dụng thử nghiệm thích hợp đối với các mẫu huyết tương của người.

(a) Hiệu quả của việc sử dụng hợp chất I đối với sự giảm mức glucoza trong huyết tương

Phép phân tích hiệu quả chính được dựa trên sự thay đổi về mức glucoza trung

bình sau khi ăn 4 giờ (Cavg) từ ngày D1 đến D14. Fig.1 thể hiện Bảng tóm tắt kết quả chính được xác định sau khi ăn sáng. Sau khi điều trị bằng hợp chất I trong 14 ngày, mức glucoza sau khi ăn sáng 4 giờ (Cavg B) của tất cả các nhóm sử dụng hợp chất I so với giá trị gốc được giảm đáng kể so với nhóm sử dụng giả dược. Việc điều trị bằng hợp chất I trong 14 ngày tạo ra sự giảm trung bình so với giá trị gốc về mức Cavg B của các nhóm sử dụng hợp chất I với lượng bằng 25mg, 100mg và 400mg tương ứng là 33mg/dl, 37mg/dl và 66mg/dl. Khi tính sự thay đổi theo tỷ lệ %, các nhóm sử dụng hợp chất I với lượng 25mg, 100mg và 400mg có tỷ lệ giảm trung bình tương ứng là 15%, 17% và 24%.

(b) Hiệu quả của việc sử dụng hợp chất I đối với mức hemoglobin được glycosyl hoá (HbA_{1c})

Fig.2 thể hiện bảng tóm tắt kết quả mức HbA_{1c} theo cách điều trị và thời điểm. Giá trị HbA_{1c} trung bình được giảm đi so với giá trị gốc sau 14 ngày điều trị đối với tất cả các nhóm sử dụng hợp chất I. Mức độ thay đổi so với giá trị gốc của mỗi nhóm sử dụng hợp chất I là khác nhau đáng kể ($P=0,044$, $P<0,001$ và $P=0,018$ của các nhóm sử dụng hợp chất I với lượng tương ứng là 25mg, 100mg và 400mg) so với nhóm sử dụng giả dược cũng như mức độ thay đổi so với giá trị gốc của tất cả các nhóm điều trị kết hợp sử dụng hợp chất I ($P=0,002$). Mức độ khác nhau của nhóm sử dụng hợp chất I với liều 100mg so với nhóm sử dụng giả dược là lớn nhất.

(c) Hiệu quả của việc sử dụng hợp chất I đối với mức fructosamin trong máu khi đói

Fig.3 thể hiện bảng tóm tắt kết quả mức fructosamin khi đói theo cách điều trị và thời điểm. Mức fructosamin khi đói được giảm đáng kể so với giá trị gốc so với nhóm sử dụng giả dược sau 14 ngày điều trị bằng hợp chất I với liều bằng 100mg ($P=0,001$) và 400mg ($P=0,010$). Mức độ thay đổi so với giá trị gốc của tất cả các nhóm điều trị kết hợp chất I cũng khác biệt đáng kể so với nhóm sử dụng giả dược ($P=0,008$). Mức độ khác biệt của nhóm sử dụng hợp chất I với liều 100mg so với nhóm sử dụng giả dược là lớn nhất, phù hợp với phương pháp phân tích mức HbA_{1c}.

(d) Tác dụng ức chế hoạt tính của DPP-IV trong huyết tương của hợp chất I

Fig.4 thể hiện kết quả quan sát đối với hoạt tính của DPP-IV trong huyết tương của bệnh nhân khi sử dụng hợp chất I. Như có thể thấy trên hình vẽ, mức độ ức chế hoạt tính của DPP-IV cao nhất sau khi sử dụng 1 liều hợp chất I duy nhất của tất cả

các nhóm sử dụng liều hợp chất I đều cao hơn 94%, với thời gian trung bình để mức độ ức chế cao nhất là từ 1 đến 2 giờ. Sau 14 ngày sử dụng liều dùng một lần/ngày, mức độ ức chế cao nhất là tương tự với mức độ ức chế quan sát được vào ngày D1. Do đó, như có thể thấy từ các số liệu được thể hiện trên Fig.4, bằng cách sử dụng hợp chất I một lần/ngày với mức liều được chỉ rõ ở đây, hợp chất I có thể được sử dụng hữu hiệu với các tình trạng bệnh mà mong muốn là làm giảm hoạt tính của DPP-IV trong huyết tương của bệnh nhân hơn 60%, tùy ý hơn 70%, và tùy ý hơn 80%. Cụ thể, khi sử dụng hợp chất I với lượng ít nhất là 25mg, hoạt tính của DPP-IV trong huyết tương của bệnh nhân có thể được giảm hơn 60% so với giá trị gốc trong khoảng thời gian ít nhất là 6 giờ, 12 giờ, 18 giờ và thậm chí là 24 giờ sau khi sử dụng.

7. Hiệu quả của việc đồng sử dụng với pioglitazon đối với mức hemoglobin được glycosyl hoá

Hiệu quả của việc sử dụng hợp chất I kết hợp với pioglitazon được đánh giá bằng cách xác định mức hemoglobin được glycosyl hoá của chuột. Chuột đực *db/db* (BKS.Cg-*+Lepr^{db}/+Lepr^{db}*) (6 tuần tuổi, CLEA Japan (Tokyo, Nhật Bản)) được chia thành bốn nhóm (mỗi nhóm có 8 con) bao gồm các nhóm từ nhóm A đến nhóm D. Nhóm A được cho ăn tùy ý thức ăn CE-2 dạng bột (CLEA Japan) trong 21 ngày. Nhóm B được cho ăn tùy ý thức ăn CE-2 dạng bột (CLEA Japan) chứa muối benzoat của hợp chất I với lượng 0,03% (trọng lượng) trong 21 ngày. Liều dùng hợp chất I của nhóm B được tính bằng $76,4 \pm 8,0$ (giá trị trung bình $\pm$ độ lệch chuẩn (standard deviation: SD) mg/kg thể trọng/ngày. Nhóm C được cho ăn tùy ý thức ăn CE-2 dạng bột (CLEA Japan) chứa pioglitazon hydroclorua với lượng 0,0075% (trọng lượng) trong 21 ngày. Liều dùng pioglitazon của nhóm C được tính bằng $15,4 \pm 1,5$ (giá trị trung bình $\pm$ SD) mg/kg thể trọng/ngày. Nhóm D được cho ăn tùy ý thức ăn CE-2 dạng bột (CLEA Japan) chứa muối benzoat của hợp chất I với lượng 0,03% (trọng lượng) kết hợp với pioglitazon hydroclorua với lượng 0,0075% (trọng lượng) trong 21 ngày. Các liều dùng hợp chất I và pioglitazon của nhóm D được tính lần lượt bằng $56,5 \pm 3,1$ (giá trị trung bình $\pm$ SD) mg/kg thể trọng/ngày và $14,1 \pm 0,8$ (giá trị trung bình $\pm$ SD) mg/kg thể trọng/ngày. Trong suốt 21 ngày sử dụng thức ăn dạng bột này, không có sự khác biệt đáng kể về lượng sử dụng thức ăn dạng bột trong cả 4 nhóm nêu trên. Sau 21 ngày sử dụng thức ăn dạng bột này, lấy các mẫu máu từ tĩnh mạch ổ mắt của chuột bằng ống hút mao dẫn trong điều kiện cho ăn, và mức hemoglobin được glycosyl hoá

được xác định bằng phương pháp dựa trên phổ HPLC bằng cách sử dụng thiết bị phân tích GHb TOSOH tự động HLC-723 G7 (TOSOH, Nhật Bản).

Các kết quả được thể hiện trong bảng 1. Các giá trị trong bảng này là giá trị trung bình ($n=8$) $\pm$ độ lệch chuẩn.

Bảng 1

Nhóm	Mức hemoglobin được glycosyl hoá (%)
Nhóm A (đối chứng)	$6,2 \pm 0,4$
Nhóm B (sử dụng hợp chất I)	$5,8 \pm 0,5$
Nhóm C (sử dụng pioglitazon)	$5,0 \pm 0,7$
Nhóm D (sử dụng hợp chất I + Pioglitazon)	$4,1 \pm 0,6$

Như được thể hiện trong bảng 1, việc sử dụng hợp chất I kết hợp với pioglitazon tạo ra hiệu quả làm giảm mức hemoglobin được glycosyl hoá rất tốt.

8. Hiệu quả của việc đồng sử dụng với vogliboza đối với mức glucoza trong huyết tương

Hiệu quả của việc sử dụng hợp chất I kết hợp với vogliboza được đánh giá bằng cách xác định mức glucoza trong huyết tương của chuột. Chuột đực *db/db* (BKS.Cg-*+Lepr^{db}/+Lepr^{db}*) (6 tuần tuổi, CLEA Japan (Tokyo, Nhật Bản)) được chia thành bốn nhóm (mỗi nhóm có 6 con) bao gồm các nhóm từ nhóm A đến nhóm D. Nhóm A được cho ăn tự ý thức ăn CE-2 dạng bột (CLEA Japan) trong 21 ngày. Nhóm B được cho ăn tự ý thức ăn CE-2 dạng bột (CLEA Japan) chứa muối benzoat của hợp chất I với lượng 0,03% (trọng lượng) trong 21 ngày. Liều dùng hợp chất I của nhóm B được tính bằng $72,8 \pm 1,8$ (giá trị trung bình $\pm$ độ lệch chuẩn (standard deviation: SD) mg/kg thể trọng/ngày. Nhóm C được cho ăn tự ý thức ăn CE-2 dạng bột (CLEA Japan) chứa vogliboza với lượng 0,001% (trọng lượng) trong 21 ngày. Liều dùng vogliboza của nhóm C được tính bằng $1,8 \pm 0,1$ (giá trị trung bình $\pm$ SD) mg/kg thể trọng/ngày. Nhóm D được cho ăn tự ý thức ăn CE-2 dạng bột (CLEA Japan) chứa muối benzoat của hợp chất I với lượng 0,03% (trọng lượng) kết hợp với vogliboza với lượng 0,001% (trọng lượng) trong 21 ngày. Các liều dùng hợp chất I và vogliboza của nhóm D được tính

lần lượt bằng $53,8 \pm 3,7$ (giá trị trung bình $\pm$ SD) mg/kg thể trọng/ngày và $1,8 \pm 0,1$ (giá trị trung bình $\pm$ SD) mg/kg thể trọng/ngày. Trong suốt 21 ngày sử dụng thức ăn dạng bột này, không có sự khác biệt đáng kể về lượng sử dụng thức ăn dạng bột trong cả 4 nhóm nêu trên. Sau 21 ngày sử dụng thức ăn dạng bột này, lấy các mẫu máu từ tĩnh mạch ổ mắt của chuột bằng ống hút mao dẫn trong điều kiện cho ăn, và mức glucoza trong huyết tương được xác định bằng kỹ thuật enzym bằng cách sử dụng thiết bị phân tích tự động Autoanalyzer 7080 (Hitachi, Nhật Bản).

Các kết quả được thể hiện trong bảng 2. Các giá trị trong bảng này là giá trị trung bình ($n=6$) $\pm$ độ lệch chuẩn.

Bảng 2

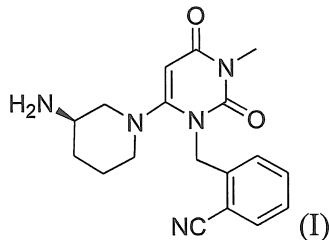
Nhóm	Mức glucoza trong huyết tương (mg/dl)
Nhóm A (đối chứng)	$398,7 \pm 10,5$
Nhóm D (sử dụng hợp chất I + vogliboza)	$153,5 \pm 18,5$

Như được thể hiện trong bảng 2, việc sử dụng hợp chất I kết hợp với vogliboza tạo ra hiệu quả làm giảm mức glucoza trong huyết tương rất tốt.

Rõ ràng là người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này có thể thực hiện các phương án và cải biến khác nhau đối với các hợp chất, dược phẩm, kit theo sáng chế mà không đi chệch khỏi phạm vi của sáng chế. Do đó, dự định rằng sáng chế bao gồm các cải biến và thay đổi của nó được đề xuất, chúng vẫn thuộc phạm vi của yêu cầu bảo hộ đính kèm và các phương án tương đương của chúng.

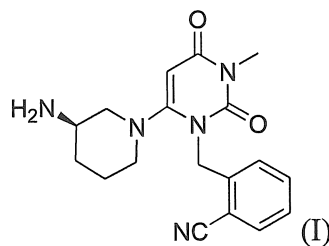
YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Dược phẩm được bào chế ở dạng đơn liều, trong đó dạng đơn liều này chứa hợp chất có công thức (I):



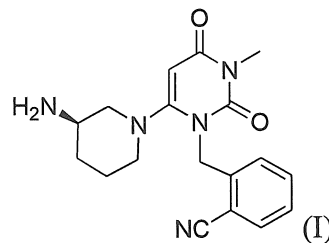
với lượng 12,5mg.

2. Dược phẩm được bào chế ở dạng đơn liều, trong đó dạng đơn liều này chứa hợp chất có công thức (I):



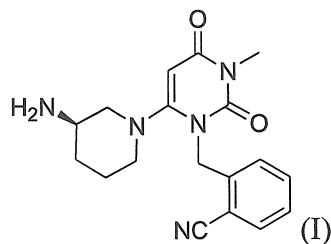
với lượng 20mg.

3. Dược phẩm được bào chế ở dạng đơn liều, trong đó dạng đơn liều này chứa hợp chất có công thức (I):



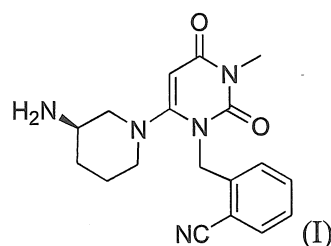
với lượng 25mg.

4. Dược phẩm được bào chế ở dạng đơn liều, trong đó dạng đơn liều này chứa hợp chất có công thức (I):



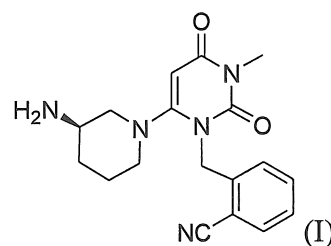
với lượng 50mg.

5. Dược phẩm được bào chế ở dạng đơn liều, trong đó dạng đơn liều này chứa hợp chất có công thức (I):



với lượng 75mg.

6. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó dạng đơn liều này còn chứa một hoặc nhiều hợp chất trị bệnh đái tháo đường không phải là hợp chất có công thức (I).
7. Dược phẩm được bào chế ở dạng đơn liều, trong đó dạng đơn liều này chứa hợp chất có công thức (I):



với lượng từ 5mg đến 250mg và một hoặc nhiều hợp chất trị bệnh đái tháo đường không phải là hợp chất có công thức (I).

8. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, trong đó dạng đơn liều này chứa một hoặc nhiều hợp chất trị bệnh đái tháo đường được chọn từ nhóm bao gồm các chất điều biến đường truyền tín hiệu insulin, các hợp chất tác động đến việc sản xuất glucoza ở gan bị rối loạn điều hòa, các chất làm gia tăng độ nhạy

insulin và các chất làm gia tăng sự tiết insulin.

9. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, trong đó dạng đơn liều này chứa một hoặc nhiều hợp chất trị bệnh đái tháo đường được chọn từ nhóm bao gồm các chất ức chế protein tyrosin phosphataza, các chất ức chế glutamin-fructoza-6-phosphat amidotransferaza, các chất ức chế glucoza-6-phosphataza, các chất ức chế fructoza-1,6-bisphosphataza, các chất ức chế glycogen phosphorylaza, các chất đối kháng thụ thể glucagon, các chất ức chế phosphoenolpyruvat carboxykinaza, các chất ức chế pyruvat dehydrogenaza kinaza, các chất ức chế alpha-glucosidaza, các chất ức chế quá trình làm rỗng dạ dày, insulin và các chất đối kháng α_2 -adrenalin.
10. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, trong đó dạng đơn liều này chứa một hoặc nhiều hợp chất trị bệnh đái tháo đường được chọn từ nhóm bao gồm các chất ức chế glycogen synthaza kinaza 3 (GSK-3), các chất chủ vận thụ thể retinoit X, các chất chủ vận thụ thể beta 3-adrenalin, các chất điều biến protein không liên kết (UCP), các hợp chất thiazolidindion trị bệnh đái tháo đường, các chất chủ vận thụ thể được hoạt hóa bằng các chất tăng sinh peroxisom (PPAR) gamma loại không glitazon, các chất chủ vận kép PPAR gamma/PPAR alpha, các hợp chất chứa vanadi trị bệnh đái tháo đường và các hợp chất biguanua.
11. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, trong đó dạng đơn liều này chứa một hoặc nhiều hợp chất trị bệnh đái tháo đường được chọn từ nhóm bao gồm:
 - (S)-((3,4-dihydro-2-(phenyl-metyl)-2H-1-benzopyran-6-yl)metyl-thiazolidin-2,4-dion,
 - 5-{[4-(3-(5-metyl-2-phenyl-4-oxazoly)-1-oxo-propyl)-phenyl]-metyl}-thiazolidin-2,4-dion,
 - 5-{[4-(1-metyl-xyclohexyl)metoxy]-phenyl]metyl}-thiazolidin-2,4-dion,
 - 5-{[4-(2-(1-indolyl)etoxi)phenyl]metyl}-thiazolidin-2,4-dion,
 - 5-{4-[2-(5-metyl-2-phenyl-4-oxazoly)-etoxi]]benzyl}-thiazolidin-2,4-dion,
 - 5-(2-naphtylsulfonyl)-thiazolidin-2,4-dion,
 - bis{4-[(2,4-dioxo-5-thiazolidinyl)-metyl]phenyl}metan,

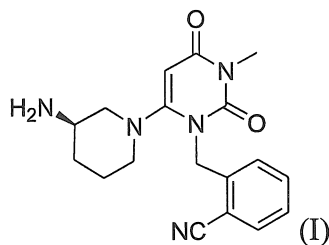
5-{4-[2-(5-metyl-2-phenyl-4-oxazolyl)-2-hydroxyetoxy]-benzyl}-thiazolidin-2,4-dion,
 5-[4-(1-phenyl-1-xyclopropancarboxylamino)-benzyl]-thiazolidin-2,4-dion,
 5-{[4-(2-(2,3-dihydroindol-1-yl)etoxy)phenylmetyl]-thiazolidin-2,4-dion,
 5-[3-(4-clo-phenyl)]-2-propynyl]-5-phenylsulfonyl)thiazolidin-2,4-dion,
 5-[3-(4-clophenyl)]-2-propynyl]-5-(4-flophenyl-sulfonyl)thiazolidin-2,4-dion,
 5-{[4-(2-(metyl-2-pyridinyl-amino)-etoxy)phenyl]metyl}-thiazolidin-2,4-dion,
 5-([2-(2-naphtyl)-benzoxazol-5-yl]-metyl)thiazolidin-2,4-dion; và
 5-(2,4-dioxothiazolidin-5-ylmetyl)-2-metoxy-N-(4-triflometyl-benzyl)benzamidit, kể cả
 các muối được dụng bất kỳ của chúng.

12. Được phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, trong đó dạng đơn liều này chứa metformin, kể cả các muối được dụng bất kỳ của nó.
13. Được phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, trong đó dạng đơn liều này chứa dẫn xuất sulphonyl ure.
14. Được phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, trong đó dạng đơn liều này chứa một hoặc nhiều hợp chất trị bệnh đái tháo đường được chọn từ nhóm bao gồm glisoxepit, glyburit, glibenclamid, axetohexamit, clopropamid, glibornurit, tolbutamid, tolazamid, glipizit, carbutamid, gliquidon, glyhexamid, phenbutamid, tolxyclamid, glimepirit và gliclazit, kể cả các muối được dụng bất kỳ của chúng.
15. Được phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, trong đó dạng đơn liều chứa một hoặc nhiều hợp chất trị bệnh đái tháo đường được chọn từ nhóm bao gồm các hormon incretin hoặc các chất tương tự của nó, các chất đối kháng thụ thể imidazolin của tế bào beta và các chất lợi tiết insulin tác dụng ngắn.
16. Được phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, trong đó dạng đơn liều này chứa insulin.
17. Được phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, trong đó dạng đơn liều này chứa một hoặc nhiều chất chủ vận thụ thể peptit-1 giống glucagon (GLP-1).
18. Được phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, trong đó dạng đơn liều

này chứa exenatit.

19. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, trong đó dạng đơn liều này chứa một hoặc nhiều hợp chất trị bệnh đái tháo đường được chọn từ nhóm bao gồm repaglinit, mitiglinit và nateglinit, kể cả các muối được dụng bất kỳ của chúng.
20. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, trong đó dạng đơn liều này chứa một hoặc nhiều chất ức chế alpha-glucosidaza.
21. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, trong đó dạng đơn liều này chứa một hoặc nhiều hợp chất trị bệnh đái tháo đường được chọn từ nhóm bao gồm acarboza, vogliboza và miglitol, kể cả các muối được dụng bất kỳ của chúng.
22. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, trong đó dạng đơn liều này chứa rosiglitazon, kể cả các muối được dụng bất kỳ của nó.
23. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, trong đó dạng đơn liều này chứa pioglitazon, kể cả các muối được dụng bất kỳ của nó.
24. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, trong đó dạng đơn liều này chứa metformin và pioglitazon, kể cả các muối được dụng bất kỳ của chúng.
25. Dược phẩm theo điểm 23 hoặc 24, trong đó hợp chất pioglitazon bao gồm pioglitazon HCl.
26. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 25, trong đó dạng đơn liều này thích hợp để dùng qua đường miệng.
27. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 25, trong đó dạng đơn liều này là dược phẩm dạng rắn thích hợp để dùng qua đường miệng.
28. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 25, trong đó dạng đơn liều này là viên nén hoặc viên nang thích hợp để dùng qua đường miệng.
29. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 25, trong đó dạng đơn liều này chứa chế phẩm giải phóng kéo dài thích hợp để dùng qua đường miệng.
30. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 29, trong đó hợp chất có công thức (I) có mặt trong dược phẩm này dưới dạng bazơ tự do.

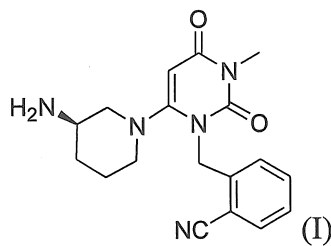
31. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 29, trong đó hợp chất có công thức (I) có mặt trong dược phẩm này ở dạng muối dược dụng.
32. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 29, trong đó hợp chất có công thức (I) có mặt trong dược phẩm này ở dạng muối benzoat.
33. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 29, trong đó hợp chất có công thức (I) có mặt trong dược phẩm này ở dạng muối toluensulfonat.
34. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 29, trong đó hợp chất có công thức (I) có mặt trong dược phẩm này ở dạng muối của axit clohydric.
35. Dược phẩm được bào chế ở dạng đơn liều, trong đó dạng đơn liều này chứa hợp chất có công thức (I):



với lượng từ 5mg đến 250mg, và trong đó hợp chất có công thức (I) này có mặt trong dược phẩm này ở dạng muối benzoat

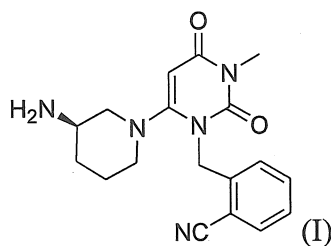
ngoại trừ các dược phẩm sau:

- (a) dược phẩm được bào chế để sử dụng qua đường miệng bao gồm hợp chất công thức (I) với lượng từ 10 đến 100mg, axit xitric monohydrat với lượng 105mg, natri hydroxit với lượng 18mg, chất tạo hương vị và nước với lượng cho đủ 100ml; và
- (b) dược phẩm được bào chế để sử dụng qua đường trong tĩnh mạch bao gồm hợp chất có công thức (I) với lượng từ 5 đến 10mg, axit xitric monohydrat với lượng 1,05mg, natri hydroxit với lượng 0,18mg, dextroza monohydrat với lượng đủ để tạo ra dược phẩm đẳng trương, và nước với lượng cho đủ 1ml.
36. Dược phẩm được bào chế ở dạng đơn liều, trong đó dạng đơn liều này chứa hợp chất có công thức (I):



với lượng từ 5mg đến 250mg, và trong đó hợp chất có công thức (I) có mặt trong dược phẩm này ở dạng muối toluensulfonat.

37. Dược phẩm được bào chế ở dạng đơn liều, trong đó dạng đơn liều này chứa hợp chất có công thức (I):



với lượng từ 5mg đến 250mg, và trong đó hợp chất có công thức (I) có mặt trong dược phẩm này ở dạng muối của axit clohydric.

38. Kit chứa:

 nhiều liều dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 34, 36 hoặc 37; và

 hướng dẫn bao gồm một hoặc nhiều dạng thông tin được chọn từ nhóm bao gồm chỉ định tình trạng bệnh mà dược phẩm cần được sử dụng, thông tin về bảo quản dược phẩm, thông tin về định liều và hướng dẫn cách sử dụng dược phẩm này.

39. Vật phẩm chứa:

 nhiều liều dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 34, 36 hoặc 37; và

 vật liệu bao gói.

40. Vật phẩm theo điểm 39, trong đó vật liệu bao gói bao gồm đồ chứa để đựng nhiều liều dược phẩm.

41. Vật phẩm theo điểm 40, trong đó đồ chứa chứa nhãn chỉ ra một hoặc nhiều thông tin trong nhóm gồm tình trạng bệnh mà hợp chất cần được sử dụng, thông tin về bảo quản, thông tin về liều và/hoặc hướng dẫn cách sử dụng dược phẩm này.

FIG.1

*Phân tích mức glucoza trong huyết tương
sau khi ăn sáng 4 giờ (từ ngày 1 đến ngày 14)*

Thời điểm	Giả dược (N = 11)	25mg (N = 15)	100mg (N = 14)	400mg (N = 16)	Tất cả các hoạt chất (N = 45)
Ngày 7					
n	11	15	14	15	44
Giá trị trung bình (SD)	230,7 (68,57)	235,7 (83,67)	210,6 (52,07)	254,3 (69,57)	234,1 (70,70)
Giá trị nhỏ nhất, lớn nhất	133,6 357,5	137,2, 371,6	138,6, 301,5	157,5, 385,7	137,2 385,7
Ngày 14 Thực tế					
n	11	15	14	13	42
Giá trị trung bình (SD)	238,9 (81,95)	203,2 (82,61)	173,5 (44,32)	198,6, (58,30)	191,8 (64,22)
Giá trị nhỏ nhất, lớn nhất	149,7, 351,5	100,6 368,6	115,5, 251,7	131,8, 340,7	100,6, 368,6
Ngày 14 Mức độ thay đổi so với giá trị gốc					
n	11	15	14	13	42
Giá trị trung bình (SD)	8,2 (49,20)	-32,5 (22,26)	-37,2 (36,55)	-65,6 (41,85)	-44,3 (36,30)
Giá trị nhỏ nhất, lớn nhất	-65,0, 83,6	-72,7, 11,2	-120,3, 19,5	-172,7, -12,3	-172,7, 19,5
Sự khác biệt về mức độ thay đổi so với giá trị gốc so với giả dược					
LS Mean (SE)	-	-39,9 (14,42)	-48,6 (14,71)	-68,3 (15,08)	-52,3 (12,31)
Giá trị P^1	-	0,008	0,002	<0,001	
Giá trị P^2					<0,001

Ghi chú: đơn vị tính là mg/dl

LS Mean = giá trị trung bình bình phương nhỏ nhất thu được từ mô hình phân tích hiệp biến (ANCOVA) với giá trị ngày 1 làm hiệp biến. Mô hình này bao gồm hiệu quả của việc điều trị, hiệp biến gốc và tương tác giữa hiệp biến gốc và việc điều trị.

¹ Giá trị P thu được từ mô hình ANCOVA, liều có hoạt tính được so sánh với giả dược, không có sự điều chỉnh so sánh nhiều.

² Giá trị P thu được từ mô hình ANCOVA, tất cả các hoạt chất được so sánh với giả dược

FIG.2

Phân tích mức Hemoglobin được glycosyl hoá (HbA_{1c})

Thời điểm	Giả dược (N = 11)	25mg (N = 15)	100mg (N = 14)	400mg (N = 16)	Tất cả các hoạt chất (N = 45)
Ngày 7					
n	11	15	14	15	44
Giá trị trung bình (SD)	7,74 (0,692)	7,87 (1,750)	7,65 (1,208)	8,01 (1,398)	7,85 (1,448)
Giá trị nhỏ nhất, lớn nhất	6,6, 8,7	6,3, 11,1	6,5, 10,0	6,7, 10,9	6,3, 11,1
Ngày 15 Thực tế					
n	11	14	14	13	41
Giá trị trung bình (SD)	7,79 (0,991)	7,76 (1,728)	7,25 (1,145)	7,82 (1,438)	7,60 (1,444)
Giá trị nhỏ nhất, lớn nhất	5,9, 9,1	6,1, 11,1	5,6, 9,8	6,5, 10,9	5,6, 11,1
Ngày 15 Mức độ thay đổi so với giá trị gốc					
n	11	14	14	13	41
Giá trị trung bình (SD)	0,05 (0,364)	-0,22 (0,316)	-0,40 (0,302)	-0,28 (0,292)	-0,30 (0,306)
Giá trị nhỏ nhất, lớn nhất	-0,8, 0,4	-1,0, 0,4	-1,0, 0,0	-0,8, 0,1	-1,0, 0,4
Sự khác biệt về mức độ thay đổi so với giá trị gốc so với giả dược					
LS Mean (SE)	-	-0,27 (0,129)	-0,45 (0,128)	-0,32 (0,131)	-0,35 (0,108)
Giá trị P^1	-	0,044	<0,001	0,018	
Giá trị P^2					0,002

Ghi chú: đơn vị tính là tỷ lệ %

LS Mean = giá trị trung bình bình phương nhỏ nhất thu được từ mô hình ANCOVA với giá trị ngày 7 làm hiệp biến. Mô hình này bao gồm hiệu quả của việc điều trị, hiệp biến gốc và tương tác giữa hiệp biến gốc và việc điều trị.

¹ Giá trị P thu được từ mô hình ANCOVA, liệu có hoạt tính được so sánh với giả dược, không có sự điều chỉnh so sánh nhiều.

² Giá trị P thu được từ mô hình ANCOVA, tất cả các hoạt chất được so sánh với giả dược

FIG.3

Phân tích mức Fructosamin khi đói

Thời điểm	Giả dược (N = 11)	25mg (N = 15)	100mg (N = 14)	400mg (N = 16)	Tất cả các hoạt chất (N = 45)
Ngày 7					
n	11	15	14	15	44
Giá trị trung bình (SD)	313,8 (49,47)	300,1 (73,58)	289,6 (47,37)	324,9 (73,90)	305,2 (66,66)
Giá trị nhỏ nhất, lớn nhất	247, 392	207, 420	212, 360	225, 463	207, 463
Ngày 15 Thực tế					
n	11	14	14	13	41
Giá trị trung bình (SD)	328,8 (68,27)	310,7 (76,04)	263,9 (42,05)	312,6 (68,13)	295,3 (66,12)
Giá trị nhỏ nhất, lớn nhất	239, 459	208, 443	165, 351	233, 481	165, 481
Ngày 15 Mức độ thay đổi so với giá trị gốc					
n	11	14	14	13	41
Giá trị trung bình (SD)	15,0 (22,78)	6,3 (39,42)	-25,6 (28,35)	-19,9 (26,38)	-12,9 (34,29)
Giá trị nhỏ nhất, lớn nhất	-10, 67	-76, 79	-83, 9	-74, 18	-83, 79
Sự khác biệt về mức độ thay đổi so với giá trị gốc so với giả dược					
LS Mean (SE)	-	-9,6 (12,15)	-42,9 (12,24)	-33,2 (12,40)	-28,6 (10,23)
Giá trị P^1	-	0,433	0,001	0,010	
Giá trị P^2					0,008

Ghi chú: đơn vị tính là $\mu\text{mol/lit}$

LS Mean = giá trị trung bình bình phương nhỏ nhất thu được từ mô hình ANCOVA với giá trị ngày 7 làm hiệp biến. Mô hình này bao gồm hiệu quả của việc điều trị, hiệp biến gốc và tương tác giữa hiệp biến gốc và việc điều trị.

¹ Giá trị P thu được từ mô hình ANCOVA, liệu có hoạt tính được so sánh với giả dược, không có sự điều chỉnh so sánh nhiều.

² Giá trị P thu được từ mô hình ANCOVA, tất cả các hoạt chất được so sánh với giả dược

FIG.4

Tác dụng ức chế DPP- IV sau khi chỉ sử dụng hợp chất I hàng ngày qua đường miệng trong 14 ngày đối với nhóm bệnh nhân vừa được chẩn đoán là mắc bệnh đái tháo đường typ II

