



(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



1-0029124

(51)⁷ A61K 45/06; A61K 31/7034; A61P 3/10; (13) B
A61P 3/04; A61K 31/155

(21) 1-2012-00247

(22) 07/07/2010

(86) PCT/US2010/041136 07/07/2010

(87) WO/2011/005811 13/01/2011

(30) 61/223,881 08/07/2009 US; 12/830,479 06/07/2010 US

(45) 25/08/2021 401

(43) 25/05/2012 290A

(73) JANSSEN PHARMACEUTICA NV (BE)

Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse, BE

(72) LIANG, Yin (US); WU, Lisa, E. (US); WOLDU, Abraham, B. (US); RYAN, John (US).

(74) Công ty Cổ phần Sở hữu công nghiệp INVESTIP (INVESTIP)

(54) DƯỢC PHẨM VÀ SẢN PHẨM ĐỂ ĐIỀU TRỊ BỆNH ĐÁI THÁO ĐƯỜNG

(57) Sáng chế đề xuất dược phẩm dùng để điều trị và phòng ngừa các rối loạn liên quan đến glucoza như bệnh đái tháo đường typ 2 và hội chứng X.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề xuất được phẩm dùng để điều trị và phòng ngừa các rối loạn liên quan đến glucoza như bệnh đái tháo đường typ 2 và hội chứng X.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Đái tháo đường là thuật ngữ y học chỉ sự có mặt của glucoza trong máu cao. Người mắc bệnh đái tháo đường thì hoặc không sản xuất insulin, sản xuất quá ít insulin hoặc không đáp ứng với insulin, gây ra tình trạng tích tụ glucoza trong máu. Dạng phổ biến nhất của bệnh đái tháo đường là bệnh đái tháo đường typ 2, từng được gọi là bệnh đái tháo đường khởi phát ở người lớn hoặc bệnh đái tháo đường không phụ thuộc insulin (NIDDM), dạng bệnh này có thể chiếm >90% bệnh đái tháo đường ở người trưởng thành. Tuy nhiên, khi mà dân số trẻ hơn ngày càng trở nên thừa cân hoặc béo phì, thì bệnh đái tháo đường typ 2 đang trở nên phổ biến hơn ở trẻ vị thành niên và trẻ em. Bệnh đái tháo đường cũng có thể là bệnh đái tháo đường ở thời kỳ thai nghén, bệnh đái tháo đường typ 1 hoặc bệnh đái tháo đường tự miễn, từng được gọi là bệnh đái tháo đường khởi phát ở thiếu niên và bệnh đái tháo đường typ 1 1/2, còn được gọi là bệnh đái tháo đường tự miễn tiềm tàng ở người lớn hay LADA. Bệnh đái tháo đường có thể xảy ra do thói quen ăn uống thiếu chất hoặc thiếu hoạt động thể chất (ví dụ, lối sống ít vận động), các đột biến gen, tổn thương tụy, thuốc (ví dụ, các liệu pháp AIDS) hoặc phơi nhiễm hóa chất (ví dụ, steroid) hoặc bệnh (ví dụ, xơ nang, hội chứng Down, hội chứng Cushing). Hai typ hiếm gặp của các khiếm khuyết di truyền dẫn đến bệnh đái tháo đường được gọi là bệnh đái tháo đường đầy đủ khởi phát ở tuổi thiếu niên (MODY) và bệnh đái tháo đường không điển hình (ADM).

Bệnh đái tháo đường typ 2 (bệnh đái tháo đường không phụ thuộc insulin hoặc NIDDM) là rối loạn chuyển hóa liên quan đến tình trạng rối loạn điều tiết quá trình chuyển hóa glucoza và tình trạng kháng insulin, và các biến chứng lâu dài liên quan đến mắt, thận, dây thần kinh và mạch máu. Bệnh đái tháo đường typ 2 thường phát triển ở tuổi trưởng thành (tuổi trung niên hoặc muộn hơn) và được mô tả là tình trạng cơ thể không sản xuất được đủ insulin (tiết insulin bất thường) hoặc tình trạng cơ thể không sử dụng được insulin một cách hữu hiệu (tình trạng kháng tác dụng của insulin nơi các cơ quan và

mô đích). Cụ thể hơn, các bệnh nhân mắc bệnh đái tháo đường typ 2 có sự thiếu hụt insulin tương đối. Đó là, nơi những bệnh nhân này, các mức insulin huyết tương là từ bình thường đến cao theo thuật ngữ tuyệt đối, mặc dầu chúng thấp hơn dự đoán về mức của glucoza huyết tương có mặt.

Bệnh đái tháo đường typ 2 được đặc trưng bởi các dấu hiệu lâm sàng hoặc triệu chứng dưới đây: nồng độ glucoza huyết tương cao trường diễn hoặc glucoza-huyết cao; chứng tiểu nhiều; chứng uống nhiều và/hoặc chứng ăn nhiều; các biến chứng mạch máu nhỏ mãn tính như bệnh võng mạc, bệnh thận và bệnh thần kinh; và các biến chứng mạch máu lớn như lipit-huyết cao và huyết áp cao mà có thể dẫn đến mù lòa, bệnh thận giai đoạn cuối, cắt cụt chi và nhồi máu cơ tim.

Hội chứng X, còn được gọi là Hội chứng kháng insulin (Insulin Resistance Syndrome-IRS), Hội chứng chuyển hóa, hoặc Hội chứng chuyển hóa X, là rối loạn gây ra yếu tố nguy cơ cho việc phát triển bệnh đái tháo đường typ 2 và bệnh tim mạch bao gồm cả tình trạng không dung nạp glucoza, tình trạng tăng insulin-huyết và tình trạng kháng insulin, tình trạng tăng triglixerit-huyết, huyết áp cao và béo phì.

Quá trình chẩn đoán bệnh đái tháo đường typ 2 bao gồm việc đánh giá các triệu chứng và đo glucoza trong nước tiểu và máu. Việc xác định mức glucoza trong máu là cần thiết để có được một sự chẩn đoán chính xác. Cụ thể hơn, việc xác định mức glucoza trong máu lúc đói là phương pháp tiêu chuẩn được sử dụng. Tuy nhiên, xét nghiệm dung nạp glucoza qua đường miệng (OGTT) được xem là nhạy cảm hơn mức glucoza trong máu lúc đói. Bệnh đái tháo đường typ 2 là gắn liền với tình trạng suy giảm dung nạp glucoza qua đường miệng (OGT). Vì vậy, OGTT có thể giúp ích trong việc chẩn đoán bệnh đái tháo đường typ 2, mặc dầu thường không cần thiết cho việc chẩn đoán bệnh đái tháo đường (Emancipator K, Am J Clin Pathol 1999 Nov; 112(5):665-74; Type 2 Diabetes Mellitus, Decision Resources Inc., March 2000). OGTT cho phép ước đoán chức năng tiết tế bào beta tụy và tính nhạy cảm insulin, điều này giúp ích trong việc chẩn đoán bệnh đái tháo đường typ 2 và đánh giá mức độ trầm trọng hoặc sự tiến triển của bệnh (ví dụ, Caumo A, Bergman RN, Cobelli C, J Clin Endocrinol Metab 2000, 85(11): 4396-402). Cụ thể hơn, OGTT là cực kỳ hữu ích trong việc thiết lập mức độ của glucoza-huyết cao nơi các bệnh nhân có nhiều mức glucoza trong máu lúc đói giáp biên mà đã không

được chẩn đoán là đái tháo đường. Ngoài ra, OGTT là hữu ích trong việc xét nghiệm các bệnh nhân có các triệu chứng của bệnh đái tháo đường typ 2 khi sự chẩn đoán có thể có về hiện tượng chuyển hóa carbohydrat bất thường phải được khẳng định rõ ràng hoặc bị bác bỏ.

Vì vậy, tình trạng suy giảm dung nạp glucoza được chẩn đoán nơi các cá thể có mức glucoza trong máu lúc đói thấp hơn mức cần thiết cho việc chẩn đoán bệnh đái tháo đường typ 2, nhưng có tình trạng đáp ứng glucoza huyết tương trong suốt OGTT là từ bình thường đến đái tháo đường. Tình trạng suy giảm dung nạp glucoza được xem là tình trạng tiền đái tháo đường, và tình trạng suy giảm dung nạp glucoza (như được xác định bằng OGTT) là yếu tố tiên lượng vững chắc về sự phát triển bệnh đái tháo đường typ 2 (Haffner SM, *Diabet Med* 1997 Aug; 14 Suppl 3:S12-8).

Bệnh đái tháo đường typ 2 là bệnh tiến triển gắn liền với sự giảm sút của chức năng tụy và/hoặc các quá trình liên quan đến insulin khác, nặng thêm do mức glucoza huyết tương tăng. Vì vậy, bệnh đái tháo đường typ 2 thường có giai đoạn tiền đái tháo đường kéo dài và các cơ chế sinh lý bệnh học khác nhau có thể dẫn đến glucoza-huyết cao bệnh lý và tình trạng suy giảm dung nạp glucoza, ví dụ, những bất thường về tính hiệu quả và khả năng sử dụng glucoza, tác dụng của insulin và/hoặc sản xuất insulin trong tình trạng tiền đái tháo đường (Goldberg RB, *Med Clin North Am* 1998 Jul; 82(4):805-21).

Tình trạng tiền đái tháo đường gắn liền với tình trạng không dung nạp glucoza cũng có thể gắn liền với bản chất béo phì bụng, tình trạng kháng insulin, lipit-huyết cao, và huyết áp cao, đó là, hội chứng X (Groop L, Forsblom C, Lehtovirta M, *Am J Hypertens* 1997 Sep;10(9 Pt 2):172S-180S; Haffner SM, *J Diabetes Complications* 1997 Mar-Apr;11(2):69-76; Beck-Nielsen H, Henriksen JE, Alford F, Hother-Nielsen O, *Diabet Med* 1996 Sep;13(9 Suppl 6):S78-84).

Vì vậy, hiện tượng chuyển hóa carbohydrat khiếm khuyết là then chốt đối với sinh bệnh học của bệnh đái tháo đường typ 2 và tình trạng suy giảm dung nạp glucoza (Dinneen SF, *Diabet Med* 1997 Aug; 14 Suppl 3:S19-24). Thực tế, sự liên tục từ tình trạng suy giảm dung nạp glucoza và giảm glucoza lúc đói đến bệnh đái tháo đường typ 2 rõ ràng tồn tại (Ramlo-Halsted BA, Edelman SV, *Prim Care* 1999 Dec; 26(4):771-89).

Sự can thiệp sớm nơi cá thể có nguy cơ phát triển bệnh đái tháo đường typ 2, tập trung vào việc làm giảm mức glucoza-huyết cao bệnh lý hoặc tình trạng suy giảm dung nạp glucoza có thể ngăn chặn hoặc làm trì hoãn sự tiến triển thành bệnh đái tháo đường typ 2 và các biến chứng đi kèm và/hoặc hội chứng X. Do đó, bằng cách điều trị một cách hữu hiệu tình trạng suy giảm dung nạp glucoza qua đường miệng và/hoặc mức glucoza trong máu cao, ta có thể ngăn ngừa hoặc ức chế sự tiến triển của rối loạn thành bệnh đái tháo đường typ 2 hoặc hội chứng X.

Phương pháp điều trị tiêu biểu đối với các rối loạn glucoza trong đó có bệnh đái tháo đường typ 2 và hội chứng X tập trung vào việc duy trì mức glucoza trong máu cho càng gần mức bình thường càng tốt và bao gồm chế độ ăn và thể dục, và khi cần thiết, thì điều trị bằng các chất chống đái tháo đường, insulin hoặc dạng kết hợp của chúng. Bệnh đái tháo đường typ 2 mà không thể kiểm soát được bằng sự quản lý chế độ ăn thì được điều trị bằng các chất chống đái tháo đường dùng qua đường miệng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các sulfonylure (ví dụ, không chỉ giới hạn ở, thế hệ thứ nhất: clopropamit, tolazamit, tolbutamit; thế hệ thứ hai: glyburit, glipizit; và thế hệ thứ ba: glimepirit), các biguanit (ví dụ, metformin), các thiazolidinedion (ví dụ, rosiglitazon, pioglitazon, troglitazon), các chất ức chế alpha-glucosidaza (ví dụ, acarboza, miglitol), các meglitinid (ví dụ, repaglinid), các hợp chất làm nhạy với insulin khác, và/hoặc các chất chống béo phì khác (ví dụ, orlistat hoặc sibutramin). Đối với hội chứng X, các chất chống đái tháo đường còn được kết hợp với các chất hoạt tính được lý dùng cho việc điều trị các bệnh kết hợp đồng phát (ví dụ, các chất chống huyết áp cao dùng cho bệnh huyết áp cao, các chất làm giảm lipid-huyết dùng cho bệnh lipid-huyết cao).

Các liệu pháp hàng đầu thường bao gồm metformin và sulfonylure cũng như thiazolidinedion. Đơn liệu pháp metformin là lựa chọn hàng đầu, cụ thể là điều trị bệnh nhân đái tháo đường typ 2 đồng thời bị béo phì và/hoặc rối loạn lipid-huyết. Thông thường theo sau tình trạng thiếu sự đáp ứng thích hợp đối với metformin là sự điều trị bằng metformin kết hợp với sulfonylure, thiazolidinedion, hoặc insulin. Đơn liệu pháp sulfonylure (bao gồm tất cả các thế hệ thuốc) cũng là một lựa chọn hàng đầu thông dụng. Một lựa chọn liệu pháp hàng đầu khác có thể là các thiazolidinedion. Các bệnh nhân mà không đáp ứng một cách thích hợp đối với đơn liệu pháp chống đái tháo đường dùng qua

đường miệng, thì được cho dùng các dạng kết hợp của những chất này. Khi sự kiểm soát glucoza-huyết không thể duy trì được bằng chỉ các chất chống đái tháo đường dùng qua đường miệng mà thôi, thì liệu pháp insulin được sử dụng hoặc ở dạng đơn liệu pháp, hoặc kết hợp với các chất chống đái tháo đường dùng qua đường miệng. Những phương pháp tương tự này, tùy ý kết hợp với các phương pháp phụ thêm (ví dụ, chống huyết áp cao) có thể được sử dụng cho việc điều trị hội chứng X.

Các chất chống đái tháo đường bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở:

(a) Sulfonylure, chất này làm tăng mức sản xuất insulin bằng cách kích thích các tế bào beta tụy, và do đó, đóng vai trò là chất lợi tiết insulin. Cơ chế chính yếu của tác động của các sulfonylure là đóng các kênh kali nhạy cảm với ATP trong màng huyết tương tế bào beta, khởi đầu chuỗi các sự biến mà đem lại kết cục là sự giải phóng insulin. Các ví dụ thích hợp về các sulfonylure bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở clopropamit, tolazamit, tolbutamit, glyburit, glipizit, glimepirit và các chất tương tự.

(b) Các meglitininit, nhóm khác của các chất lợi tiết insulin, mà có cơ chế tác động khác biệt với cơ chế của sulfonylure. Các ví dụ thích hợp về các meglitininit bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở repaglininit.

(c) Các chất có tác dụng cải biến tình trạng tiết insulin như peptit-1 tương tự glucagon (GLP-1) và các chất bắt chước của nó, peptit kích thích insulin phụ thuộc glucoza (GIP) và các chất bắt chước của nó, Exendin và các chất bắt chước của nó, và các chất ức chế Dipeptyl Proteaza (Dipeptyl Protease Inhibitors-DPPIV).

(d) Các biguanit có tác dụng làm giảm mức sản xuất glucoza ở gan và làm tăng mức hấp thu glucoza. Các ví dụ thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở metformin.

(e) Thiazolidinedion, các thuốc làm nhạy với insulin có tác dụng làm giảm tình trạng kháng insulin ngoại vi bằng cách nâng cao các tác dụng của insulin ở các cơ quan và mô đích. Những thuốc này liên kết và hoạt hóa thụ thể nhân, thụ thể được hoạt hóa bằng chất tăng sinh peroxisom-gamma (PPAR-gamma) có tác dụng làm tăng mức phiên mã của các gen có tính đáp ứng với insulin cụ thể. Các ví dụ thích hợp về các chất chủ vận PPAR-gamma là các thiazolidinedion bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở rosiglitazon, pioglitazon, troglitazon, isaglitazon (được gọi là MCC-555), 2-[2-[(2R)-4-hexyl-3,4-

dihydro-3-oxo-2*H*-1,4-benzoxazin-2-yl]etoxy]-benzen axit axetic và các chất tương tự. Ngoài ra, nhóm không thiazolidinedion cũng đóng vai trò là các thuốc làm nhạy với insulin, và bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở GW2570 và các chất tương tự.

(f) Các chất điều biến thụ thể retinoit X (Retinoid-X receptor-RXR), đồng thời là các thuốc làm nhạy với insulin, những chất này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở targretin, axit 9-cis-retinoic và các chất tương tự.

(g) Các chất làm nhạy với insulin khác bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở INS-1, chất ức chế PTP-1B, chất ức chế GSK3, chất ức chế glycogen phosphorylaza a, chất ức chế fructoza-1,6-bisphosphataza và các chất tương tự.

(h) các chất ức chế alpha-glucosidaza mà có tác dụng ức chế alpha-glucosidaza. Alpha-glucosidaza chuyển hóa fructoza thành glucoza, vì thế mà, những chất ức chế này làm trì hoãn quá trình tiêu hóa carbohydrat. Kế tiếp, carbohydrat chưa được tiêu hóa được phân hủy trong ruột, nhờ đó làm giảm mức đỉnh glucoza ngay sau bữa ăn. Các ví dụ thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, acarboza và miglitol.

(i) Các insulin, bao gồm insulin thường hoặc insulin tác dụng ngắn hạn, tác dụng trung bình và tác dụng dài hạn, insulin được hít vào và các chất tương tự insulin như các phân tử insulin có những khác biệt nhỏ trong trình tự axit amin tự nhiên. Những insulin được cải biến này có thể có thời gian bắt đầu tác dụng nhanh hơn và/hoặc khoảng thời gian tác dụng ngắn hơn.

(j) Các chất bất chước phân tử nhỏ của insulin, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, L-783281, TE-17411 và các chất tương tự.

(k) Các chất ức chế chất đồng vận chuyển Na-glucoza mà có tác dụng ức chế quá trình tái hấp thu glucoza ở thận như T-1095, T-1095A, phlorizin và các chất tương tự.

(l) Các chất chủ vận amylin mà bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở pramlintit và các chất tương tự.

(k) Các chất đối kháng glucagon như AY-279955 và các chất tương tự.

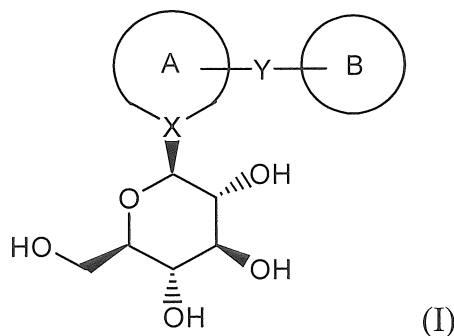
Ngoài các chất chống đái tháo đường ra, các liệu pháp có thể bao gồm điều trị hỗ trợ bằng các chất chống béo phì như orlistat, chất ức chế lipaza tuyến tụy, chất này có tác dụng ngăn ngừa sự phân hủy và sự hấp thụ chất béo; hoặc sibutramin, một chất ức chế sự thèm ăn và chất ức chế quá trình tái hấp thu serotonin, norepinephrin và dopamin trong

não. Các chất chống béo phì hỗ trợ tiềm năng khác bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các chất ức chế sự thèm ăn tác dụng thông qua các cơ chế gây tiết adrenalin như benzphetamin, phenmetrazin, phentermin, diethylpropion, mazindol, sibutramin, phenylpropanolamin hoặc, ephedrin; các chất ức chế sự thèm ăn tác dụng thông qua các cơ chế gây tiết serotonin như quipazin, fluoxetin, sertralin, fenfluramin, hoặc dexfenfluramin; các chất ức chế sự thèm ăn tác dụng thông qua các cơ chế dopamin, ví dụ, apomorphin; các chất ức chế sự thèm ăn tác dụng thông qua các cơ chế gây tiết histamin (ví dụ, chất bắt chước histamin, chất điều biến thụ thể H3); các chất tăng cường sự tiêu thụ năng lượng như chất chủ vận gây tiết adrenalin beta-3 và các chất kích thích của chức năng protein không bắt cặp; leptin và các chất bắt chước leptin; các chất đối kháng neuropeptit Y; các chất điều biến thụ thể melanocortin-1, 3 và 4; các chất chủ vận cholecystokinin; các chất bắt chước peptit-1 tương tự glucagon (GLP-1) và các chất tương tự (ví dụ, Exendin); và các rogen (ví dụ, dehydroepiandrosteron và các dẫn xuất như etiocholandion), testosterone, các steroid đồng hóa (ví dụ, oxandrolon), và các hormon steroid; các chất đối kháng thụ thể galanin; các chất xytokin như yếu tố dinh dưỡng thần kinh ở thể mi; các chất ức chế amylaza; các chất chủ vận enterostatin/các chất bắt chước; các chất đối kháng orexin/hypocretin; các chất đối kháng urocortin; các chất chủ vận bombesin; các chất điều biến của protein kinaza A; các chất bắt chước yếu tố giải phóng corticotropin; các chất bắt chước phiên mã được điều tiết bởi amphetamin và được điều tiết bởi cocain; các chất bắt chước peptit liên quan đến gen canxitonin; và các chất ức chế axit béo syntaza.

Vẫn còn có nhu cầu tạo ra một phương pháp điều trị hữu hiệu dành cho các rối loạn liên quan đến glucoza như mức glucoza cao, bệnh đái tháo đường typ 2, hội chứng X và các tình trạng tương tự. Đồng thời, cũng còn có nhu cầu tạo ra một phương pháp điều trị hữu hiệu dành cho các rối loạn liên quan đến glucoza mà cũng có tác dụng làm chậm hoặc ngăn ngừa sự tiến triển và/hoặc sự phát triển của bệnh đái tháo đường typ 2.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề xuất được phẩm dùng cho việc điều trị và phòng ngừa các rối loạn liên quan đến glucoza, được phẩm đã nêu bao gồm lượng hữu hiệu điều trị của (a) metformin hoặc một muối được dụng của nó và (b) hợp chất có công thức (I)



trong đó vòng A và vòng B là một trong các loại sau:

(1) Vòng A là nhân đơn vòng dị vòng không no được tùy ý thế, và vòng B là nhân đơn vòng dị vòng không no được tùy ý thế, nhân hai vòng dị vòng ngưng tụ không no được tùy ý thế, hoặc vòng benzen được tùy ý thế; hoặc

(2) Vòng A là vòng benzen được tùy ý thế, và vòng B là nhân đơn vòng dị vòng không no được tùy ý thế, hoặc nhân hai vòng dị vòng ngưng tụ không no được tùy ý thế trong đó Y được liên kết vào nhân dị vòng của nhân hai vòng dị vòng ngưng tụ; hoặc

(3) Vòng A là nhân hai vòng dị vòng ngưng tụ không no được tùy ý thế, trong đó gốc đường X-(đường) và gốc -Y-(vòng B) đều ở trên cùng một nhân dị vòng của nhân hai vòng dị vòng ngưng tụ, và vòng B là nhân đơn vòng dị vòng không no được tùy ý thế, nhân hai vòng dị vòng ngưng tụ không no được tùy ý thế, hoặc vòng benzen được tùy ý thế;

X là nguyên tử carbon hoặc nguyên tử nitơ; và

Y là $-(CH_2)_n-$ (trong đó n là 1 hoặc 2);

hoặc một muối dược dụng của nó, hoặc một tiền dược chất của nó.

Sáng chế còn đề xuất dược phẩm dùng cho việc điều trị và phòng ngừa các rối loạn liên quan đến glucoza, dược phẩm đã nêu bao gồm lượng hữu hiệu điều trị của (a) glyburit và (b) hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của nó.

Sáng chế còn đề xuất (a) hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của nó kết hợp với (b) metformin hoặc một muối dược dụng của nó để sử dụng trong điều trị và phòng ngừa các rối loạn liên quan đến glucoza

Sáng chế còn đề xuất (a) hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của nó kết hợp với (b) metformin hoặc một muối dược dụng của nó và (c) sulfonylure (tốt hơn,

nếu là glyburit) hoặc muối được dụng của nó để sử dụng trong điều trị và phòng ngừa các rối loạn liên quan đến glucoza.

Sáng chế còn đề xuất được phẩm dùng cho việc điều trị và phòng ngừa các rối loạn liên quan đến glucoza, được phẩm đã nêu bao gồm lượng hữu hiệu điều trị của (a) metformin hoặc một muối được dụng của nó và (b) hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó và (c) sulfonyle (tốt hơn, nếu là glyburit) hoặc muối được dụng của nó.

Sáng chế còn đề xuất được phẩm chứa (a) metformin hoặc một muối được dụng của nó, (b) hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó và (c) tá được dụng. Một ví dụ minh họa của sáng chế là được phẩm được sản xuất bằng cách trộn hỗn hợp bao gồm (a) metformin hoặc một muối được dụng của nó, (b) hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó và (c) tá được dụng. Minh họa sáng chế là quy trình sản xuất được phẩm bao gồm việc trộn hỗn hợp bao gồm (a) metformin hoặc một muối được dụng của nó, (b) hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó và (c) tá được dụng.

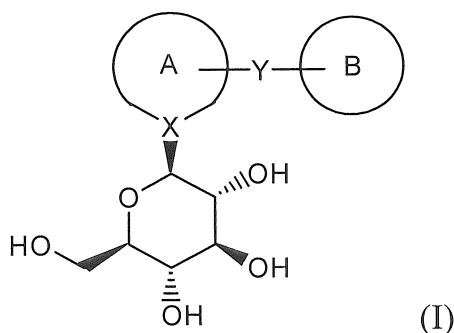
Sáng chế còn đề xuất được phẩm chứa (a) sulfonyle (tốt hơn, nếu là glyburit) hoặc một muối được dụng của nó, (b) hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó và (c) tá được dụng. Một ví dụ minh họa của sáng chế là được phẩm được sản xuất bằng cách trộn hỗn hợp bao gồm (a) sulfonyle (tốt hơn, nếu là glyburit) hoặc một muối được dụng của nó, (b) hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó và (c) tá được dụng. Minh họa sáng chế là quy trình sản xuất được phẩm bao gồm việc trộn hỗn hợp bao gồm (a) sulfonyle (tốt hơn, nếu là glyburit) hoặc một muối được dụng của nó, (b) hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó và (c) tá được dụng.

Sáng chế còn đề xuất được phẩm chứa (a) metformin hoặc một muối được dụng của nó, (b) hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó, (c) sulfonyle hoặc muối được dụng của nó, và (d) tá được dụng. Một ví dụ minh họa của sáng chế là được phẩm được sản xuất bằng cách trộn hỗn hợp bao gồm (a) metformin hoặc một muối được dụng của nó, (b) hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó, (c) sulfonyle hoặc muối được dụng của nó, và (d) tá được dụng. Minh họa sáng chế là

quy trình sản xuất dược phẩm bao gồm việc trộn hỗn hợp bao gồm (a) metformin hoặc một muối dược dụng của nó, (b) hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của nó, (c) sulfonyleure hoặc muối dược dụng của nó, và (d) tá dược dược dụng.

Mô tả chi tiết sáng chế

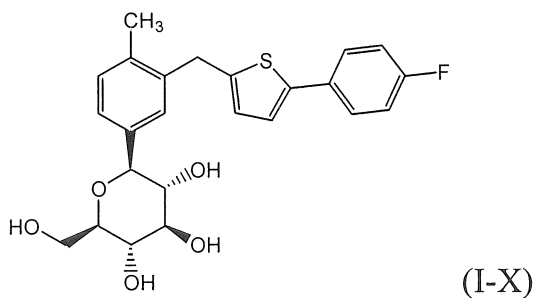
Sáng chế đề xuất dược phẩm dùng để điều trị và phòng ngừa các rối loạn liên quan đến glucoza bao gồm lượng hữu hiệu điều trị của (a) metformin hoặc một muối dược dụng của nó và (b) hợp chất có công thức (I)



trong đó vòng A, vòng B, X và Y là như được định nghĩa ở đây; hoặc muối dược dụng của nó.

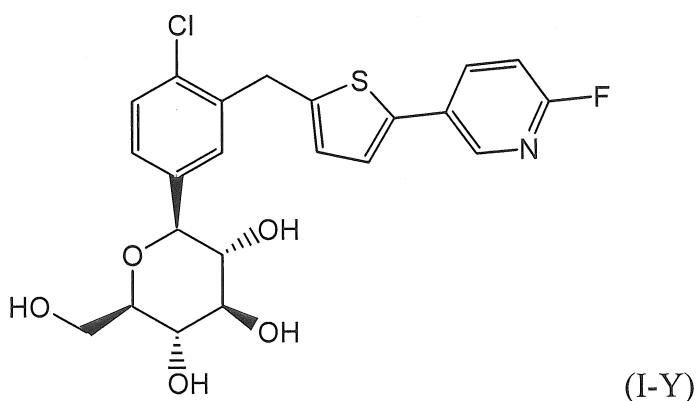
Các hợp chất có công thức (I) thể hiện hoạt tính ức chế đối với yếu tố vận chuyển glucoza phụ thuộc natri, như, ví dụ, SGLT2. Các hợp chất có công thức (I) thể hiện hoạt tính ức chế đối với yếu tố vận chuyển glucoza phụ thuộc natri, có mặt trong ruột và thận của các loài động vật có vú, và còn thể hiện tác dụng hạ thấp glucoza trong máu. Các hợp chất có công thức (I) có thể được điều chế theo quy trình như được bộc lộ trong Nomura, S. et al., Công bố Patent Mỹ, US 2005/0233988 A1, được công bố ngày 20, tháng 10, năm 2005, tài liệu này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất dược phẩm dùng để điều trị và phòng ngừa các rối loạn liên quan đến glucoza bao gồm lượng hữu hiệu điều trị của (a) metformin hoặc một muối dược dụng của nó và (b) hợp chất có công thức (I-X)



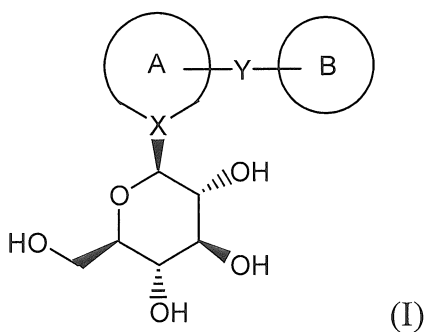
hoặc muối dược dụng của nó. Theo các phương án ưu tiên cụ thể, hợp chất có công thức (I-X) là dạng tinh thể của hemihydrat của hợp chất có công thức (I-X), như được mô tả trong WO 2008/069327, phần bộc lộ của tài liệu này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn theo tính chỉnh thể của nó.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất dược phẩm dùng để điều trị và phòng ngừa các rối loạn liên quan đến glucoza bao gồm lượng hữu hiệu điều trị của (a) metformin hoặc một muối dược dụng của nó và (b) hợp chất có công thức (I-Y)



hoặc muối dược dụng của nó.

Sáng chế còn đề xuất dược phẩm dùng để điều trị và phòng ngừa các rối loạn liên quan đến glucoza bao gồm lượng hữu hiệu điều trị của (a) sulfonylure (tốt hơn, nếu là glyburit) hoặc một muối dược dụng của nó, và (b) hợp chất có công thức (I)



trong đó vòng A, vòng B, X và Y là như được định nghĩa ở đây; hoặc muối dược dụng của nó. Theo phương án khác, sáng chế đề xuất dược phẩm dùng để điều trị và phòng ngừa các rối loạn liên quan đến glucoza bao gồm lượng hữu hiệu điều trị của (a) sulfonylure (tốt hơn, nếu là glyburit) hoặc một muối dược dụng của nó, và (b) hợp chất có công thức (I-X) hoặc muối dược dụng của nó. Theo phương án khác, sáng chế đề xuất dược phẩm dùng để điều trị và phòng ngừa các rối loạn liên quan đến glucoza bao gồm

lượng hữu hiệu điều trị của (a) sulfonylure (tốt hơn, nếu là glyburit) hoặc một muối được dụng của nó, và (b) hợp chất có công thức (I-Y) hoặc muối được dụng của nó.

Metformin và cụ thể hơn là metformin hydroclorua, (còn được gọi theo các tên thương mại GLUCOPHAGE, RIOMET, FORTAMET, GLUMETZA, OBIMET, DIANBEN, DIABEX, DIAFORMIN, và các loại khác) là thuốc chống đái tháo đường dùng qua đường miệng của nhóm biguanit. Metformin là liệu pháp hàng đầu dùng cho bệnh đái tháo đường typ 2, cụ thể nơi người thừa cân và béo phì. Liều lượng bắt đầu thông thường của metformin (ví dụ, ở dạng viên nén metformin hydroclorua) tại Hoa Kỳ và các nước cụ thể khác là 500mg hai lần mỗi ngày hoặc 850mg một lần mỗi ngày, được cho dùng với bữa ăn. Liều dùng hàng ngày có thể tăng lên theo lượng tăng là 500mg hàng tuần hoặc cứ 2 tuần là 850mg, lên đến tổng cộng là 2000mg trong mỗi ngày, được cho dùng theo các liều được chia nhỏ. Các bệnh nhân cũng có thể được chuẩn độ từ 500mg hai lần mỗi ngày đến 850mg hai lần mỗi ngày sau 2 tuần. Đối với những bệnh nhân đòi hỏi sự kiểm soát glucoza-huyết thêm, metformin có thể được cho dùng đến liều lượng hàng ngày tối đa là 2550mg trong mỗi ngày. Các liều lượng trên 2000mg có thể được dung nạp tốt hơn, cho dùng ba lần mỗi ngày với bữa ăn. Tốt hơn, nếu metformin hoặc muối được dụng của nó là metformin hydroclorua.

Glyburit (còn được gọi là glibenclamit, và còn được biết đến theo các tên thương mại DIABETA, GLYNASE PRESTAB, MICRONASE và các loại khác) là thuốc chống đái tháo đường dùng qua đường miệng thuộc nhóm sulfonylure. Glyburit được sử dụng cho việc điều trị bệnh đái tháo đường typ II và tác động bằng cách ức chế các kênh kali nhạy cảm với ATP trong các tế bào beta tụy. Sự ức chế này gây ra hiện tượng khử cực màng tế bào, điều này làm cho các kênh canxi phụ thuộc điện áp mở ra, hiện tượng này lại tạo ra mức tăng về canxi nội bào trong tế bào beta, có tác dụng kích thích quá trình giải phóng insulin. Liều lượng bắt đầu của glyburit thường là từ 2,5mg đến 5mg (1,5 gm đến 3mg, nếu được cho dùng ở dạng glyburit được micro hóa) được cho dùng hàng ngày với bữa ăn. Khi cần thiết, các liều lượng glyburit có thể được tăng lên dần dần (ở các bước là từ 2,5mg trở xuống mỗi tuần) lên đến 20mg hàng ngày (hoặc lên đến 12mg hàng ngày nếu được cho dùng ở dạng glyburit được micro hóa). Glyburit cũng có thể được cho dùng

kết hợp với metformin, và sẵn có ở dạng kết hợp với metformin dưới các tên thương mại GLUCOVANCE và GLIBOMET.

Sáng chế còn đề xuất dược phẩm dùng để điều trị và phòng ngừa các rối loạn liên quan đến glucoza bao gồm lượng hữu hiệu điều trị của (a) metformin hoặc một muối được dụng của nó và (b) hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó, và (c) sulfonylure hoặc muối được dụng của nó.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất dược phẩm dùng để điều trị và phòng ngừa các rối loạn liên quan đến glucoza bao gồm lượng hữu hiệu điều trị của (a) metformin hoặc một muối được dụng của nó và (b) hợp chất có công thức (I-X) hoặc muối được dụng của nó, và (c) sulfonylure hoặc muối được dụng của nó.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất dược phẩm dùng để điều trị và phòng ngừa các rối loạn liên quan đến glucoza bao gồm lượng hữu hiệu điều trị của (a) metformin hoặc một muối được dụng của nó và (b) hợp chất có công thức (I-Y) hoặc muối được dụng của nó, và (c) sulfonylure hoặc muối được dụng của nó.

Sáng chế còn đề xuất dược phẩm dùng để điều trị và phòng ngừa các rối loạn liên quan đến glucoza bao gồm lượng hữu hiệu điều trị của (a) metformin hoặc một muối được dụng của nó và (b) hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó, và (c) glyburit.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất dược phẩm dùng để điều trị và phòng ngừa các rối loạn liên quan đến glucoza bao gồm lượng hữu hiệu điều trị của (a) metformin hoặc một muối được dụng của nó và (b) hợp chất có công thức (I-X) hoặc muối được dụng của nó, và (c) glyburit.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất dược phẩm dùng để điều trị và phòng ngừa các rối loạn liên quan đến glucoza bao gồm lượng hữu hiệu điều trị của (a) metformin hoặc một muối được dụng của nó và (b) hợp chất có công thức (I-Y) hoặc muối được dụng của nó, và (c) glyburit.

Các sulfonylure là nhóm gồm các hợp chất dược phẩm có tác dụng làm tăng mức sản xuất insulin bằng cách kích thích các tế bào beta tụy, và do đó, đóng vai trò là các chất lợi tiết insulin. Cơ chế chính yếu của tác động của các sulfonylure là đóng các kênh kali nhạy cảm với ATP trong màng huyết tương tế bào beta, khởi đầu chuỗi các sự biến

mà đem lại kết cục là sự giải phóng insulin. Các ví dụ thích hợp về các sulfonylure bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở clopropamit, tolazamit, tolbutamit, glyburit, glipizit, glimepirit và các chất tương tự. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này có thể dễ dàng xác định liều lượng và chế độ dùng sulfonylure, ví dụ, bằng cách tham vấn PDR (Physician's Desk Reference) và/hoặc tài liệu chuyên ngành về thuốc do FDA yêu cầu bao gồm dược chất. Ví dụ, liều lượng tiêu biểu của clopropamit (DIABINESE®) là 100-250mg QD (mỗi ngày một lần); của tolazamit (TOLINASE®) là 250mg QD hoặc BID (hai lần mỗi ngày); của tolbutamit (ORINASE®) là 1000mg BID hoặc TID (ba lần mỗi ngày); của glimepirit (AMARYL®) là 2mg QD; của glipizit (GLUCOTROL®) là 5-10mg QD hoặc BID; và của glyburit (DIABETA®, MICRONASE®) là 2,5-5mg QD hoặc BID.

Theo một phương án của sáng chế, sulfonylure được chọn từ nhóm bao gồm clopropamit, tolazamit và tolbutamit; trong đó sulfonylure có mặt theo (được cho dùng theo) lượng nằm trong khoảng từ 100mg đến 3000mg, hoặc lượng hoặc khoảng bất kỳ trong đó, tốt hơn, nếu theo lượng nằm trong khoảng từ 100mg đến 1000mg, hoặc lượng hoặc khoảng bất kỳ trong đó. Theo phương án khác của sáng chế, sulfonylure được chọn từ nhóm bao gồm glyburit, glipizit và glimepirit; và có mặt theo lượng nằm trong khoảng từ 0,1mg đến 50mg, hoặc lượng hoặc khoảng bất kỳ trong đó, tốt hơn, nếu theo lượng nằm trong khoảng từ 1,0mg đến 50mg, càng tốt hơn, nếu theo lượng nằm trong khoảng từ 2,0mg đến 25mg, hoặc lượng hoặc khoảng bất kỳ trong đó.

Theo phương án khác của sáng chế, sulfonylure là glyburit; trong đó glyburit có mặt theo (được cho dùng theo) lượng nằm trong khoảng từ 1,0mg đến 20mg hàng ngày, hoặc lượng hoặc khoảng bất kỳ trong đó; tốt hơn, nếu theo lượng nằm trong khoảng từ 2,5mg đến 20mg, hàng ngày, hoặc lượng hoặc khoảng bất kỳ trong đó, càng tốt hơn, nếu theo lượng nằm trong khoảng từ 2,5mg đến 10mg hàng ngày, hoặc lượng hoặc khoảng bất kỳ trong đó, càng tốt hơn, nếu theo lượng nằm trong khoảng từ 2,5mg đến 5mg hàng ngày, hoặc lượng hoặc khoảng bất kỳ trong đó.

Sáng chế còn đề xuất dược phẩm chứa lượng hữu hiệu điều trị của liệu pháp đồng thời bao gồm (a) metformin hoặc một muối dược dụng của nó; và (b) hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của nó. Sáng chế còn đề xuất dược phẩm chứa lượng hữu

hiệu điều trị của liệu pháp đồng thời bao gồm (a) glyburit; và (b) hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó.

Sáng chế còn đề xuất được phẩm chứa lượng hữu hiệu điều trị của liệu pháp đồng thời bao gồm (a) metformin hoặc một muối được dụng của nó; (b) hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó, và (c) sulfonyleure hoặc muối được dụng của nó.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất được phẩm chứa (a) metformin hoặc một muối được dụng của nó và (b) hợp chất có công thức (I-X) hoặc muối được dụng của nó. Theo phương án khác, sáng chế đề xuất được phẩm chứa (a) metformin hoặc một muối được dụng của nó và (b) hợp chất có công thức (I-Y) hoặc muối được dụng của nó. Theo phương án khác của sáng chế, được phẩm là dạng liều dùng giải phóng ngay lập tức. Theo phương án khác của sáng chế, được phẩm là dạng liều dùng giải phóng kéo dài, trong đó dạng liều dùng giải phóng một hoặc nhiều thành phần có hoạt tính trong khoảng thời gian nằm trong khoảng từ 8 đến 24 giờ, hoặc lượng hoặc khoảng bất kỳ trong đó.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất được phẩm chứa (a) glyburit và (b) hợp chất có công thức (I-X) hoặc muối được dụng của nó. Theo phương án khác, sáng chế đề xuất được phẩm chứa (a) glyburit và (b) hợp chất có công thức (I-Y) hoặc muối được dụng của nó. Theo phương án khác của sáng chế, được phẩm đã nêu là dạng liều dùng giải phóng ngay lập tức. Theo phương án khác của sáng chế, được phẩm là dạng liều dùng giải phóng kéo dài, trong đó dạng liều dùng giải phóng một hoặc nhiều thành phần có hoạt tính trong khoảng thời gian nằm trong khoảng từ 8 đến 24 giờ, hoặc lượng hoặc khoảng bất kỳ trong đó.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất được phẩm chứa (a) metformin hoặc một muối được dụng của nó, (b) hợp chất có công thức (I-X) hoặc muối được dụng của nó, và (c) sulfonyleure hoặc muối được dụng của nó. Theo phương án khác, sáng chế đề xuất được phẩm chứa (a) metformin hoặc một muối được dụng của nó, (b) hợp chất có công thức (I-Y) hoặc muối được dụng của nó, và (c) sulfonyleure hoặc muối được dụng của nó. Theo phương án khác của sáng chế, được phẩm là dạng liều dùng giải phóng ngay lập tức. Theo phương án khác của sáng chế, được phẩm là dạng liều dùng giải phóng kéo dài, trong đó dạng liều dùng giải phóng một hoặc nhiều thành phần có hoạt tính trong khoảng thời gian nằm trong khoảng từ 8 đến 24 giờ, hoặc lượng hoặc khoảng bất kỳ trong đó, tốt

hơn, nếu trong một thời gian nằm trong khoảng từ 8 giờ đến 12 giờ, hoặc lượng hoặc khoảng bất kỳ trong đó.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất dược phẩm trong đó metformin hoặc muối được dụng của nó là metformin hydroclorua. Theo phương án khác, sáng chế đề xuất dược phẩm trong đó metformin hydroclorua có mặt ở mức liều lượng nằm trong khoảng từ 100mg đến 2000mg, tốt hơn, nếu là từ 250mg đến 2000mg, tốt hơn, nếu là từ 250mg đến 1000mg, hoặc lượng hoặc khoảng bất kỳ trong đó. Theo phương án khác, sáng chế đề xuất dược phẩm trong đó metformin hydroclorua có mặt ở mức liều lượng được chọn từ nhóm bao gồm 250mg, 500mg, 750mg, 850mg, 1000mg, 1700mg và 2000mg.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất dược phẩm trong đó glyburit có mặt ở mức liều lượng nằm trong khoảng từ 1,0mg đến 20,0mg, tốt hơn, nếu là từ 2,5mg đến 20,0mg, càng tốt hơn, nếu là từ 2,5mg đến 10,0mg, hoặc lượng hoặc khoảng bất kỳ trong đó. Theo phương án khác, sáng chế đề xuất dược phẩm trong đó glyburit có mặt ở mức liều lượng được chọn từ nhóm bao gồm 1,0, 1,5, 2,5, 5,0, 7,5, 10, 12,5, 15 và 20mg.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất dược phẩm trong đó hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó được chọn từ nhóm bao gồm hợp chất có công thức (I-X) hoặc muối được dụng của nó; và hợp chất có công thức (I-Y) hoặc muối được dụng của nó. Theo phương án khác, sáng chế đề xuất dược phẩm trong đó hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó là hợp chất có công thức (I-X) hoặc muối được dụng của nó.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất dược phẩm trong đó hợp chất có công thức (I-X) hoặc muối được dụng của nó có mặt ở mức liều lượng nằm trong khoảng từ 1mg đến 500mg, tốt hơn, nếu là từ 1mg đến 300mg, tốt hơn, nếu là từ 25mg đến 300mg, hoặc lượng hoặc khoảng bất kỳ trong đó. Theo phương án khác, sáng chế đề xuất dược phẩm trong đó hợp chất có công thức (I-X) hoặc muối được dụng của nó có mặt ở mức liều lượng nằm trong khoảng từ 25mg đến 300mg, tốt hơn, nếu được chọn từ nhóm bao gồm 50mg, 100mg, 150mg, 200mg và 300mg.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất dược phẩm trong đó hợp chất có công thức (I-Y) hoặc muối được dụng của nó có mặt ở mức liều lượng nằm trong khoảng từ 1mg đến 500mg, tốt hơn, nếu là từ 1mg đến 100mg, hoặc từ 1mg đến 50mg, hoặc lượng hoặc khoảng bất kỳ trong đó. Theo phương án khác, sáng chế đề xuất dược phẩm trong đó hợp

chất có công thức (I-Y) hoặc muối được dụng của nó có mặt ở mức liều lượng được chọn từ nhóm bao gồm 1mg, 5mg, 10mg, 25mg, 50mg và 100mg.

Theo phương án khác nữa, sáng chế đề xuất được phẩm chứa:

- (a) metformin hoặc một muối được dụng của nó;
- (b) hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó được chọn từ nhóm bao gồm hợp chất có công thức (I-X) hoặc muối được dụng của nó; và hợp chất có công thức (I-Y) hoặc muối được dụng của nó;

trong đó metformin hoặc muối được dụng của nó có mặt theo lượng nằm trong khoảng từ 100mg đến 2000mg, tốt hơn, nếu là từ 500mg đến 1000mg, hoặc lượng hoặc khoảng bất kỳ trong đó; và

trong đó hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó có mặt theo lượng nằm trong khoảng từ 1mg đến 1000mg, hoặc lượng hoặc khoảng bất kỳ trong đó (tốt hơn, nếu theo lượng nằm trong khoảng từ 1mg đến 500mg, hoặc lượng hoặc khoảng bất kỳ trong đó, càng tốt hơn, nếu theo lượng nằm trong khoảng từ 10mg đến 300mg, hoặc lượng hoặc khoảng bất kỳ trong đó).

Theo phương án khác nữa, sáng chế đề xuất được phẩm chứa:

- (a) glyburit; trong đó glyburit có mặt theo lượng nằm trong khoảng từ 1,0mg đến 20mg, tốt hơn, nếu là từ 2,5mg đến 20mg, hoặc lượng hoặc khoảng bất kỳ trong đó; và
- (b) hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó (trong đó hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó là tốt hơn, nếu được chọn từ nhóm bao gồm hợp chất có công thức (I-X) hoặc muối được dụng của nó; và hợp chất có công thức (I-Y) hoặc muối được dụng của nó); trong đó hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó có mặt theo lượng nằm trong khoảng từ 1mg đến 1000mg, hoặc lượng hoặc khoảng bất kỳ trong đó (tốt hơn, nếu theo lượng nằm trong khoảng từ 1mg đến 500mg, hoặc lượng hoặc khoảng bất kỳ trong đó, càng tốt hơn, nếu theo lượng nằm trong khoảng từ 10mg đến 300mg, hoặc lượng hoặc khoảng bất kỳ trong đó).

Theo một phương án của sáng chế, hợp chất có công thức (I) là hợp chất có công thức (I-X) và có mặt trong dược phẩm theo lượng nằm trong khoảng từ 1mg đến 1000mg, hoặc lượng hoặc khoảng bất kỳ trong đó, tốt hơn, nếu theo lượng nằm trong khoảng từ 50mg đến 300mg, hoặc lượng hoặc khoảng bất kỳ trong đó. Theo phương án khác của

sáng chế, hợp chất có công thức (I) là hợp chất có công thức (I-Y) và có mặt trong dược phẩm theo lượng nằm trong khoảng từ 1mg đến 1000mg, hoặc lượng hoặc khoảng bất kỳ trong đó, tốt hơn, nếu theo lượng nằm trong khoảng từ 1mg đến 100mg, hoặc lượng hoặc khoảng bất kỳ trong đó, càng tốt hơn, nếu theo lượng nằm trong khoảng từ 10mg đến 50mg, hoặc khoảng bất kỳ của chúng.

Theo phương án khác nữa, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa:

(a) metformin hoặc một muối dược dụng của nó; trong đó metformin hoặc muối dược dụng của nó có mặt theo lượng nằm trong khoảng từ 100mg đến 2000mg, tốt hơn, nếu là từ 500mg đến 1000mg, hoặc lượng hoặc khoảng bất kỳ trong đó;

(b) hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của nó (trong đó hợp chất có công thức (I) là tốt hơn, nếu được chọn từ nhóm bao gồm hợp chất có công thức (I-X) hoặc muối dược dụng của nó; và hợp chất có công thức (I-Y) hoặc muối dược dụng của nó); trong đó hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của nó có mặt theo lượng nằm trong khoảng từ 1mg đến 1000mg, hoặc lượng hoặc khoảng bất kỳ trong đó (tốt hơn, nếu theo lượng nằm trong khoảng từ 1mg đến 500mg, hoặc lượng hoặc khoảng bất kỳ trong đó, càng tốt hơn, nếu theo lượng nằm trong khoảng từ 10mg đến 300mg, hoặc lượng hoặc khoảng bất kỳ trong đó); và

(c) glyburit; trong đó glyburit có mặt theo lượng nằm trong khoảng từ 1,0mg đến 20mg, tốt hơn, nếu là từ 2,5mg đến 20mg, hoặc lượng hoặc khoảng bất kỳ trong đó.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa (a) metformin hydroclorua; (b) hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của nó được chọn từ nhóm bao gồm hợp chất có công thức (I-X) hoặc muối dược dụng của nó; và hợp chất có công thức (I-Y) hoặc muối dược dụng của nó; và một hoặc nhiều tá dược dược dụng. Các tá dược dược dụng, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, chất gây rã, chất kết dính, chất pha loãng, chất làm trơn, chất làm ổn định, chất chống oxy hóa, chất hoạt động bề mặt, chất tạo màu, chất dẻo hóa, chất bao và các chất tương tự. Cụ thể hơn, các tá dược dược dụng thích hợp bao gồm một hoặc nhiều chất sau đây: (i) chất pha loãng như lactoza, xenluloza vi tinh thể, dicanxi phosphat, tinh bột và các chất tương tự; (ii) các chất kết dính như polyvinylpyrrolidon (như POVIDONE), metylxenluloza, hydroxypropyl xenluloza, hydroxypropyl metylxenluloza (như METHOCEL™ E-5), và các chất tương

tự; (iii) các chất gây rã như tinh bột natri glycolat, natri croscarmeloza, crospovidon và các chất tương tự; (iv) các chất làm ướt như các chất hoạt động bề mặt, như natri lauryl stearat, polysorbat 20, và các chất tương tự; (v) chất làm trơn như magie stearat, natri stearyl fumarat, bột talc, và các chất tương tự; (vi) các chất thúc đẩy dòng chảy hoặc các chất trượt như silic dioxit keo, talc và các chất tương tự; và các tá dược khác đã biết là hữu ích trong việc điều chế các dược phẩm. Các tá dược được dụng thích hợp phụ thêm và các thuộc tính của chúng có thể được tìm thấy trong các văn bản như Handbook of Pharmaceutical Excipients, do R.C. Rowe, P.J. Sheskey & P.J. Weller biên tập, Ấn bản thứ tư (do Pharmaceutical Press, a Division of Royal Pharmaceutical Society of Great Britain xuất bản). Theo phương án khác, sáng chế đề xuất dược phẩm như được mô tả trên đây, còn chứa sulfonylure hoặc muối dược dụng của nó.

Các chất độn hoặc chất pha loãng để sử dụng trong các dược phẩm của sáng chế bao gồm các chất độn hoặc chất pha loãng thường được sử dụng trong bào chế dạng dược phẩm. Các ví dụ về chất độn hoặc chất pha loãng cho mục đích sử dụng theo sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các đường như lactoza, dextroza, glucoza, sucroza, xenluloza, tinh bột và các dẫn xuất carbohydrat, các polysacarit (trong đó có dextrat và maltodextrin), các polyol (trong đó có manitol, xylitol và sorbitol), xyclodextrin, canxi carbonat, magie carbonat, xenluloza vi tinh thể, các dạng kết hợp của chúng và các chất tương tự.

Các chất kết dính để sử dụng trong các dược phẩm của sáng chế bao gồm các chất kết dính thường được sử dụng trong bào chế dạng dược phẩm. Các ví dụ về chất kết dính để sử dụng theo sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các dẫn xuất xenluloza (trong đó có hydroxypropyl xenluloza, hydroxypropyl metylxenluloza, metylxenluloza, và natri carboxymetyl xenluloza), glycol, sucroza, dextroza, xi rô ngô, các polysacarit (trong đó có acacia, tragacan, guar, alginat và tinh bột), tinh bột ngô, tinh bột được gelatin hóa sơ bộ, tinh bột ngô được cải biến, gelatin, polyvinylpyrrolidon, polyetylen, polyetylen glycol, các dạng kết hợp của chúng và các chất tương tự.

Các chất gây rã để sử dụng trong các dược phẩm của sáng chế bao gồm các chất gây rã thường được sử dụng trong bào chế dạng dược phẩm. Các ví dụ về chất gây rã cho mục đích sử dụng theo sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, tinh bột, và tinh

bột được liên kết chéo, xenluloza và polyme, các dạng kết hợp của chúng và các chất tương tự. Các chất gây rã tiêu biểu bao gồm xenluloza vi tinh thể, croscarmelloza natri, axit alginic, natri alginat, crospovidon, xenluloza, agar và các gồm liên quan, tinh bột natri glycolat, tinh bột ngô, khoai tây tinh bột, tinh bột natri glycolat, Veegum HV, metylxenluloza, agar, bentonit, natri carboxymetylxenluloza, canxi carboxymetylxenluloza, carboxymetylxenluloza, axit alginic, gồm guar, các dạng kết hợp của chúng và các chất tương tự.

Các chất làm trơn, chất trượt hoặc chất chống dính để sử dụng trong các dược phẩm của sáng chế bao gồm chất làm trơn, chất trượt và chất chống dính thường được sử dụng trong bào chế dạng dược phẩm. Các ví dụ cho mục đích sử dụng theo sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, magie carbonat, magie laurylsulphat, canxi silicat, bột talc, silic dioxit được hun khói, các dạng kết hợp của chúng và các chất tương tự. Chất làm trơn hữu ích khác bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, magie stearat, canxi stearat, axit stearic, natri stearyl fumarat, polyetylen glycol, natri lauryl sulphat, magie lauryl sulphat, natri benzoat, silic dioxit keo, magie oxit, magie silicat, dầu khoáng, dầu thực vật được hydro hóa, sáp, glyxeryl behenat, polyetylen glycol, và các dạng kết hợp của chúng và các chất tương tự.

Các chất hoạt động bề mặt để sử dụng trong các dược phẩm của sáng chế bao gồm tác nhân hoạt động bề mặt thường được sử dụng trong bào chế dạng dược phẩm. Các ví dụ về tác nhân hoạt động bề mặt cho mục đích sử dụng theo sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, chất hoạt động bề mặt ion và chất hoạt động bề mặt không ion hoặc các chất làm ướt thường được sử dụng trong bào chế dạng dược phẩm, như dầu thầu dầu được etoxy hóa, glyxerit được polyglycol hóa, monoglyxerit được axetyl hóa, este sorbitan của axit béo, poloxame, polyoxyetylen este sorbitan của axit béo, các dẫn xuất polyoxyetylen, các monoglyxerit hoặc các dẫn xuất được etoxy hóa của chúng, các diglyxerit hoặc các dẫn xuất polyoxyetylen của chúng, natri docusat, natri laurylsulfat, axit cholic hoặc các dẫn xuất của chúng, lexitin, phospholipit, các dạng kết hợp của chúng và các chất tương tự.

Các polyme khác thường được sử dụng ở dạng tá dược trong các dược phẩm bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, metylxenluloza (MC), etylxenluloza (EC),

hydroxyetylxenluloza (HEC), metyl hydroxyetylxenluloza (MHEC), hydroxypropyl xenluloza (HPC), hydroxypropyl metylxenluloza (HPMC), natri carboxymetylxenluloza (NaCMC) và các chất tương tự.

Các dược phẩm còn có thể bao gồm các chất chống oxy hóa và các chất tạo chelat. Ví dụ, các dược phẩm này có thể chứa hydroxyanisol butylat (BHA), hydroxytoluen butylat (BHT), propyl galat (PG), natri metabisulfit, ascorbyl palmitat, kali metabisulfit, dinatri EDTA (axit etylendiamin tetraaxetic; còn được gọi là dinatri edetat), EDTA, axit tartric, axit xitric, monohydrat của axit xitric, và natri sulfit.

Các dược phẩm này còn có thể tùy ý chứa một hoặc nhiều chất điều tiết dòng chảy (hoặc chất trượt). Chất điều tiết dòng chảy có thể có mặt ở dạng bột hoặc hạt và được trộn để làm tăng khả năng chảy của chế phẩm của chúng trong suốt quá trình sản xuất, cụ thể trong điều chế viên nén được sản xuất bằng cách nén bột hoặc hạt. Chất điều tiết dòng chảy mà có thể được sử dụng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, silic dioxit có độ phân tán cao (Aerosil) hoặc tinh bột khô.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ dễ dàng nhận thấy rằng các tá dược được dụng thích hợp được chọn sao cho chúng tương hợp với các tá dược khác và không liên kết với (các) hợp chất thuốc ((các) thành phần hoạt tính) hoặc gây ra hiện tượng suy biến thuốc.

Các chế phẩm dạng viên nén còn có thể tùy ý chứa chất bao. Các chất bao thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, polyme tạo màng, như, ví dụ, những loại từ nhóm gồm các dẫn xuất xenluloza, dextrin, tinh bột, gôm tự nhiên, như, ví dụ, gôm arabic, xanthan, alginat, rượu polyvinyllic, polymetacrylat và các dẫn xuất của chúng, như, ví dụ, Eudragit®; chúng có thể được phủ lên viên nén dưới dạng dung dịch hoặc huyền phù bằng phương tiện là các phương pháp dược học thông thường khác nhau, như, ví dụ, bao màng. Chất bao thường thường được bao ở dạng dung dịch/huyền phù mà, ngoài polyme tạo màng có mặt ra, còn có thể bao gồm một hoặc nhiều chất phụ trợ, như chất làm cho ưa nước, chất dẻo hóa, chất hoạt động bề mặt, thuốc nhuộm và sắc tố trắng, như, ví dụ, titan dioxit.

Theo các phương án cụ thể của sáng chế, tốt hơn, nếu dược phẩm này chứa từ 5% đến 50% chất pha loãng tính theo trọng lượng (so với tổng trọng lượng của chế phẩm

hoặc lớp chế phẩm), càng tốt hơn, nếu là từ 5% đến 25% chất pha loãng theo trọng lượng, càng tốt hơn, nếu là 7% chất pha loãng.

Theo các phương án khác nữa của sáng chế, tốt hơn, nếu được phẩm này chứa từ 1% đến 10% chất kết dính tính theo trọng lượng (so với tổng trọng lượng của chế phẩm hoặc lớp chế phẩm), càng tốt hơn, nếu là từ 3% đến 5% chất kết dính tính theo trọng lượng, càng tốt hơn, nếu là 4% chất kết dính.

Theo các phương án khác nữa của sáng chế, tốt hơn, nếu được phẩm này chứa từ 1% đến 10% chất gây rã tính theo trọng lượng (so với tổng trọng lượng của chế phẩm hoặc lớp chế phẩm), càng tốt hơn, nếu là từ 2% đến 5% chất gây rã tính theo trọng lượng, càng tốt hơn, nếu là 3% chất gây rã.

Theo các phương án khác nữa của sáng chế, tốt hơn, nếu được phẩm này chứa từ 0% đến 5% chất làm ướt tính theo trọng lượng (so với tổng trọng lượng của chế phẩm hoặc lớp chế phẩm), càng tốt hơn, nếu là từ 0,1% đến 2% chất làm ướt tính theo trọng lượng, càng tốt hơn, nếu là 0,3% chất làm ướt.

Theo các phương án khác nữa của sáng chế, tốt hơn, nếu được phẩm này chứa từ 0% đến 3% chất làm trơn tính theo trọng lượng (so với tổng trọng lượng của chế phẩm hoặc lớp chế phẩm), càng tốt hơn, nếu là từ 0,1% đến 2% chất làm trơn tính theo trọng lượng, càng tốt hơn, nếu là 0,5% chất làm trơn.

Các định nghĩa

Thuật ngữ “nguyên tử halogen” hoặc “halo” có nghĩa là clo, brom, flo và iot, và ưu tiên là clo và flo.

Thuật ngữ “nhóm alkyl” có nghĩa là mạch hydrocarbon đơn hóa trị no thẳng hoặc phân nhánh có 1 đến 12 nguyên tử carbon. Nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch phân nhánh có 1 đến 6 nguyên tử carbon thì thích hợp hơn, và nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch phân nhánh có 1 đến 4 nguyên tử carbon thì càng thích hợp hơn. Các ví dụ của chúng là nhóm metyl, nhóm etyl, nhóm propyl, nhóm isopropyl, nhóm butyl, nhóm t-butyl, nhóm isobutyl, nhóm pentyl, nhóm hexyl, nhóm isohexyl, nhóm heptyl, nhóm 4,4-dimethylpentyl, nhóm octyl, nhóm 2,2,4-trimethylpentyl, nhóm nonyl, nhóm dexyl, và các chất đồng phân mạch phân nhánh khác nhau của chúng. Ngoài ra, nhóm alkyl có thể được tùy ý và độc lập thế bằng 1 đến 4 phần tử thế như được liệt kê dưới đây, nếu cần thiết.

Thuật ngữ “nhóm alkylen” hoặc “alkylen” có nghĩa là mạch hydrocarbon no hóa trị hai thẳng hoặc phân nhánh có 1 đến 12 nguyên tử carbon. Nhóm alkylen mạch thẳng hoặc mạch phân nhánh có 1 đến 6 nguyên tử carbon thì thích hợp hơn, và nhóm alkylen mạch thẳng hoặc mạch phân nhánh có 1 đến 4 nguyên tử carbon thì càng thích hợp hơn. Các ví dụ của chúng là nhóm metylen, nhóm etylen, nhóm propylen, nhóm trimetylen, v.v. Nếu thấy cần thiết, nhóm alkylen có thể tùy ý được thể theo cùng một phương thức với “nhóm alkyl” được đề cập trên đây. Ở đâu các nhóm alkylen như được định nghĩa trên đây gắn kết ở hai nguyên tử carbon khác nhau của vòng benzen, thì chúng tạo thành vòng carbon có năm, sáu hoặc bảy cạnh được kết vòng cùng với nguyên tử carbon mà chúng được gắn kết vào đó, và có thể được tùy ý thể bằng một hoặc nhiều phần tử thể được định nghĩa dưới đây.

Thuật ngữ “nhóm alkenyl” có nghĩa là mạch hydrocarbon đơn hóa trị thẳng hoặc phân nhánh có 2 đến 12 nguyên tử carbon và có ít nhất một liên kết đôi. Nhóm alkenyl thích hợp hơn là nhóm alkenyl mạch thẳng hoặc mạch phân nhánh có 2 đến 6 nguyên tử carbon, và nhóm alkenyl mạch thẳng hoặc mạch phân nhánh có 2 đến 4 nguyên tử carbon thì càng thích hợp hơn. Các ví dụ của chúng là nhóm vinyl, nhóm 2-propenyl, nhóm 3-butenyl, nhóm 2-butenyl, nhóm 4-pentenyl, nhóm 3-pentenyl, nhóm 2-hexenyl, nhóm 3-hexenyl, nhóm 2-heptenyl, nhóm 3-heptenyl, nhóm 4-heptenyl, nhóm 3-octenyl, nhóm 3-nonenyl, nhóm 4-dexenyl, nhóm 3-undexenyl, nhóm 4-dodexenyl, nhóm 4,8,12-tetradecatrienyl, v.v. Nhóm alkenyl có thể được tùy ý và độc lập thể bằng 1 đến 4 phần tử thể như được đề cập dưới đây, nếu cần thiết.

Thuật ngữ “nhóm alkenylen” có nghĩa là mạch hydrocarbon hóa trị hai thẳng hoặc phân nhánh có 2 đến 12 nguyên tử carbon và có ít nhất một liên kết đôi. Nhóm alkenylen mạch thẳng hoặc mạch phân nhánh có 2 đến 6 nguyên tử carbon thì thích hợp hơn, và nhóm alkenylen mạch thẳng hoặc mạch phân nhánh có 2 đến 4 nguyên tử carbon thì càng thích hợp hơn. Các ví dụ của chúng là nhóm vinylen, nhóm propenylen, nhóm butadienylen, v.v. Nếu thấy cần thiết, nhóm alkylen có thể được tùy ý thể bằng 1 đến 4 phần tử thể như được đề cập dưới đây. Ở đâu các nhóm alkenylen như được định nghĩa trên đây gắn kết ở hai nguyên tử carbon khác nhau của vòng benzen, thì chúng tạo thành vòng carbon có năm, sáu hoặc bảy cạnh được kết vòng (ví dụ, vòng benzen ngưng tụ)

cùng với nguyên tử carbon mà chúng được gắn kết vào đó, và có thể được tùy ý thế bằng một hoặc nhiều phân tử thế được định nghĩa dưới đây.

Thuật ngữ “nhóm alkynyl” có nghĩa là mạch hydrocarbon đơn hóa trị thẳng hoặc phân nhánh có ít nhất một liên kết ba. Nhóm alkynyl thích hợp hơn là nhóm alkynyl mạch thẳng hoặc mạch phân nhánh có 2 đến 6 nguyên tử carbon, và nhóm alkynyl mạch thẳng hoặc mạch phân nhánh có 2 đến 4 nguyên tử carbon thì càng thích hợp hơn. Các ví dụ của chúng là nhóm 2-propynyl, nhóm 3-butynyl, nhóm 2-butynyl, nhóm 4-pentynyl, nhóm 3-pentynyl, nhóm 2-hexynyl, nhóm 3-hexynyl, nhóm 2-heptynyl, nhóm 3-heptynyl, nhóm 4-heptynyl, nhóm 3-octynyl, nhóm 3-nonynyl, nhóm 4-dexynyl, nhóm 3-undexynyl, nhóm 4-dodexynyl, v.v. Nhóm alkynyl có thể được tùy ý và độc lập thế bằng 1 đến 4 phân tử thế như được đề cập dưới đây, nếu cần thiết.

Thuật ngữ “nhóm xycloalkyl” có nghĩa là vòng hydrocarbon đơn hóa trị no đơn vòng hoặc hai vòng có 3 đến 12 nguyên tử carbon, và nhóm hydrocarbon no đơn vòng có 3 đến 7 nguyên tử carbon thì càng thích hợp hơn. Các ví dụ của chúng là nhóm alkyl đơn vòng và nhóm alkyl hai vòng như nhóm xyclopropyl, nhóm xyclobutyl, nhóm xyclopentyl, nhóm xyclohexyl, nhóm xycloheptyl, nhóm xyclooctyl, nhóm xyclodexyl, v.v. Các nhóm này có thể được tùy ý và độc lập thế bằng 1 đến 4 phân tử thế như được đề cập dưới đây, nếu cần thiết. Nhóm xycloalkyl có thể được tùy ý ngưng tụ với vòng hydrocarbon no hoặc vòng hydrocarbon không no (vòng hydrocarbon no và vòng hydrocarbon không no đã nêu có thể tùy ý chứa nguyên tử oxy, nguyên tử nitơ, nguyên tử lưu huỳnh, SO hoặc SO₂ trong vòng này, nếu thấy cần thiết), và vòng hydrocarbon no được ngưng tụ và vòng hydrocarbon không no được ngưng tụ có thể được tùy ý và độc lập thế bằng 1 đến 4 phân tử thế như được đề cập dưới đây.

Thuật ngữ “nhóm xycloalkyliden” có nghĩa là vòng hydrocarbon no hóa trị hai đơn vòng hoặc hai vòng có 3 đến 12 nguyên tử carbon, và nhóm hydrocarbon no đơn vòng có 3 đến 6 nguyên tử carbon thì thích hợp hơn. Các ví dụ của chúng là nhóm alkyliden đơn vòng và nhóm alkyliden hai vòng như nhóm xyclopropyliden, nhóm xyclobutyliden, nhóm xyclopentylidin, nhóm xyclohexyliden, v.v. Các nhóm này có thể được tùy ý và độc lập thế bằng 1 đến 4 phân tử thế như được đề cập dưới đây, nếu cần thiết. Bên cạnh đó, nhóm xycloalkyliden có thể được tùy ý ngưng tụ với vòng hydrocarbon no hoặc vòng

hydrocarbon không no (vòng hydrocarbon no và vòng hydrocarbon không no đã nêu có thể tùy ý chứa nguyên tử oxy, nguyên tử nitơ, nguyên tử lưu huỳnh, SO hoặc SO₂ trong vòng này, nếu thấy cần thiết), và vòng hydrocarbon no được ngưng tụ và vòng hydrocarbon không no có thể được tùy ý và độc lập thế bằng 1 đến 4 phần tử thế như được đề cập dưới đây.

Thuật ngữ “nhóm xycloalkenyl” có nghĩa là vòng hydrocarbon không no đơn hóa trị đơn vòng hoặc hai vòng có 4 đến 12 nguyên tử carbon và có ít nhất một liên kết đôi. Nhóm xycloalkenyl thích hợp hơn là nhóm hydrocarbon không no đơn vòng có 4 đến 7 nguyên tử carbon. Các ví dụ của chúng là các nhóm alkenyl đơn vòng như nhóm xyclopentenyl, nhóm xyclopentadienyl, nhóm xyclohexenyl, v.v. Các nhóm này có thể được tùy ý và độc lập thế bằng 1 đến 4 phần tử thế như được đề cập dưới đây, nếu cần thiết. Bên cạnh đó, nhóm xycloalkenyl có thể được tùy ý ngưng tụ với vòng hydrocarbon no hoặc vòng hydrocarbon không no (vòng hydrocarbon no và vòng hydrocarbon không no đã nêu có thể tùy ý chứa nguyên tử oxy, nguyên tử nitơ, nguyên tử lưu huỳnh, SO hoặc SO₂ trong vòng này, nếu thấy cần thiết), và vòng hydrocarbon no được ngưng tụ và vòng hydrocarbon không no có thể được tùy ý và độc lập thế bằng 1 đến 4 phần tử thế như được đề cập dưới đây.

Thuật ngữ “nhóm xycloalkynyl” có nghĩa là vòng hydrocarbon không no đơn vòng hoặc hai vòng có 6 đến 12 nguyên tử carbon, và có ít nhất một liên kết ba. Nhóm xycloalkynyl thích hợp hơn là nhóm hydrocarbon không no đơn vòng có 6 đến 8 nguyên tử carbon. Các ví dụ của chúng là các nhóm alkynyl đơn vòng như nhóm xyclooctynyl, nhóm xyclodexynyl. Các nhóm này có thể được tùy ý thế bằng 1 đến 4 phần tử thế như được đề cập dưới đây, nếu cần thiết. Bên cạnh đó, nhóm xycloalkynyl có thể được tùy ý và độc lập ngưng tụ với vòng hydrocarbon no hoặc vòng hydrocarbon không no (vòng hydrocarbon no và vòng hydrocarbon không no đã nêu có thể tùy ý chứa nguyên tử oxy, nguyên tử nitơ, nguyên tử lưu huỳnh, SO hoặc SO₂ trong vòng này, nếu thấy cần thiết), và vòng hydrocarbon no được ngưng tụ hoặc vòng hydrocarbon không no có thể được tùy ý và độc lập thế bằng 1 đến 4 phần tử thế như được đề cập dưới đây.

Thuật ngữ “nhóm aryl” có nghĩa là nhóm hydrocarbon đơn thơm đơn hóa trị đơn vòng hoặc hai vòng có 6 đến 10 nguyên tử carbon. Các ví dụ của chúng là nhóm phenyl,

nhóm naphtyl (trong đó có nhóm 1-naphtyl và nhóm 2-naphtyl). Các nhóm này có thể được tùy ý và độc lập thế bằng 1 đến 4 phần tử thế như được đề cập dưới đây, nếu cần thiết. Bên cạnh đó, nhóm aryl có thể được tùy ý ngưng tụ với vòng hydrocarbon no hoặc vòng hydrocarbon không no (vòng hydrocarbon no và vòng hydrocarbon không no đã nêu có thể tùy ý chứa nguyên tử oxy, nguyên tử nitơ, nguyên tử lưu huỳnh, SO hoặc SO₂ trong vòng này, nếu thấy cần thiết), và vòng hydrocarbon no được ngưng tụ hoặc vòng hydrocarbon không no có thể được tùy ý và độc lập thế bằng 1 đến 4 phần tử thế như được đề cập dưới đây.

Thuật ngữ “nhân đơn vòng dị vòng không no” nghĩa là vòng hydrocarbon không no chứa 1-4 nguyên tử khác loại được độc lập chọn từ nguyên tử nitơ, nguyên tử oxy và nguyên tử lưu huỳnh, và vòng thích hợp hơn là vòng hydrocarbon no hoặc không no có 4 đến 7 cạnh chứa 1-4 nguyên tử khác loại được độc lập chọn từ nguyên tử nitơ, nguyên tử oxy và nguyên tử lưu huỳnh. Các ví dụ của chúng là pyridin, pyrimidin, pyrazin, furan, thiophen, pyrrol, imidazol, pyrazol, oxazol, isoxazol, 4,5-dihydrooxazol, thiazol, isothiazol, thiadiazol, triazol, tetrazol, v.v. Trong số chúng, tốt hơn, nếu có thể sử dụng pyridin, pyrimidin, pyrazin, furan, thiophen, pyrrol, imidazol, oxazol và thiazol. “Nhân đơn vòng dị vòng không no” có thể được tùy ý và độc lập thế bằng 1-4 phần tử thế như được đề cập dưới đây, nếu cần thiết.

Thuật ngữ “nhân hai vòng dị vòng ngưng tụ không no” có nghĩa là vòng hydrocarbon bao gồm vòng hydrocarbon no hoặc không no được ngưng tụ với nhân đơn vòng dị vòng không no được đề cập trên đây trong đó vòng hydrocarbon no đã nêu và vòng hydrocarbon không no đã nêu có thể tùy ý chứa nguyên tử oxy, nguyên tử nitơ, nguyên tử lưu huỳnh, SO, hoặc SO₂ trong vòng này, nếu cần thiết. “Nhân hai vòng dị vòng ngưng tụ không no” bao gồm, ví dụ, benzothiophen, indol, tetrahydrobenzothiophen, benzofuran, isoquinolin, thienothiophen, thienopyridin, quinolin, indolin, isoindolin, benzothiazol, benzoxazol, indazol, dihydroisoquinolin, v.v. Ngoài ra, “nhân dị vòng” còn bao gồm N-oxit hoặc S-oxit có thể có của nó.

Thuật ngữ “heterocyclyl” có nghĩa là nhóm đơn hóa trị của nhân đơn vòng dị vòng không no được đề cập trên đây hoặc nhân hai vòng dị vòng ngưng tụ không no và nhóm đơn hóa trị của phiên bản no của nhân đơn vòng dị vòng không no hoặc nhân hai vòng dị

vòng ngưng tụ không no được đề cập trên đây. Nếu thấy cần thiết, heterocyclyl có thể được tùy ý và độc lập thế bằng 1 đến 4 phân tử thế như được đề cập dưới đây.

Thuật ngữ “nhóm alkanoyl” có nghĩa là nhóm formyl và những nhóm được tạo ra bằng cách liên kết “nhóm alkyl” vào nhóm carbonyl.

Thuật ngữ “nhóm alkoxy” có nghĩa là những nhóm được tạo ra bằng cách liên kết “nhóm alkyl” vào nguyên tử oxy.

Phân tử thế của mỗi nhóm trên đây bao gồm, ví dụ, một nguyên tử halogen (ví dụ, flo, clo, brom, iot), nhóm nitro, nhóm xyano, nhóm oxo, nhóm hydroxy, nhóm mercapto, nhóm carboxyl, nhóm sulfo, nhóm alkyl, nhóm alkenyl, nhóm alkynyl, nhóm xycloalkyl, nhóm xycloalkylidenmetyl, nhóm xycloalkenyl, nhóm xycloalkynyl, nhóm aryl, nhóm heterocyclyl, nhóm alkoxy, nhóm alkenyloxy, nhóm alkynyloxy, nhóm xycloalkyloxy, nhóm xycloalkenyloxy, nhóm xycloalkynyloxy, nhóm aryloxy, nhóm heterocyclyloxy, nhóm alkanoyl, nhóm alkenylcarbonyl, nhóm alkynylcarbonyl, nhóm xycloalkylcarbonyl, nhóm xycloalkenylcarbonyl, nhóm xycloalkynylcarbonyl, nhóm arylcarbonyl, nhóm heterocyclylcarbonyl, nhóm alkoxy carbonyl, nhóm alkenyloxycarbonyl, nhóm alkynyloxycarbonyl, nhóm xycloalkyloxycarbonyl, nhóm xycloalkenyloxycarbonyl, nhóm xycloalkynyloxycarbonyl, nhóm aryloxycarbonyl, nhóm heterocyclyloxycarbonyl, nhóm alkanoyloxy, nhóm alkenylcarbonyloxy, nhóm alkynylcarbonyloxy, nhóm xycloalkylcarbonyloxy, nhóm xycloalkenylcarbonyloxy, nhóm xycloalkynylcarbonyloxy, nhóm arylcarbonyloxy, nhóm heterocyclylcarbonyloxy, nhóm alkylthio, nhóm alkenylthio, nhóm alkynylthio, nhóm xycloalkylthio, nhóm xycloalkenylthio, nhóm xycloalkynylthio, nhóm arylthio, nhóm heterocyclylthio, nhóm amino, nhóm monoalkylamino hoặc dialkylamino, nhóm monoalkanoylamino hoặc dialkanoylamino, nhóm monoalkoxy carbonylamino hoặc dialkoxy carbonylamino, nhóm monoarylcabonylamino hoặc diarylcabonylamino, nhóm alkylsulfinylamino, nhóm alkylsulfonylamino, nhóm arylsulfinylamino, nhóm arylsulfonylamino, nhóm carbamoyl, nhóm monoalkylcarbamoyl hoặc dialkylcarbamoyl, nhóm monoarylcabamoyl hoặc diarylcabamoyl, nhóm alkylsulfinyl, nhóm alkenylsulfinyl, nhóm alkynylsulfinyl, nhóm xycloalkylsulfinyl, nhóm xycloalkenylsulfinyl, nhóm xycloalkynylsulfinyl, nhóm arylsulfinyl, nhóm heterocyclylsulfinyl, nhóm alkylsulfonyl, nhóm alkenylsulfonyl, nhóm

alkynylsulfonyl, nhóm xycloalkylsulfonyl, nhóm xycloalkenylsulfonyl, nhóm xycloalkynylsulfonyl, nhóm arylsulfonyl, và nhóm heteroxyclylsulfonyl. Mỗi nhóm như được đề cập trên đây có thể được tùy ý thế bằng các phần tử thế này.

Ngoài ra, các thuật ngữ như nhóm haloalkyl, nhóm halo-alkyl thấp, nhóm haloalkoxy, nhóm halo-alkoxy thấp, nhóm halophenyl, hoặc nhóm haloheteroxyclyl có nghĩa là nhóm alkyl, nhóm alkyl thấp, nhóm alkoxy, nhóm alkoxy thấp, nhóm phenyl hoặc nhóm heteroxyclyl (sau đây, được gọi là nhóm alkyl, v.v.) lần lượt được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen. Những nhóm thích hợp hơn là nhóm alkyl, v.v. được thế bằng 1 đến 7 nguyên tử halogen, và những nhóm càng thích hợp hơn nữa là nhóm alkyl, v.v. được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử halogen. Cũng vậy, các thuật ngữ như nhóm hydroxyalkyl, nhóm hydroxy-alkyl thấp, nhóm hydroxyalkoxy, nhóm hydroxy-alkoxy thấp và nhóm hydroxyphenyl có nghĩa là nhóm alkyl, v.v., được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy. Những nhóm thích hợp hơn là nhóm alkyl, v.v., được thế bằng 1 đến 4 nhóm hydroxy, và những nhóm càng thích hợp hơn nữa là nhóm alkyl, v.v., được thế bằng 1 đến 2 nhóm hydroxy. Ngoài ra, các thuật ngữ như nhóm alkoxyalkyl, nhóm alkoxyalkyl thấp, nhóm alkoxy-alkyl thấp, nhóm alkoxy thấp-alkyl thấp, nhóm alkoxyalkoxy, nhóm alkoxyalkoxy thấp, nhóm alkoxy-alkoxy thấp, nhóm alkoxy thấp-alkoxy thấp, nhóm alkoxyphenyl, và nhóm alkoxyphenyl thấp có nghĩa là nhóm alkyl, v.v., được thế bằng một hoặc nhiều nhóm alkoxy. Những nhóm thích hợp hơn là nhóm alkyl, v.v., được thế bằng 1 đến 4 nhóm alkoxy, và những nhóm càng thích hợp hơn nữa là nhóm alkyl, v.v., được thế bằng 1 đến 2 nhóm alkoxy.

Các thuật ngữ “arylakyl” và “arylalkoxy” như được sử dụng một mình hoặc như là một phần của nhóm khác là chỉ các nhóm alkyl và alkoxy như được mô tả trên đây có phần tử thế aryl.

Thuật ngữ “thấp” được sử dụng trong các định nghĩa dùng cho các công thức trong bản mô tả này có nghĩa là mạch carbon thẳng hoặc phân nhánh có 1 đến 6 nguyên tử carbon, trừ khi được định nghĩa khác đi. Càng tốt hơn, nếu nó có nghĩa là mạch carbon thẳng hoặc phân nhánh có 1 đến 4 nguyên tử carbon.

Các ví dụ về nhân đơn vòng dị vòng không no được tùy ý thế của sáng chế bao gồm nhân đơn vòng dị vòng không no mà có thể được tùy ý thế bằng 1-5 phần tử thế

được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm nitro, nhóm xyano, nhóm oxo, nhóm hydroxyl, nhóm mercapto, nhóm carboxyl, nhóm sulfo, nhóm alkyl, nhóm alkenyl, nhóm alkynyl, nhóm xycloalkyl, nhóm xycloalkylidenmetyl, nhóm xycloalkenyl, nhóm xycloalkynyl, nhóm aryl, nhóm heteroxycyl, nhóm alkoxy, nhóm alkenyloxy, nhóm alkynyloxy, nhóm xycloalkyloxy, nhóm xycloalkenyloxy, nhóm xycloalkynyloxy, nhóm aryloxy, nhóm heteroxycyloxy, nhóm alkanoyl, nhóm alkenylcarbonyl, nhóm alkynylcarbonyl, nhóm xycloalkylcarbonyl, nhóm xycloalkenylcarbonyl, nhóm xycloalkynylcarbonyl, nhóm arylcarbonyl, nhóm heteroxycylcarbonyl, nhóm alkoxycarbonyl, nhóm alkenyloxycarbonyl, nhóm alkynyloxycarbonyl, nhóm xycloalkyloxycarbonyl, nhóm xycloalkenyloxycarbonyl, nhóm xycloalkynyloxycarbonyl, nhóm aryloxycarbonyl, nhóm heteroxycyloxycarbonyl, nhóm alkanoyloxy, nhóm alkenylcarbonyloxy, nhóm alkynylcarbonyloxy, nhóm xycloalkylcarbonyloxy, nhóm xycloalkenylcarbonyloxy, nhóm xycloalkynylcarbonyloxy, nhóm arylcarbonyloxy, nhóm heteroxycylcarbonyloxy, nhóm alkylthio, nhóm alkenylthio, nhóm alkynylthio, nhóm xycloalkylthio, nhóm xycloalkenylthio, nhóm xycloalkynylthio, nhóm arylthio, nhóm heteroxycylthio, nhóm amino, nhóm monoalkylamino hoặc dialkylamino, nhóm monoalkanoylamino hoặc dialkanoylamino, nhóm monoalkoxycarbonylamino hoặc dialkoxycarbonylamino, nhóm monoarylcabonylamino hoặc diarylcabonylamino, nhóm alkylsulfinylamino, nhóm alkylsulfonylamino, nhóm arylsulfinylamino, nhóm arylsulfonylamino, nhóm carbamoyl, nhóm monoalkylcarbamoyl hoặc dialkylcarbamoyl, nhóm monoarylcabamoyl hoặc diarylcabamoyl, nhóm alkylsulfinyl, nhóm alkenylsulfinyl, nhóm alkynylsulfinyl, nhóm xycloalkylsulfinyl, nhóm xycloalkenylsulfinyl, nhóm xycloalkynylsulfinyl, nhóm arylsulfinyl, nhóm heteroxycylsulfinyl, nhóm alkylsulfonyl, nhóm alkenylsulfonyl, nhóm alkynylsulfonyl, nhóm xycloalkylsulfonyl, nhóm xycloalkenylsulfonyl, nhóm xycloalkynylsulfonyl, nhóm arylsulfonyl và nhóm heteroxycylsulfonyl trong đó mỗi phần tử thế còn có thể được tùy ý thế bằng các phần tử thế này.

Các ví dụ về nhân hai vòng dị vòng ngưng tụ không no được tùy ý thế của sáng chế bao gồm nhân hai vòng dị vòng ngưng tụ không no mà có thể được tùy ý thế bằng 1-5 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm nitro, nhóm xyano,

nhóm oxo, nhóm hydroxy, nhóm mercapto, nhóm carboxyl, nhóm sulfo, nhóm alkyl, nhóm alkenyl, nhóm alkynyl, nhóm xycloalkyl, nhóm xycloalkyliden-metyl, nhóm xycloalkenyl, nhóm xycloalkynyl, nhóm aryl, nhóm heteroxyclyl, nhóm alkoxy, nhóm alkenyloxy, nhóm alkynyloxy, nhóm xycloalkyloxy, nhóm xycloalkenyloxy, nhóm xycloalkynyloxy, nhóm aryloxy, nhóm heteroxyclyloxy, nhóm alkanoyl, nhóm alkenylcarbonyl, nhóm alkynylcarbonyl, nhóm xycloalkylcarbonyl, nhóm xycloalkenylcarbonyl, nhóm xycloalkynylcarbonyl, nhóm arylcarbonyl, nhóm heteroxyclylcarbonyl, nhóm alkoxy carbonyl, nhóm alkenyloxycarbonyl, nhóm alkynyloxy carbonyl, nhóm xycloalkyloxycarbonyl, nhóm xycloalkenyloxy carbonyl, nhóm xycloalkynyloxycarbonyl, nhóm aryloxycarbonyl, nhóm heteroxyclyloxycarbonyl, nhóm alkanoyloxy, nhóm alkenylcarbonyloxy, nhóm alkynylcarbonyloxy, nhóm xycloalkylcarbonyloxy, nhóm xycloalkenylcarbonyloxy, nhóm xycloalkynylcarbonyloxy, nhóm arylcarbonyloxy, nhóm heterocyclylcarbonyloxy, nhóm alkylthio, nhóm alkenylthio, nhóm alkynylthio, nhóm xycloalkylthio, nhóm xycloalkenylthio, nhóm xycloalkynylthio, nhóm arylthio, nhóm heteroxyclylthio, nhóm amino, nhóm monoalkylamino hoặc dialkylamino, nhóm monoalkanoylamino hoặc dialkanoylamino, nhóm monoalkoxy carbonylamino hoặc dialkoxy carbonylamino, nhóm monoarylcabonylamino hoặc diarylcabonylamino, nhóm alkylsulfinylamino, nhóm alkyl-sulfonylamino, nhóm arylsulfinylamino, nhóm arylsulfonylamino, nhóm carbamoyl, nhóm monoalkylcarbamoyl hoặc dialkylcarbamoyl, nhóm monoarylcabamoyl hoặc diarylcabamoyl, nhóm alkylsulfinyl, nhóm alkenylsulfinyl, nhóm alkynylsulfinyl, nhóm xycloalkylsulfinyl, nhóm xycloalkenylsulfinyl, nhóm xycloalkynylsulfinyl, nhóm arylsulfinyl, nhóm heteroxyclylsulfinyl, nhóm alkylsulfonyl, nhóm alkenylsulfonyl, nhóm alkynylsulfonyl, nhóm xycloalkylsulfonyl, nhóm xycloalkenylsulfonyl, nhóm xycloalkynylsulfonyl, nhóm arylsulfonyl, và nhóm heteroxyclylsulfonyl, trong đó mỗi phần tử thế còn có thể được tùy ý thế bằng các phần tử thế này.

Các ví dụ về vòng benzen được tùy ý thế của sáng chế bao gồm vòng benzen mà có thể được tùy ý thế bằng 1-5 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm nitro, nhóm xyano, nhóm hydroxy, nhóm mercapto, nhóm carboxyl, nhóm sulfo, nhóm alkyl, nhóm alkenyl, nhóm alkynyl, nhóm xycloalkyl, nhóm

xycloalkylidenmetyl, nhóm xycloalkenyl, nhóm xycloalkynyl, nhóm aryl, nhóm heteroxyclyl, nhóm alkoxy, nhóm alkenyloxy, nhóm alkynyloxy, nhóm xycloalkyloxy, nhóm xycloalkenyloxy, nhóm xycloalkynyloxy, nhóm aryloxy, nhóm heteroxyclyloxy, nhóm alkanoyl, nhóm alkenylcarbonyl, nhóm alkynylcarbonyl, nhóm xycloalkylcarbonyl, nhóm xycloalkenylcarbonyl, nhóm xycloalkynylcarbonyl, nhóm arylcarbonyl, nhóm heteroxyclylcarbonyl, nhóm alkoxy carbonyl, nhóm alkenyloxycarbonyl, nhóm alkynyloxycarbonyl, nhóm xycloalkyloxycarbonyl, nhóm xycloalkenyloxycarbonyl, nhóm xycloalkynyloxycarbonyl, nhóm aryloxycarbonyl, nhóm heteroxyclyloxycarbonyl, nhóm alkanoyloxy, nhóm alkenylcarbonyloxy, nhóm alkynylcarbonyloxy, nhóm xycloalkylcarbonyloxy, nhóm xycloalkenylcarbonyloxy, nhóm xycloalkynylcarbonyloxy, nhóm arylcarbonyloxy, nhóm heteroxyclylcarbonyloxy, nhóm alkylthio, nhóm alkenylthio, nhóm alkynylthio, nhóm xycloalkylthio, nhóm xycloalkenylthio, nhóm xycloalkynylthio, nhóm arylthio, nhóm heteroxyclylthio, nhóm amino, nhóm monoalkylamino hoặc dialkylamino, nhóm monoalkanoylamino hoặc dialkanoylamino, nhóm monoalkoxy carbonylamino hoặc dialkoxy carbonylamino, nhóm monoarylcabonylamino hoặc diarylcabonylamino, nhóm alkylsulfinylamino, nhóm alkylsulfonylamino, nhóm arylsulfinylamino, nhóm arylsulfonylamino, nhóm carbamoyl, nhóm monoalkylcarbamoyl hoặc dialkylcarbamoyl, nhóm monoarylcabamoyl hoặc diarylcabamoyl, nhóm alkylsulfinyl, nhóm alkenylsulfinyl, nhóm alkynylsulfinyl, nhóm xycloalkylsulfinyl, nhóm xycloalkenylsulfinyl, nhóm xycloalkynylsulfinyl, nhóm arylsulfinyl, nhóm heteroxyclylsulfinyl, nhóm alkylsulfonyl, nhóm alkenylsulfonyl, nhóm alkynylsulfonyl, nhóm xycloalkylsulfonyl, nhóm xycloalkenylsulfonyl, nhóm xycloalkynylsulfonyl, nhóm arylsulfonyl, nhóm heteroxyclylsulfonyl, nhóm alkylen, nhóm alkyleneoxy, nhóm alkylenedioxy, và nhóm alkenylen trong đó mỗi phân tử thể còn có thể được tùy ý thế bằng các phân tử thể này. Ngoài ra, các ví dụ về vòng benzen được tùy ý thế bao gồm vòng benzen được thế bằng nhóm alkylen để tạo vòng carbon được kết vòng cùng với nguyên tử carbon mà chúng được gắn kết vào đó, và còn bao gồm vòng benzen được thế bằng nhóm alkenylen để tạo vòng carbon được kết vòng như vòng benzen ngưng tụ cùng với nguyên tử carbon mà chúng được gắn kết vào đó.

Các ví dụ thích hợp hơn về nhân đơn vòng dị vòng không no được tùy ý thể bao gồm nhân đơn vòng dị vòng không no mà có thể được tùy ý thể bằng 1-3 phần tử thể được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, nhóm alkoxy, nhóm alkyl, nhóm haloalkyl, nhóm haloalkoxy, nhóm hydroxyalkyl, nhóm alkoxyalkyl, nhóm alkoxyalkoxy, nhóm alkenyl, nhóm alkynyl, nhóm xycloalkyl, nhóm xycloalkylidenmetyl, nhóm xycloalkenyl, nhóm xycloalkyloxy, nhóm aryl, nhóm aryloxy, nhóm arylalkoxy, nhóm xyano, nhóm nitro, nhóm amino, nhóm monoalkylamino hoặc dialkylamino, nhóm alkanoylamino, nhóm alkoxycarbonylamino, nhóm carboxyl, nhóm alkoxycarbonyl, nhóm carbamoyl, nhóm monoalkylcarbamoyl hoặc dialkylcarbamoyl, nhóm alkanoyl, nhóm alkylsulfonylamino, nhóm arylsulfonylamino, nhóm alkylsulfinyl, nhóm alkylsulfonyl, nhóm arylsulfonyl, nhóm heteroxyclyl, và nhóm oxo.

Các ví dụ thích hợp hơn về nhân hai vòng dị vòng ngưng tụ không no được tùy ý thể bao gồm nhân hai vòng dị vòng ngưng tụ không no mà có thể được tùy ý thể bằng 1-3 phần tử thể được độc lập chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, nhóm alkoxy, nhóm alkyl, nhóm haloalkyl, nhóm haloalkoxy, nhóm hydroxyalkyl, nhóm alkoxyalkyl, nhóm alkoxyalkoxy, nhóm alkenyl, nhóm alkynyl, nhóm xycloalkyl, nhóm xycloalkylidenmetyl, nhóm xycloalkenyl, nhóm xycloalkyloxy, nhóm aryl, nhóm aryloxy, nhóm arylalkoxy, nhóm xyano, nhóm nitro, nhóm amino, nhóm monoalkylamino hoặc dialkylamino, nhóm alkanoylamino, nhóm alkoxycarbonylamino, nhóm carboxyl, nhóm alkoxycarbonyl, nhóm carbamoyl, nhóm monoalkylcarbamoyl hoặc dialkylcarbamoyl, nhóm alkanoyl, nhóm alkylsulfonylamino, nhóm arylsulfonylamino, nhóm alkylsulfinyl, nhóm alkylsulfonyl, nhóm arylsulfonyl, nhóm heteroxyclyl, và nhóm oxo.

Các ví dụ thích hợp hơn về vòng benzen được tùy ý thể bao gồm vòng benzen mà có thể được tùy ý thể bằng 1-3 phần tử thể được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, nhóm alkoxy, nhóm alkyl, nhóm haloalkyl, nhóm haloalkoxy, nhóm hydroxyalkyl, nhóm alkoxyalkyl, nhóm alkoxyalkoxy, nhóm alkenyl, nhóm alkynyl, nhóm xycloalkyl, nhóm xycloalkylidenmetyl, nhóm xycloalkenyl, nhóm xycloalkyloxy, nhóm aryl, nhóm aryloxy, nhóm arylalkoxy, nhóm xyano, nhóm nitro, nhóm amino, nhóm monoalkylamino hoặc dialkylamino, nhóm alkanoylamino, nhóm alkoxycarbonylamino, nhóm carboxyl, nhóm alkoxycarbonyl, nhóm carbamoyl, nhóm

monoalkylcarbamoyl hoặc dialkylcarbamoyl, nhóm alkanoyl, nhóm alkylsulfonylamino, nhóm arylsulfonylamino, nhóm alkylsulfinyl, nhóm alkylsulfonyl, nhóm arylsulfonyl, nhóm heteroxyclyl, nhóm alkylen, nhóm alkyleneoxy, nhóm alkylenedioxy và nhóm alkenylen.

Tốt hơn, nếu nhân đơn vòng dị vòng không no được tùy ý thế là nhân đơn vòng dị vòng không no mà có thể được tùy ý thế bằng 1-3 phần tử thế, được độc lập chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, nhóm xyano, nhóm nitro, nhóm alkyl, nhóm alkenyl, nhóm alkynyl, nhóm xycloalkyl, nhóm xycloalkylidenmetyl, nhóm alkoxy, nhóm alkanoyl, nhóm alkylthio, nhóm alkylsulfonyl, nhóm alkylsulfinyl, nhóm amino, nhóm monoalkylamino hoặc dialkylamino, nhóm alkanoylamino, nhóm alkoxycarbonylamino, nhóm sulfamoyl, nhóm monoalkylsulfamoyl hoặc dialkylsulfamoyl, nhóm carboxyl, nhóm alkoxycarbonyl, nhóm carbamoyl, nhóm monoalkylcarbamoyl hoặc dialkylcarbamoyl, nhóm alkylsulfonylamino, nhóm phenyl, nhóm phenoxy, nhóm phenylsulfonylamino, nhóm phenylsulfonyl, nhóm heteroxyclyl và nhóm oxo;

nhân hai vòng dị vòng ngưng tụ không no được tùy ý thế là nhân hai vòng dị vòng ngưng tụ không no mà có thể được tùy ý thế bằng 1-3 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, nhóm xyano, nhóm nitro, nhóm alkyl, nhóm alkenyl, nhóm alkynyl, nhóm xycloalkyl, nhóm xycloalkylidenmetyl, nhóm alkoxy, nhóm alkylthio, nhóm alkylsulfonyl, nhóm alkylsulfinyl, nhóm amino, nhóm monoalkylamino hoặc dialkylamino, nhóm alkanoylamino, nhóm alkoxycarbonylamino, nhóm sulfamoyl, nhóm monoalkylsulfamoyl hoặc dialkylsulfamoyl, nhóm carboxyl, nhóm alkoxycarbonyl, nhóm carbamoyl, nhóm monoalkylcarbamoyl hoặc dialkylcarbamoyl, nhóm alkanoyl, nhóm alkylsulfonylamino, nhóm phenyl, nhóm phenoxy, nhóm phenylsulfonylamino, nhóm phenylsulfonyl, nhóm heteroxyclyl và nhóm oxo; và

vòng benzen được tùy ý thế là vòng benzen mà có thể được tùy ý thế bằng 1-3 phần tử thế, được độc lập chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, nhóm xyano, nhóm nitro, nhóm alkyl, nhóm alkenyl, nhóm alkynyl, nhóm xycloalkyl, nhóm xycloalkylidenmetyl, nhóm alkoxy, nhóm alkanoyl, nhóm alkylthio, nhóm alkylsulfonyl, nhóm alkylsulfinyl, nhóm amino, nhóm monoalkylamino hoặc

dialkylamino, nhóm alkanoylamino, nhóm alkoxycarbonylamino, nhóm sulfamoyl, nhóm monoalkylsulfamoyl hoặc dialkylsulfamoyl, nhóm carboxyl, nhóm alkoxycarbonyl, nhóm carbamoyl, nhóm monoalkylcarbamoyl hoặc dialkylcarbamoyl, nhóm alkylsufonylamino, nhóm phenyl, nhóm phenoxy, nhóm phenylsufonylamino, nhóm phenylsufonyl, nhóm heteroxyclyl, nhóm alkylen và nhóm alkenylen;

trong đó mỗi phần tử trong số các phần tử thể trên nhân đơn vòng dị vòng không no, nhân hai vòng dị vòng ngưng tụ không no và vòng benzen được đề cập trên đây có thể còn được thể bằng 1-3 phần tử thể, được độc lập chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, nhóm xyano, nhóm alkyl, nhóm haloalkyl, nhóm alkoxy, nhóm haloalkoxy, nhóm alkanoyl, nhóm alkylthio, nhóm alkylsufonyl, nhóm monoalkylamino hoặc dialkylamino, nhóm carboxyl, nhóm alkoxycarbonyl, nhóm phenyl, nhóm alkyleneoxy, nhóm alkylenedioxy, nhóm oxo, nhóm carbamoyl, và nhóm monoalkylcarbamoyl hoặc dialkylcarbamoyl.

Tốt hơn, nếu nhân đơn vòng dị vòng không no được tùy ý thể là nhân đơn vòng dị vòng không no mà có thể được tùy ý thể bằng 1-3 phần tử thể, được độc lập chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm alkyl, nhóm alkoxy, nhóm alkanoyl, nhóm monoalkylamino hoặc dialkylamino, nhóm alkanoylamino, nhóm alkoxycarbonylamino, nhóm carboxyl, nhóm alkoxycarbonyl, nhóm carbamoyl, nhóm monoalkylcarbamoyl hoặc dialkylcarbamoyl, nhóm phenyl, nhóm heteroxyclyl và nhóm oxo;

nhân hai vòng dị vòng ngưng tụ không no được tùy ý thể là nhân hai vòng dị vòng ngưng tụ không no mà có thể được tùy ý thể bằng 1-3 phần tử thể được độc lập chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm alkyl, nhóm alkoxy, nhóm alkanoyl, nhóm monoalkylamino hoặc dialkylamino, nhóm alkanoylamino, nhóm alkoxycarbonylamino, nhóm carboxy, nhóm alkoxycarbonyl, nhóm carbamoyl, nhóm monoalkylcarbamoyl hoặc dialkylcarbamoyl, nhóm phenyl, nhóm heteroxyclyl và nhóm oxo; và

vòng benzen được tùy ý thể là vòng benzen mà có thể được tùy ý thể bằng 1-3 phần tử thể, được độc lập chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm alkyl, nhóm alkoxy, nhóm alkanoyl, nhóm monoalkylamino hoặc dialkylamino, nhóm

alkanoylamino, nhóm alkoxy-carbonylamino, nhóm carboxyl, nhóm alkoxy-carbonyl, nhóm carbamoyl, nhóm monoalkylcarbamoyl hoặc dialkylcarbamoyl, nhóm phenyl, nhóm heterocyclyl, nhóm alkylen và nhóm alkenylen;

trong đó mỗi phần tử trong số các phần tử thể trên nhân đơn vòng dị vòng không no, nhân hai vòng dị vòng ngưng tụ không no và vòng benzen được đề cập trên đây có thể còn được thể bằng 1-3 phần tử thể, được độc lập chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm alkyl, nhóm haloalkyl, nhóm alkoxy, nhóm haloalkoxy, nhóm alkanoyl, nhóm monoalkylamino hoặc dialkylamino, nhóm carboxyl, nhóm hydroxy, nhóm phenyl, nhóm alkylendioxy, nhóm alkyleneoxy, nhóm alkoxy-carbonyl, nhóm carbamoyl và nhóm monoalkylcarbamoyl hoặc dialkylcarbamoyl.

Theo một phương án ưu tiên của sáng chế, trong hợp chất có công thức (I),

(1) Vòng A là nhân đơn vòng dị vòng không no mà có thể được tùy ý thể bằng 1-3 phần tử thể, được độc lập chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, nhóm xyano, nhóm nitro, nhóm alkyl, nhóm alkenyl, nhóm alkynyl, nhóm xycloalkyl, nhóm xycloalkylidenmetyl, nhóm alkoxy, nhóm alkanoyl, nhóm alkylthio, nhóm alkylsulfonyl, nhóm alkylsulfinyl, nhóm amino, nhóm monoalkylamino hoặc dialkylamino, nhóm sulfamoyl, nhóm monoalkylsulfamoyl hoặc dialkylsulfamoyl, nhóm carboxyl, nhóm alkoxy-carbonyl, nhóm carbamoyl, nhóm monoalkylcarbamoyl hoặc dialkylcarbamoyl, nhóm alkylsufonylamino, nhóm phenyl, nhóm phenoxy, nhóm phenylsufonylamino, nhóm phenylsulfonyl, nhóm heterocyclyl và nhóm oxo, và

Vòng B là nhân đơn vòng dị vòng không no, nhân hai vòng dị vòng ngưng tụ không no, hoặc vòng benzen, mỗi phần tử trong số chúng có thể được tùy ý thể bằng 1-3 phần tử thể, được độc lập chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, nhóm xyano, nhóm nitro, nhóm alkyl, nhóm alkenyl, nhóm alkynyl, nhóm xycloalkyl, nhóm xycloalkylidenmetyl, nhóm alkoxy, nhóm alkanoyl, nhóm alkylthio, nhóm alkylsulfonyl, nhóm alkylsulfinyl, nhóm amino, nhóm monoalkylamino hoặc dialkylamino, nhóm sulfamoyl, nhóm monoalkylsulfamoyl hoặc dialkylsulfamoyl, nhóm carboxyl, nhóm alkoxy-carbonyl, nhóm carbamoyl, nhóm monoalkylcarbamoyl hoặc dialkylcarbamoyl, nhóm alkylsufonylamino, nhóm phenyl, nhóm phenoxy, nhóm

phenylsulfonylamino, nhóm phenylsulfonyl, nhóm heteroxyclyl, nhóm alkylen và nhóm alkenylen;

(2) Vòng A là vòng benzen mà có thể được tùy ý thế bằng 1-3 phần tử thế, được độc lập chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, nhóm xyano, nhóm nitro, nhóm alkyl, nhóm alkenyl, nhóm alkynyl, nhóm xycloalkyl, nhóm xycloalkylidenmetyl, nhóm alkoxy, nhóm alkanoyl, nhóm alkylthio, nhóm alkylsulfonyl, nhóm alkylsulfinyl, nhóm amino, nhóm monoalkylamino hoặc dialkylamino, nhóm alkanoylamino, nhóm sulfamoyl, nhóm monoalkylsulfamoyl hoặc dialkylsulfamoyl, nhóm carboxyl, nhóm alkoxycarbonyl, nhóm carbamoyl, nhóm monoalkylcarbamoyl hoặc dialkylcarbamoyl, nhóm alkylsulfonylamino, nhóm phenyl, nhóm phenoxy, nhóm phenylsulfonylamino, nhóm phenylsulfonyl, nhóm heteroxyclyl, nhóm alkylen, và nhóm alkenylen, và

Vòng B là nhân đơn vòng dị vòng không no hoặc nhân hai vòng dị vòng ngưng tụ không no, mỗi phần tử trong số chúng có thể được tùy ý thế bằng 1-3 phần tử thế, được độc lập chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, nhóm xyano, nhóm nitro, nhóm alkyl, nhóm alkenyl, nhóm alkynyl, nhóm xycloalkyl, nhóm xycloalkylidenmetyl, nhóm alkoxy, nhóm alkanoyl, nhóm alkylthio, nhóm alkylsulfonyl, nhóm alkylsulfinyl, nhóm amino, nhóm monoalkylamino hoặc dialkylamino, nhóm sulfamoyl, nhóm monoalkylsulfamoyl hoặc dialkylsulfamoyl, nhóm carboxyl, nhóm alkoxycarbonyl, nhóm carbamoyl, nhóm monoalkylcarbamoyl hoặc dialkylcarbamoyl, nhóm alkylsulfonylamino, nhóm phenyl, nhóm phenoxy, nhóm phenylsulfonylamino, nhóm phenylsulfonyl, nhóm heteroxyclyl, nhóm alkylen và nhóm oxo; hoặc

(3) Vòng A là nhân hai vòng dị vòng ngưng tụ không no mà có thể được tùy ý thế bằng 1-3 phần tử thế, được độc lập chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, nhóm xyano, nhóm nitro, nhóm alkyl, nhóm alkenyl, nhóm alkynyl, nhóm xycloalkyl, nhóm xycloalkylidenmetyl, nhóm alkoxy, nhóm alkanoyl, nhóm alkylthio, nhóm alkylsulfonyl, nhóm alkylsulfinyl, nhóm amino, nhóm monoalkylamino hoặc dialkylamino, nhóm sulfamoyl, nhóm monoalkylsulfamoyl hoặc dialkylsulfamoyl, nhóm carboxyl, nhóm alkoxycarbonyl, nhóm carbamoyl, nhóm monoalkylcarbamoyl hoặc

dialkylcarbamoyl, nhóm alkylsufonylamino, nhóm phenyl, nhóm phenoxy, nhóm phenylsufonylamino, nhóm phenylsulfonyl, nhóm heteroxyclyl, và nhóm oxo, và

Vòng B là nhân đơn vòng dị vòng không no, nhân hai vòng dị vòng ngưng tụ không no, hoặc vòng benzen, mỗi phần tử trong số chúng có thể được tùy ý thế bằng 1-3 phần tử thế, được độc lập chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, nhóm xyano, nhóm nitro, nhóm alkyl, nhóm alkenyl, nhóm alkynyl, nhóm xycloalkyl, nhóm xycloalkylidenmetyl, nhóm alkoxy, nhóm alkanoyl, nhóm alkylthio, nhóm alkylsulfonyl, nhóm alkylsulfinyl, nhóm amino, nhóm monoalkylamino hoặc dialkylamino, nhóm sulfamoyl, nhóm monoalkylsulfamoyl hoặc dialkylsulfamoyl, nhóm carboxyl, nhóm alkoxycarbonyl, nhóm carbamoyl, nhóm monoalkylcarbamoyl hoặc dialkylcarbamoyl, nhóm alkylsufonylamino, nhóm phenyl, nhóm phenoxy, nhóm phenylsufonylamino, nhóm phenylsulfonyl, nhóm heteroxyclyl, nhóm alkylene và nhóm oxo;

trong đó mỗi phần tử trong số các phần tử thế trên vòng A và vòng B được đề cập trên đây có thể được tùy ý thế bằng 1-3 phần tử thế, được độc lập chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm alkyl, nhóm haloalkyl, nhóm alkoxy, nhóm haloalkoxy, nhóm alkanoyl, nhóm monoalkylamino hoặc dialkylamino, nhóm carboxyl, nhóm hydroxy, nhóm phenyl, nhóm alkylenedioxy, nhóm alkyleneoxy, nhóm alkoxycarbonyl, nhóm carbamoyl và nhóm monoalkylcarbamoyl hoặc dialkylcarbamoyl.

Theo một phương án được ưu tiên khác của sáng chế, trong hợp chất có công thức (I), vòng A và vòng B là

(1) Vòng A là nhân đơn vòng dị vòng không no mà có thể được tùy ý thế bằng nguyên tử halogen, nhóm alkyl thấp, nhóm halo-alkyl thấp, nhóm alkoxy thấp, hoặc nhóm oxo, và vòng B là (a) vòng benzen mà có thể được tùy ý thế bằng nguyên tử halogen; nhóm xyano; nhóm alkyl thấp; nhóm halo-alkyl thấp; nhóm alkoxy thấp; nhóm halo-alkoxy thấp; nhóm mono-alkylamino hoặc di-alkylamino thấp; nhóm phenyl được tùy ý thế bằng nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm alkyl thấp, nhóm halo-alkyl thấp, nhóm alkoxy thấp, hoặc nhóm mono-alkylamino hoặc di-alkylamino thấp; hoặc nhóm heteroxyclyl được tùy ý thế bằng nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm alkyl thấp, nhóm halo-alkyl thấp, nhóm alkoxy thấp, hoặc nhóm mono-alkylamino hoặc di-alkylamino

thấp; (b) nhân đơn vòng dị vòng không no mà có thể được tùy ý thế bằng nhóm được chọn từ nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm alkyl thấp, nhóm halo-alkyl thấp, nhóm alkoxy thấp, nhóm halo-alkoxy thấp, nhóm mono-alkylamino hoặc di-alkylamino thấp, nhóm phenyl mà có thể được thế bằng nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm alkyl thấp, nhóm halo-alkyl thấp, nhóm alkoxy thấp, hoặc nhóm mono-alkylamino hoặc di-alkylamino thấp; và nhóm heteroxyclyl mà có thể tùy ý được thế bằng nhóm được chọn từ nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm alkyl thấp, nhóm halo-alkyl thấp, nhóm alkoxy thấp, hoặc nhóm mono-alkylamino hoặc di-alkylamino thấp; hoặc (c) nhân hai vòng dị vòng ngưng tụ không no mà có thể được tùy ý thế bằng nhóm được chọn từ nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm alkyl thấp, nhóm halo-alkyl thấp, nhóm alkoxy thấp, nhóm halo-alkoxy thấp, nhóm mono-alkylamino hoặc di-alkylamino thấp, nhóm phenyl mà có thể được thế bằng nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm alkyl thấp, nhóm halo-alkyl thấp, nhóm alkoxy thấp, hoặc nhóm mono-alkylamino hoặc di-alkylamino thấp; và nhóm heteroxyclyl mà có thể tùy ý được thế bằng nhóm được chọn từ nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm alkyl thấp, nhóm halo-alkyl thấp, nhóm alkoxy thấp, hoặc nhóm mono-alkylamino hoặc di-alkylamino thấp;

(2) Vòng A là vòng benzen mà có thể được tùy ý thế bằng nguyên tử halogen, nhóm alkyl thấp, nhóm halo-alkyl thấp, nhóm alkoxy thấp, nhóm phenyl, hoặc nhóm alkenylen thấp, và vòng B là (a) nhân đơn vòng dị vòng không no mà có thể được tùy ý thế bằng nguyên tử halogen; nhóm xyano; nhóm alkyl thấp; nhóm halo-alkyl thấp; nhóm phenyl-alkyl thấp; nhóm alkoxy thấp; nhóm halo-alkoxy thấp; nhóm mono-alkylamino hoặc di-alkylamino thấp; nhóm phenyl được tùy ý thế bằng nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm alkyl thấp, nhóm halo-alkyl thấp, nhóm alkoxy thấp, nhóm mono-alkylamino hoặc di-alkylamino thấp, hoặc nhóm carbamoyl; hoặc nhóm heteroxyclyl được tùy ý thế bằng nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm alkyl thấp, nhóm halo-alkyl thấp, nhóm alkoxy thấp, nhóm mono-alkylamino hoặc di-alkylamino thấp hoặc nhóm carbamoyl; (b) nhân hai vòng dị vòng ngưng tụ không no mà có thể được tùy ý thế bằng nhóm được chọn từ nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm alkyl thấp, nhóm halo-alkyl thấp, nhóm phenyl-alkyl thấp, nhóm alkoxy thấp, nhóm halo-alkoxy thấp, nhóm mono-alkylamino hoặc di-alkylamino thấp, nhóm phenyl mà có thể được thế bằng nguyên tử

halogen, nhóm xyano, nhóm alkyl thấp, nhóm halo-alkyl thấp, nhóm alkoxy thấp, hoặc nhóm mono-alkylamino hoặc di-alkylamino thấp; và nhóm heteroxyclyl mà có thể tùy ý được thế bằng nhóm được chọn từ nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm alkyl thấp, nhóm halo-alkyl thấp, nhóm alkoxy thấp, hoặc nhóm mono-alkylamino hoặc di-alkylamino thấp; hoặc

(3) Vòng A là nhân hai vòng dị vòng ngưng tụ không no mà có thể được tùy ý thế bằng nguyên tử halogen, nhóm alkyl thấp, nhóm halo-alkyl thấp, nhóm alkoxy thấp, hoặc nhóm oxo, và vòng B là (a) vòng benzen mà có thể được tùy ý thế bằng nhóm được chọn từ nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm alkyl thấp, nhóm halo-alkyl thấp, nhóm alkoxy thấp, nhóm halo-alkoxy thấp, nhóm mono-alkylamino hoặc di-alkylamino thấp, nhóm phenyl mà có thể được thế bằng nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm alkyl thấp, nhóm halo-alkyl thấp, nhóm alkoxy thấp, hoặc nhóm mono-alkylamino hoặc di-alkylamino thấp; và nhóm heteroxyclyl mà có thể tùy ý được thế bằng nhóm được chọn từ nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm alkyl thấp, nhóm halo-alkyl thấp, nhóm alkoxy thấp, hoặc nhóm mono-alkylamino hoặc di-alkylamino thấp; (b) nhân đơn vòng dị vòng không no mà có thể được tùy ý thế bằng nguyên tử halogen; nhóm xyano; nhóm alkyl thấp; nhóm halo-alkyl thấp; nhóm alkoxy thấp; nhóm halo-alkoxy thấp; nhóm mono-alkylamino hoặc di-alkylamino thấp; nhóm phenyl được tùy ý thế bằng nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm alkyl thấp, nhóm halo-alkyl thấp, nhóm alkoxy thấp, hoặc nhóm mono-alkylamino hoặc di-alkylamino thấp; hoặc nhóm heteroxyclyl được tùy ý thế bằng nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm alkyl thấp, nhóm halo-alkyl thấp, nhóm alkoxy thấp, hoặc nhóm mono-alkylamino hoặc di-alkylamino thấp; hoặc (c) nhân hai vòng dị vòng ngưng tụ không no mà có thể được tùy ý thế bằng nhóm được chọn từ nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm alkyl thấp, nhóm halo-alkyl thấp, nhóm alkoxy thấp, nhóm halo-alkoxy thấp, nhóm mono-alkylamino hoặc di-alkylamino thấp, nhóm phenyl mà có thể được thế bằng nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm alkyl thấp, nhóm halo-alkyl thấp, nhóm alkoxy thấp, hoặc nhóm mono-alkylamino hoặc di-alkylamino thấp; và nhóm heteroxyclyl mà có thể tùy ý được thế bằng nhóm được chọn từ nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm alkyl thấp, nhóm halo-alkyl thấp, nhóm alkoxy thấp, hoặc nhóm mono-alkylamino hoặc di-alkylamino thấp.

Theo phương án được ưu tiên khác, trong hợp chất có công thức (I), Y là $-\text{CH}_2-$ và được liên kết ở vị trí 3 của vòng A, so với X thì ở vị trí 1, vòng A là vòng benzen mà được thế bằng 1-3 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm nhóm alkyl thấp, nhóm halo-alkyl thấp, nguyên tử halogen, nhóm alkoxy thấp, nhóm phenyl và nhóm alkenylen thấp, và vòng B là nhân đơn vòng dị vòng không no hoặc nhân hai vòng dị vòng ngưng tụ không no, mỗi phần tử trong số chúng có thể được thế bằng 1-3 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm nhóm alkyl thấp, nhóm halo-alkyl thấp, nhóm phenyl-alkyl thấp, nguyên tử halogen, nhóm alkoxy thấp, nhóm halo-alkoxy thấp, nhóm phenyl, nhóm halophenyl, nhóm xyanophenyl, nhóm alkylphenyl thấp, nhóm halo-alkylphenyl thấp, nhóm alkoxyphenyl thấp, nhóm halo-alkoxy phenyl thấp, nhóm alkylenedioxyphenyl thấp, nhóm alkyleneoxy phenyl thấp, nhóm monoalkylaminophenyl hoặc dialkylaminophenyl thấp, nhóm carbamoyl phenyl, nhóm monoalkylcarbamoylphenyl hoặc dialkylcarbamoylphenyl thấp, nhóm heteroxyclyl, nhóm haloheteroxyclyl, nhóm xyanoheteroxyclyl, nhóm alkylheteroxyclyl thấp, nhóm alkoxyheteroxyclyl thấp, nhóm monoalkylaminoheteroxyclyl hoặc dialkylaminoheteroxyclyl thấp, nhóm carbamoylheteroxyclyl, và nhóm monoalkylcarbamoyl hoặc dialkylcarbamoyl thấp.

Theo một phương án ưu tiên khác nữa, trong hợp chất có công thức (I), Y là $-\text{CH}_2-$ và được liên kết ở vị trí 3 của vòng A, so với X thì ở vị trí 1, vòng A là nhân đơn vòng dị vòng không no mà có thể được thế bằng 1-3 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm nhóm alkyl thấp, nguyên tử halogen, nhóm alkoxy thấp, và nhóm oxo, và vòng B là vòng benzen mà có thể được thế bằng 1-3 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm nhóm alkyl thấp, nhóm halo-alkyl thấp, nguyên tử halogen, nhóm alkoxy thấp, nhóm halo-alkoxy thấp, nhóm phenyl, nhóm halophenyl, nhóm xyanophenyl, nhóm alkylphenyl thấp, nhóm halo-alkylphenyl thấp, nhóm alkoxyphenyl thấp, nhóm heteroxyclyl, nhóm haloheteroxyclyl, nhóm xyanoheteroxyclyl, nhóm alkylheteroxyclyl thấp và nhóm alkoxyheteroxyclyl thấp.

Ngoài ra, theo một phương án ưu tiên khác, trong hợp chất có công thức (I), Y là $-\text{CH}_2-$ và được liên kết ở vị trí 3 của vòng A, so với X thì ở vị trí 1, vòng A là nhân đơn vòng dị vòng không no mà có thể được thế bằng 1-3 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm nhóm alkyl thấp, nguyên tử halogen, nhóm alkoxy thấp, và nhóm oxo, và vòng B là

nhân đơn vòng dị vòng không no hoặc nhân hai vòng dị vòng ngưng tụ không no, mỗi phần tử trong số chúng có thể được thế bằng 1-3 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm nhóm alkyl thấp, nhóm halo-alkyl thấp, nguyên tử halogen, nhóm alkoxy thấp, nhóm halo-alkoxy thấp, nhóm phenyl, nhóm halophenyl, nhóm xyanophenyl, nhóm alkylphenyl thấp, nhóm halo-alkylphenyl thấp, nhóm alkoxyphenyl thấp, nhóm halo-alkoxy thấpphenyl, nhóm heteroxyclyl, nhóm haloheteroxyclyl, nhóm xyanoheteroxyclyl, nhóm alkylheteroxyclyl thấp và nhóm alkoxyheteroxyclyl thấp. Theo một phương án ưu tiên khác nữa của sáng chế, X là nguyên tử carbon và Y là $-\text{CH}_2-$.

Ngoài ra, theo một phương án ưu tiên khác, trong hợp chất có công thức (I), vòng A và vòng B là

(1) Vòng A là vòng benzen mà có thể được tùy ý thế bằng 1-3 phần tử thế, được độc lập chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm alkyl thấp được tùy ý thế bằng nguyên tử halogen hoặc nhóm alkoxy thấp, nhóm alkoxy thấp được tùy ý thế bằng nguyên tử halogen hoặc nhóm alkoxy thấp, nhóm xycloalkyl, nhóm xycloalkoxy, nhóm phenyl, và nhóm alkenylen thấp, và

Vòng B là nhân đơn vòng dị vòng không no hoặc nhân hai vòng dị vòng ngưng tụ không no, mỗi phần tử trong số chúng có thể được tùy ý thế bằng 1-3 phần tử thế, được độc lập chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen; nhóm alkyl thấp được tùy ý thế bằng nguyên tử halogen, nhóm alkoxy thấp hoặc nhóm phenyl; nhóm alkoxy thấp được tùy ý thế bằng nguyên tử halogen hoặc nhóm alkoxy thấp; nhóm xycloalkyl; nhóm xycloalkoxy; nhóm phenyl được tùy ý thế bằng nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm alkyl thấp, nhóm halo-alkyl thấp, nhóm alkoxy thấp, nhóm halo-alkoxy thấp, hoặc nhóm carbamoyl; nhóm heteroxyclyl được tùy ý thế bằng nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm alkyl thấp, nhóm halo-alkyl thấp, nhóm alkoxy thấp, nhóm halo-alkoxy thấp hoặc nhóm carbamoyl; và nhóm oxo,

(2) Vòng A là nhân đơn vòng dị vòng không no mà có thể được tùy ý thế bằng 1-3 phần tử thế, được độc lập chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm alkyl thấp được tùy ý thế bằng nhóm alkoxy thấp, nhóm alkoxy thấp được tùy ý thế bằng nguyên tử halogen hoặc nhóm alkoxy thấp, nhóm xycloalkyl, nhóm xycloalkoxy, và nhóm oxo, và

Vòng B là vòng benzen mà có thể được tùy ý thế bằng 1-3 phần tử thế, được độc lập chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen; nhóm alkyl thấp được tùy ý thế bằng nguyên tử halogen, nhóm alkoxy thấp hoặc nhóm phenyl; nhóm alkoxy thấp được tùy ý thế bằng nguyên tử halogen hoặc nhóm alkoxy thấp; nhóm xycloalkyl; nhóm xycloalkoxy; nhóm phenyl được tùy ý thế bằng nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm alkyl thấp, nhóm halo-alkyl thấp, nhóm alkoxy thấp hoặc nhóm halo-alkoxy thấp; nhóm heteroxyclyl được tùy ý thế bằng nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm alkyl thấp, nhóm halo-alkyl thấp, nhóm alkoxy thấp hoặc nhóm halo-alkoxy thấp; nhóm alkylen thấp,

(3) Vòng A là nhân đơn vòng dị vòng không no mà có thể được tùy ý thế bằng 1-3 phần tử thế, được độc lập chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm alkyl thấp được tùy ý thế bằng nguyên tử halogen hoặc nhóm alkoxy thấp, nhóm alkoxy thấp được tùy ý thế bằng nguyên tử halogen hoặc nhóm alkoxy thấp, nhóm xycloalkyl, nhóm xycloalkoxy, và nhóm oxo,

Vòng B là nhân đơn vòng dị vòng không no hoặc nhân hai vòng dị vòng ngưng tụ không no, mỗi phần tử trong số chúng có thể được tùy ý thế bằng 1-3 phần tử thế, được độc lập chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen; nhóm alkyl thấp được tùy ý thế bằng nguyên tử halogen, nhóm alkoxy thấp hoặc nhóm phenyl; nhóm alkoxy thấp được tùy ý thế bằng nguyên tử halogen hoặc nhóm alkoxy thấp; nhóm xycloalkyl; nhóm xycloalkoxy; nhóm phenyl được tùy ý thế bằng nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm alkyl thấp, nhóm halo-alkyl thấp, nhóm alkoxy thấp hoặc nhóm halo-alkoxy thấp; nhóm heteroxyclyl được tùy ý thế bằng nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm alkyl thấp, nhóm halo-alkyl thấp, nhóm alkoxy thấp hoặc nhóm halo-alkoxy thấp; và nhóm oxo;

(4) Vòng A là nhân hai vòng dị vòng ngưng tụ không no mà có thể được tùy ý thế bằng 1-3 phần tử thế, được độc lập chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm alkyl thấp được tùy ý thế bằng nhóm alkoxy thấp, nhóm alkoxy thấp được tùy ý thế bằng nguyên tử halogen hoặc nhóm alkoxy thấp, nhóm xycloalkyl, nhóm xycloalkoxy, và nhóm oxo,

Vòng B là vòng benzen mà có thể được tùy ý thế bằng 1-3 phần tử thế, được độc lập chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen; nhóm alkyl thấp được tùy ý thế bằng nguyên tử halogen, nhóm alkoxy thấp hoặc nhóm phenyl; nhóm alkoxy thấp được tùy ý

thế bằng nguyên tử halogen hoặc nhóm alkoxy thấp; nhóm xycloalkyl; nhóm xycloalkoxy; nhóm phenyl được tùy ý thế bằng nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm alkyl thấp, nhóm halo-alkyl thấp, nhóm alkoxy thấp hoặc nhóm halo-alkoxy thấp; nhóm heteroxyclyl được tùy ý thế bằng nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm alkyl thấp, nhóm halo-alkyl thấp, nhóm alkoxy thấp hoặc nhóm halo-alkoxy thấp; và nhóm alkylen thấp, hoặc

(5) Vòng A là nhân đơn vòng dị vòng không no mà có thể được tùy ý thế bằng 1-3 phần tử thế, được độc lập chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm alkyl thấp được tùy ý thế bằng nhóm alkoxy thấp, nhóm alkoxy thấp được tùy ý thế bằng nguyên tử halogen hoặc nhóm alkoxy thấp, nhóm xycloalkyl, nhóm xycloalkoxy, và nhóm oxo,

Vòng B là nhân đơn vòng dị vòng không no hoặc nhân hai vòng dị vòng ngưng tụ không no, mỗi phần tử trong số chúng có thể được tùy ý thế bằng 1-3 phần tử thế, được độc lập chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen; nhóm alkyl thấp được tùy ý thế bằng nguyên tử halogen, nhóm alkoxy thấp hoặc nhóm phenyl; nhóm alkoxy thấp được tùy ý thế bằng nguyên tử halogen hoặc nhóm alkoxy thấp; nhóm xycloalkyl; nhóm xycloalkoxy; nhóm phenyl được tùy ý thế bằng nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm alkyl thấp, nhóm halo-alkyl thấp, nhóm alkoxy thấp hoặc nhóm halo-alkoxy thấp; nhóm heteroxyclyl được tùy ý thế bằng nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm alkyl thấp, nhóm halo-alkyl thấp, nhóm alkoxy thấp hoặc nhóm halo-alkoxy thấp; và nhóm oxo.

Theo một phương án ưu tiên khác, trong hợp chất có công thức (I), Y được liên kết ở vị trí 3 của vòng A, so với X thì ở vị trí 1, vòng A là vòng benzen mà có thể được tùy ý thế bằng nguyên tử halogen, nhóm alkyl thấp được tùy ý thế bằng nguyên tử halogen, nhóm alkoxy thấp, hoặc nhóm phenyl, và vòng B là nhân đơn vòng dị vòng không no hoặc nhân hai vòng dị vòng ngưng tụ không no mà có thể được tùy ý thế bằng 1-3 phần tử thế, được độc lập chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen; nhóm alkyl thấp được tùy ý thế bằng nguyên tử halogen hoặc nhóm phenyl; nhóm alkoxy thấp; nhóm phenyl được tùy ý thế bằng nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm alkyl thấp, nhóm halo-alkyl thấp, hoặc nhóm alkoxy thấp; nhóm heteroxyclyl được tùy ý thế bằng nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm alkyl thấp, nhóm halo-alkyl thấp, hoặc nhóm alkoxy thấp; và nhóm oxo.

Theo một phương án ưu tiên khác nữa, trong hợp chất có công thức (I), Y được liên kết ở vị trí 3 của vòng A, so với X thì ở vị trí 1, vòng A là nhân đơn vòng dị vòng không no mà có thể được tùy ý thế bằng phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen, nhóm alkyl thấp, và nhóm oxo, và vòng B là vòng benzen mà có thể được tùy ý thế bằng phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen; nhóm alkyl thấp được tùy ý thế bằng nguyên tử halogen hoặc nhóm phenyl; nhóm alkoxy thấp; nhóm phenyl được tùy ý thế bằng nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm alkyl thấp, nhóm halo-alkyl thấp, hoặc nhóm alkoxy thấp; nhóm heteroxyclyl được tùy ý thế bằng nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm alkyl thấp, nhóm halo-alkyl thấp, hoặc nhóm alkoxy thấp; và nhóm alkylen thấp.

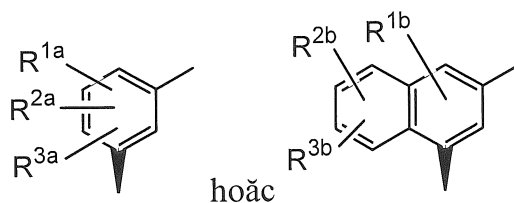
Các ví dụ thích hợp hơn về nhân đơn vòng dị vòng không no bao gồm nhân dị vòng không no có 5 hoặc 6 cạnh chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được độc lập chọn từ nguyên tử nitơ, nguyên tử oxy và nguyên tử lưu huỳnh. Cụ thể hơn, được ưu tiên là furan, thiophen, oxazol, isoxazol, triazol, tetrazol, pyrazol, pyridin, pyrimidin, pyrazin, dihydroisoxazol, dihydropyridin và thiazol. Nhân hai vòng dị vòng ngưng tụ không no thích hợp hơn bao gồm nhân dị vòng ngưng tụ không no có 9 đến 10 cạnh chứa 1 đến 4 nguyên tử khác loại được độc lập chọn từ nguyên tử nitơ, nguyên tử oxy và nguyên tử lưu huỳnh. Cụ thể hơn, được ưu tiên là indolin, isoindolin, benzothiazol, benzoxazol, indol, indazol, quinolin, isoquinolin, benzothiophen, benzofuran, thienothiophen và dihydroisoquinolin.

Theo một phương án được ưu tiên khác nữa, trong hợp chất có công thức (I), vòng A là vòng benzen mà có thể được tùy ý thế bằng phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm alkyl thấp, nhóm halo-alkyl thấp, nhóm alkoxy thấp, và nhóm phenyl, và vòng B là nhân dị vòng được chọn từ nhóm bao gồm thiophen, furan, benzofuran, benzothiophen và benzothiazol, trong đó nhân dị vòng có thể được tùy ý thế bằng phần tử thế được chọn từ nhóm dưới đây: nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm alkyl thấp, nhóm halo-alkyl thấp, nhóm phenyl-alkyl thấp, nhóm alkoxy thấp, nhóm halo-alkoxy thấp, nhóm phenyl, nhóm halophenyl, nhóm alkylphenyl thấp, nhóm alkoxyphenyl thấp, nhóm thienyl, nhóm halothienyl, nhóm pyridyl, nhóm halopyridyl và nhóm thiazolyl.

Theo phương án được ưu tiên khác nữa, trong hợp chất có công thức (I), Y là -CH₂-, vòng A là nhân đơn vòng dị vòng không no hoặc nhân hai vòng dị vòng ngưng tụ không no được chọn từ nhóm bao gồm thiophen, dihydroisoquinolin, dihydroisoxazol, triazol, pyrazol, dihydropyridin, dihydroindol, indol, indazol, pyridin, pyrimidin, pyrazin, quinolin và isoindolin, trong đó nhân dị vòng có thể được tùy ý thế bằng phần tử thế được chọn từ nhóm dưới đây: nguyên tử halogen, nhóm alkyl thấp, và nhóm oxo, và vòng B là vòng benzen mà có thể được tùy ý thế bằng phần tử thế được chọn từ nhóm dưới đây: nguyên tử halogen, nhóm alkyl thấp, nhóm halo-alkyl thấp, nhóm alkoxy thấp và nhóm halo-alkoxy thấp.

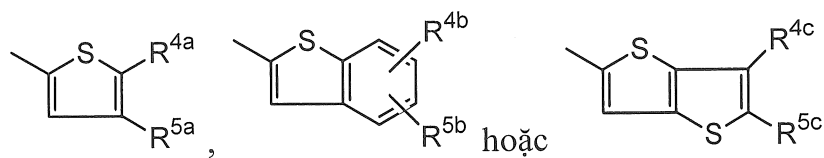
Theo một phương án được ưu tiên khác nữa, trong hợp chất có công thức (I), vòng A là vòng benzen mà được thế bằng nguyên tử halogen hoặc nhóm alkyl thấp, và vòng B là nhóm thienyl mà được thế bằng nhóm phenyl hoặc nhóm heteroxyclyl mà trong đó nhóm phenyl và nhóm heteroxyclyl đã nêu được thế bằng 1-3 phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm alkyl thấp, nhóm halo-alkyl thấp, nhóm alkoxy thấp và nhóm halo-alkoxy thấp.

Ngoài ra, theo khía cạnh khác của sáng chế, các ví dụ thích hợp hơn của hợp chất có công thức (I) bao gồm hợp chất trong đó vòng A là



trong đó mỗi R^{1a}, R^{2a}, R^{3a}, R^{1b}, R^{2b} và R^{3b} độc lập là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, nhóm alkoxy, nhóm alkyl, nhóm haloalkyl, nhóm haloalkoxy, nhóm hydroxyalkyl, nhóm alkoxyalkyl, nhóm alkoxyalkoxy, nhóm alkenyl, nhóm alkynyl, nhóm xycloalkyl, nhóm xycloalkylidenmetyl, nhóm xycloalkenyl, nhóm xycloalkyloxy, nhóm phenyl, nhóm phenylalkoxy, nhóm xyano, nhóm nitro, nhóm amino, nhóm monoalkylamino hoặc dialkylamino, nhóm alkanoylamino, nhóm carboxyl, nhóm alkoxy-carbonyl, nhóm carbamoyl, nhóm monoalkylcarbamoyl hoặc dialkylcarbamoyl, nhóm alkanoyl, nhóm alkylsulfonylamino, nhóm phenylsulfonylamino, nhóm alkylsulfinyl, nhóm alkylsulfonyl, hoặc nhóm phenylsulfonyl, và

Vòng B là



trong đó mỗi R^{4a} và R^{5a} độc lập là nguyên tử hydro; nguyên tử halogen; nhóm hydroxy; nhóm alkoxy; nhóm alkyl; nhóm haloalkyl; nhóm haloalkoxy; nhóm hydroxyalkyl; nhóm alkoxyalkyl; nhóm phenylalkyl; nhóm alkoxyalkoxy; nhóm hydroxyalkoxy; nhóm alkenyl; nhóm alkynyl; nhóm xycloalkyl; nhóm xycloalkylidenmetyl; nhóm xycloalkenyl; nhóm xycloalkyloxy; nhóm phenyloxy; nhóm phenylalkoxy; nhóm xyano; nhóm nitro; nhóm amino; nhóm monoalkylamino hoặc dialkylamino; nhóm alkanoylamino; nhóm carboxyl; nhóm alkoxycarbonyl; nhóm carbamoyl; nhóm monoalkylcarbamoyl hoặc dialkylcarbamoyl; nhóm alkanoyl; nhóm alkylsulfonylamino; nhóm phenylsulfonylamino; nhóm alkylsulfinyl; nhóm alkylsulfonyl; nhóm phenylsulfonyl; nhóm phenyl được tùy ý thế bằng nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm alkyl, nhóm haloalkyl, nhóm alkoxy, nhóm haloalkoxy, nhóm alkylendioxy, nhóm alkyleneoxy, nhóm monoalkylamino hoặc dialkylamino, nhóm carbamoyl, hoặc nhóm monoalkylcarbamoyl hoặc dialkylcarbamoyl; hoặc nhóm heteroxyclyl được tùy ý thế bằng nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm alkyl, nhóm haloalkyl, nhóm alkoxy, nhóm haloalkoxy, nhóm carbamoyl, hoặc nhóm monoalkylcarbamoyl hoặc dialkylcarbamoyl, hoặc R^{4a} và R^{5a} được liên kết với nhau ở các đầu cuối của chúng để tạo nhóm alkylen; và

Mỗi R^{4b} , R^{5b} , R^{4c} và R^{5c} độc lập là nguyên tử hydro; nguyên tử halogen; nhóm hydroxy; nhóm alkoxy; nhóm alkyl; nhóm haloalkyl; nhóm haloalkoxy; nhóm hydroxyalkyl; nhóm alkoxyalkyl; nhóm phenylalkyl; nhóm alkoxyalkoxy; nhóm hydroxyalkoxy; nhóm alkenyl; nhóm alkynyl; nhóm xycloalkyl; nhóm xycloalkylidenmetyl; nhóm xycloalkenyl; nhóm xycloalkyloxy; nhóm phenyloxy; nhóm phenylalkoxy; nhóm xyano; nhóm nitro; nhóm amino; nhóm monoalkylamino hoặc dialkylamino; nhóm alkanoylamino; nhóm carboxyl; nhóm alkoxycarbonyl; nhóm carbamoyl; nhóm monoalkylcarbamoyl hoặc dialkylcarbamoyl; nhóm alkanoyl; nhóm alkylsulfonylamino; nhóm phenylsulfonylamino; nhóm alkylsulfinyl; nhóm alkylsulfonyl; nhóm phenylsulfonyl; nhóm phenyl được tùy ý thế bằng nguyên tử halogen, nhóm xyano,

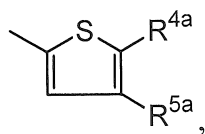
nhóm alkyl, nhóm haloalkyl, nhóm alkoxy, nhóm haloalkoxy, nhóm metylendioxy, nhóm etylenoxy, hoặc nhóm monoalkylamino hoặc dialkylamino; hoặc nhóm heteroxyclyl được tùy ý thế bằng nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm alkyl, nhóm haloalkyl, nhóm alkoxy hoặc nhóm haloalkoxy.

Được ưu tiên hơn là hợp chất có công thức (I) trong đó mỗi R^{1a} , R^{2a} , R^{3a} , R^{1b} , R^{2b} và R^{3b} độc lập là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm alkyl thấp, nhóm halo-alkyl thấp, nhóm alkoxy thấp, hoặc nhóm phenyl;

Mỗi R^{4a} và R^{5a} độc lập là nguyên tử hydro; nguyên tử halogen; nhóm alkyl thấp; nhóm halo-alkyl thấp; nhóm phenyl-alkyl thấp; nhóm phenyl được tùy ý thế bằng nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm alkyl thấp, nhóm halo-alkyl thấp, nhóm alkoxy thấp, nhóm halo-alkoxy thấp, nhóm metylendioxy, nhóm etylenoxy, nhóm mono-alkylamino hoặc di-alkylamino thấp, nhóm carbamoyl, hoặc nhóm monoalkylcarbamoyl hoặc dialkylcarbamoyl thấp; hoặc nhóm heteroxyclyl được tùy ý thế bằng nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm alkyl thấp, nhóm alkoxy thấp, nhóm carbamoyl, hoặc nhóm monoalkylcarbamoyl hoặc dialkylcarbamoyl thấp, hoặc R^{4a} và R^{5a} được liên kết với nhau ở các đầu cuối của chúng để tạo nhóm alkylen thấp; và

Mỗi R^{4b} , R^{5b} , R^{4c} và R^{5c} độc lập là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm alkyl thấp, nhóm halo-alkyl thấp, nhóm alkoxy thấp, hoặc nhóm halo-alkoxy thấp.

Được ưu tiên hơn nữa là hợp chất có công thức (I) mà trong đó vòng B là vòng có cấu trúc dưới đây

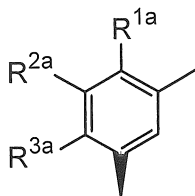


trong đó R^{4a} là nhóm phenyl được tùy ý thế bằng nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm alkyl thấp, nhóm halo-alkyl thấp, nhóm alkoxy thấp, nhóm halo-alkoxy thấp, nhóm metylendioxy, nhóm etylenoxy, nhóm mono-alkylamino hoặc di-alkylamino thấp, nhóm carbamoyl, hoặc nhóm monoalkylcarbamoyl hoặc dialkylcarbamoyl thấp; hoặc nhóm heteroxyclyl được tùy ý thế bằng nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm alkyl thấp, nhóm alkoxy thấp, nhóm carbamoyl, hoặc nhóm monoalkylcarbamoyl hoặc dialkylcarbamoyl thấp, và

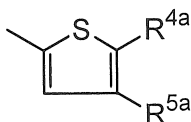
R^{5a} là nguyên tử hydro, hoặc

R^{4a} và R^{5a} được liên kết với nhau ở các đầu cuối của chúng để tạo nhóm alkylen thấp.

Ngoài ra, được ưu tiên hơn là hợp chất có công thức (I) mà trong đó vòng A là



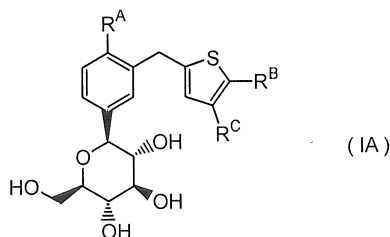
trong đó R^{1a} là nguyên tử halogen, nhóm alkyl thấp, hoặc nhóm alkoxy thấp, và R^{2a} và R^{3a} là những nguyên tử hydro; và vòng B là



trong đó R^{4a} là nhóm phenyl được tùy ý thế bằng phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm alkyl thấp, nhóm halo-alkyl thấp, nhóm alkoxy thấp, nhóm halo-alkoxy thấp, nhóm mono-alkylamino hoặc di-alkylamino thấp, nhóm carbamoyl, và nhóm monoalkylcarbamoyl hoặc dialkylcarbamoyl thấp; hoặc nhóm heterocyclyl được tùy ý thế bằng nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm alkyl thấp, nhóm alkoxy thấp, nhóm carbamoyl, hoặc nhóm monoalkylcarbamoyl hoặc dialkylcarbamoyl thấp, và R^{5a} là nguyên tử hydro, và Y là $-\text{CH}_2-$.

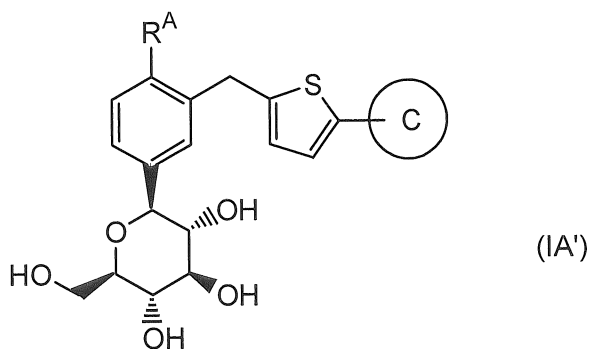
Theo phương án ưu tiên khác nữa, trong hợp chất có công thức (I), R^{4a} là nhóm phenyl được tùy ý thế bằng nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm alkyl thấp, nhóm halo-alkyl thấp, nhóm alkoxy thấp, hoặc nhóm halo-alkoxy thấp; hoặc nhóm heterocyclyl được tùy ý thế bằng nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm alkyl thấp, hoặc nhóm alkoxy thấp.

Theo phương án khác, hợp chất thích hợp hơn có công thức (I) có thể được trình bày bằng công thức dưới đây (IA):



trong đó R^A là nguyên tử halogen, nhóm alkyl thấp hoặc nhóm alkoxy thấp; R^B là nhóm phenyl được tùy ý thế bằng 1-3 phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm alkyl thấp, nhóm halo-alkyl thấp, nhóm alkoxy thấp, nhóm halo-alkoxy thấp, nhóm metylendioxy, nhóm etylenoxy, nhóm mono-alkylamino hoặc di-alkylamino thấp, nhóm carbamoyl, và nhóm monoalkylcarbamoyl hoặc dialkylcarbamoyl thấp; hoặc nhóm heteroxyclyl được tùy ý thế bằng 1-3 phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm alkyl thấp, nhóm halo-alkyl thấp, nhóm alkoxy thấp, nhóm halo-alkoxy thấp, nhóm mono-alkylamino hoặc di-alkylamino thấp, nhóm carbamoyl, và nhóm monoalkylcarbamoyl hoặc dialkylcarbamoyl thấp; và R^C là nguyên tử hydro; hoặc R^B và R^C được kết hợp lại là vòng benzen ngưng tụ mà có thể được thế bằng nguyên tử halogen, nhóm alkyl thấp, nhóm halo-alkyl thấp, nhóm alkoxy thấp hoặc nhóm halo-alkoxy thấp.

Theo một phương án ưu tiên, trong hợp chất có công thức (I), R^A là nguyên tử halogen hoặc nhóm alkyl thấp, R^C là nguyên tử hydro, và R^B là nhóm phenyl được thế bằng 1-3 phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm alkyl thấp, nhóm halo-alkyl thấp, nhóm alkoxy thấp, nhóm halo-alkoxy thấp, nhóm metylendioxy, nhóm etylenoxy, nhóm mono-alkylamino hoặc di-alkylamino thấp, nhóm carbamoyl, và nhóm monoalkylcarbamoyl hoặc dialkylcarbamoyl thấp; hoặc nhóm heteroxyclyl được thế bằng 1-3 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm alkyl thấp, nhóm halo-alkyl thấp, nhóm alkoxy thấp, nhóm halo-alkoxy thấp, nhóm mono-alkylamino hoặc di-alkylamino thấp, nhóm carbamoyl, và nhóm monoalkylcarbamoyl hoặc dialkylcarbamoyl thấp. Cấu trúc hóa học của những hợp chất như vậy được trình bày bằng công thức dưới đây (IA'):



trong đó R^A là nguyên tử halogen, hoặc nhóm alkyl thấp, vòng C là nhóm phenyl được thế bằng 1-3 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm

xyano, nhóm alkyl thấp, nhóm halo-alkyl thấp, nhóm alkoxy thấp, nhóm halo-alkoxy thấp, nhóm metylendioxy, nhóm etylenoxy, nhóm mono-alkylamino hoặc di-alkylamino thấp, nhóm carbamoyl, và nhóm monoalkylcarbamoyl hoặc dialkylcarbamoyl thấp; hoặc nhóm heteroxyclyl được thế bằng 1-3 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm alkyl thấp, nhóm halo-alkyl thấp, nhóm alkoxy thấp, nhóm halo-alkoxy thấp, nhóm mono-alkylamino hoặc di-alkylamino thấp, nhóm carbamoyl, và nhóm monoalkylcarbamoyl hoặc dialkylcarbamoyl thấp.

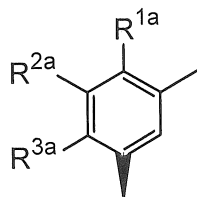
Theo một phương án ưu tiên khác nữa, trong hợp chất có công thức (I), vòng C là nhóm phenyl được thế bằng 1-3 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm alkyl thấp, nhóm halo-alkyl thấp, nhóm alkoxy thấp, nhóm halo-alkoxy thấp, và nhóm mono-alkylamino hoặc di-alkylamino thấp; hoặc nhóm heteroxyclyl được thế bằng phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm alkyl thấp, nhóm halo-alkyl thấp, nhóm alkoxy thấp và nhóm halo-alkoxy thấp.

Trong số chúng, hợp chất có công thức (I) mà trong đó vòng C là nhóm phenyl được thế bằng nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm alkyl thấp, nhóm halo-alkyl thấp, nhóm alkoxy thấp hoặc nhóm halo-alkoxy thấp; hoặc nhóm heteroxyclyl được thế bằng nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm alkyl thấp, hoặc nhóm alkoxy thấp thì được ưu tiên.

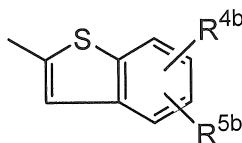
Nhóm heteroxyclyl được ưu tiên bao gồm nhóm heteroxyclyl có 5 hoặc 6 cạnh chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được độc lập chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử nitơ, nguyên tử oxy, và nguyên tử lưu huỳnh, hoặc nhóm heteroxyclyl có 9 hoặc 10 cạnh chứa 1 đến 4 nguyên tử khác loại được độc lập chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử nitơ, nguyên tử oxy và nguyên tử lưu huỳnh. Cụ thể là, nhóm thienyl, nhóm pyridyl, nhóm pyrimidyl, nhóm pyrazinyl, nhóm pyrazolyl, nhóm thiazolyl, nhóm quinolyl, nhóm tetrazolyl và nhóm oxazolyl thì được ưu tiên.

Theo một phương án ưu tiên khác nữa, trong hợp chất có công thức (I), vòng C là nhóm phenyl được thế bằng nguyên tử halogen hoặc nhóm xyano, hoặc nhóm pyridyl được thế bằng nguyên tử halogen.

Theo phương án khác, được ưu tiên là hợp chất có công thức (I), mà trong đó vòng A là

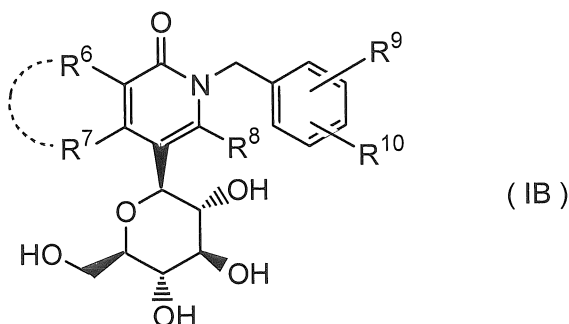


trong đó R^{1a} là nguyên tử halogen, nhóm alkyl thấp, hoặc nhóm alkoxy thấp, và R^{2a} và R^{3a} là những nguyên tử hydro; và vòng B là

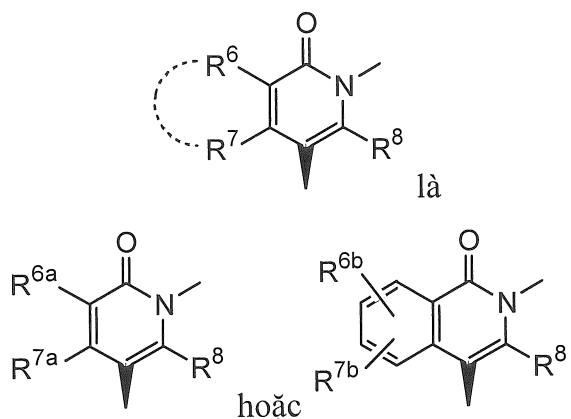


trong đó mỗi R^{4b} và R^{5b} độc lập là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm alkyl thấp, nhóm halo-alkyl thấp, nhóm alkoxy thấp, hoặc nhóm halo-alkoxy thấp.

Theo khía cạnh khác của sáng chế, các ví dụ thích hợp hơn của hợp chất có công thức (I), bao gồm hợp chất được trình bày bằng công thức (IB) dưới đây:

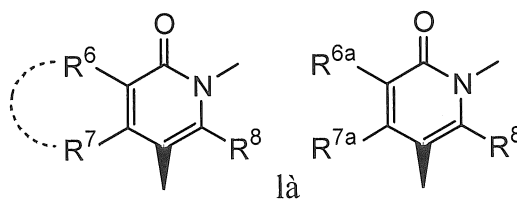


trong đó mỗi R^8 , R^9 và R^{10} độc lập là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, nhóm alkoxy, nhóm alkyl, nhóm haloalkyl, nhóm haloalkoxy, nhóm hydroxyalkyl, nhóm alkoxyalkyl, nhóm alkoxyalkoxy, nhóm alkenyl, nhóm alkynyl, nhóm xycloalkyl, nhóm xycloalkylidenmetyl, nhóm xycloalkenyl, nhóm xycloalkyloxy, nhóm aryloxy, nhóm arylalkoxy, nhóm xyano, nhóm nitro, nhóm amino, nhóm monoalkylamino hoặc dialkylamino, nhóm alkylcarbonylamino, nhóm carboxyl, nhóm alkoxy carbonyl, nhóm carbamoyl, nhóm monoalkylcarbamoyl hoặc dialkylcarbamoyl, nhóm alkanoyl, nhóm alkylsulfonylamino, nhóm arylsulfonylamino, nhóm alkylsulfinyl, nhóm alkylsulfonyl, hoặc nhóm arylsulfonyl; và nhóm được trình bày bằng:

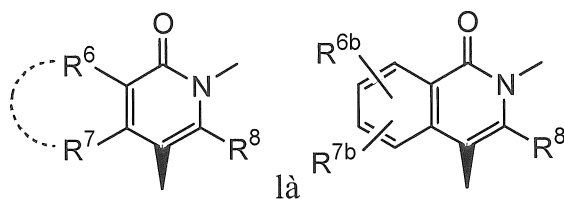


trong đó mỗi R^{6a} và R^{7a} độc lập là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, nhóm alkoxy, nhóm alkyl, nhóm haloalkyl, nhóm haloalkoxy, nhóm hydroxyalkyl, nhóm alkoxyalkyl, nhóm alkoxyalkoxy, nhóm alkenyl, nhóm alkynyl, nhóm xycloalkyl, nhóm xycloalkylidenmetyl, nhóm xycloalkenyl, nhóm xycloalkyloxy, nhóm aryloxy, nhóm arylalkoxy, nhóm xyano, nhóm nitro, nhóm amino, nhóm monoalkylamino hoặc dialkylamino, nhóm alkylcarbonylamino, nhóm carboxyl, nhóm alkoxycarbonyl, nhóm carbamoyl, nhóm monoalkylcarbamoyl hoặc dialkylcarbamoyl, nhóm alkanoyl, nhóm alkylsulfonylamino, nhóm arylsulfonylamino, nhóm alkylsulfinyl, nhóm alkylsulfonyl, hoặc nhóm arylsulfonyl và mỗi R^{6b} và R^{7b} độc lập là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm alkyl, nhóm haloalkyl, hoặc nhóm alkoxy.

Trong số các hợp chất được trình bày bằng công thức (IB), được ưu tiên hơn là hợp chất mà trong đó mỗi R^8 , R^9 và R^{10} độc lập là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm alkyl thấp, nhóm xycloalkyl, nhóm hydroxy-alkyl thấp, nhóm halo-alkyl thấp, nhóm alkoxy thấp-alkyl thấp, nhóm alkoxy thấp, nhóm xycloalkoxy, nhóm halo-alkoxy thấp, hoặc nhóm alkoxy thấp-alkoxy thấp, và nhóm được trình bày bằng:

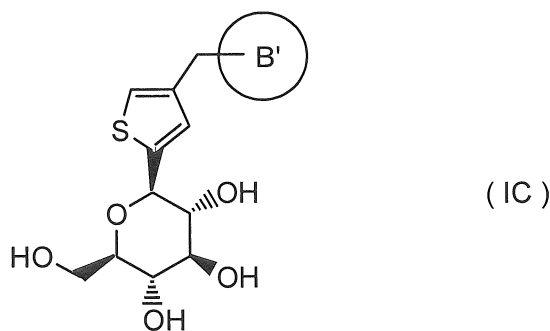


trong đó mỗi R^{6a} , R^{7a} độc lập là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm alkyl thấp, nhóm xycloalkyl, nhóm hydroxy-alkyl thấp, nhóm halo-alkyl thấp, nhóm alkoxy thấp-alkyl thấp, nhóm alkoxy thấp, nhóm xycloalkoxy, nhóm halo-alkoxy thấp, hoặc nhóm alkoxy thấp-alkoxy thấp, hoặc nhóm được trình bày bằng:



trong đó mỗi R^{6b} và R^{7b} độc lập là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm alkyl thấp, nhóm halo-alkyl thấp, hoặc nhóm alkoxy thấp.

Theo khía cạnh khác, các ví dụ thích hợp hơn của hợp chất có công thức (I) bao gồm hợp chất được trình bày bằng công thức dưới đây (IC):



trong đó vòng B' là vòng benzen được tùy ý thế, nhân đơn vòng dị vòng không no được tùy ý thế, hoặc nhân hai vòng dị vòng ngưng tụ không no được tùy ý thế.

Các ví dụ thích hợp hơn của vòng B' bao gồm vòng benzen và nhân dị vòng, cả hai trong số chúng có thể có (các) phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen; nhóm xyano; nhóm alkyl thấp được tùy ý thế bằng nguyên tử halogen; nhóm alkoxy thấp được tùy ý thế bằng một nguyên tử halogen; nhóm alkanoyl thấp; nhóm mono-alkylamino hoặc di-alkylamino thấp; nhóm alkoxycarbonyl thấp; nhóm carbamoyl; nhóm monoalkylcarbamoyl hoặc dialkylcarbamoyl thấp; nhóm phenyl được tùy ý thế bằng (các) phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm alkyl thấp được tùy ý thế bằng nguyên tử halogen, nhóm alkoxy thấp được tùy ý thế bằng nguyên tử halogen, nhóm alkanoyl thấp, nhóm mono-alkylamino hoặc di-alkylamino thấp, nhóm alkoxycarbonyl thấp, nhóm carbamoyl, hoặc nhóm monoalkylcarbamoyl hoặc dialkylcarbamoyl thấp; nhóm heteroxyclyl được tùy ý thế bằng (các) phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm alkyl thấp được tùy ý thế bằng nguyên tử halogen, nhóm alkoxy thấp được tùy ý thế bằng nguyên tử halogen, nhóm alkanoyl thấp, nhóm mono-alkylamino hoặc di-alkylamino thấp, nhóm alkoxycarbonyl thấp, nhóm

carbamoyl, hoặc nhóm monoalkylcarbamoyl hoặc dialkylcarbamoyl thấp; nhóm alkylen; và nhóm oxo.

Các ví dụ thích hợp hơn nữa của vòng B' bao gồm vòng benzen mà có thể được thế bằng phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen; nhóm xyano; nhóm alkyl thấp được tùy ý thế bằng nguyên tử halogen; nhóm alkoxy thấp được tùy ý thế bằng nguyên tử halogen; nhóm mono-alkylamino hoặc di-alkylamino thấp; nhóm phenyl được tùy ý thế bằng nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm alkyl thấp được tùy ý thế bằng nguyên tử halogen, nhóm alkoxy thấp được tùy ý thế bằng nguyên tử halogen; nhóm heterocyclyl được tùy ý thế bằng nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm alkyl thấp được tùy ý thế bằng nguyên tử halogen, nhóm alkoxy thấp được tùy ý thế bằng nguyên tử halogen.

Hợp chất được ưu tiên có công thức (I) có thể được chọn từ nhóm bao gồm :

1-(β -D-glucopyranosyl)-4-clo-3-(6-ethylbenzo[b]thiophen-2-ylmetyl)benzen;
 1-(β -D-glucopyranosyl)-4-clo-3-[5-(5-thiazolyl)-2- thienylmetyl]benzen;
 1-(β -D-glucopyranosyl)-4-clo-3-(5-phenyl-2-thienyl- metyl)benzen;
 1-(β -D-glucopyranosyl)-4-metyl-3-[5-(4-flophenyl)-2- thienylmetyl]benzen;
 1-(β -D-glucopyranosyl)-4-clo-3-[5-(2-pyrimidinyl)-2- thienylmetyl]benzen;
 1-(β -D-glucopyranosyl)-4-metyl-3-[5-(2-pyrimidinyl)-2- thienylmetyl]benzen;
 1-(β -D-glucopyranosyl)-4-clo-3-[5-(3-xyanophenyl)-2- thienylmetyl]benzen;
 1-(β -D-glucopyranosyl)-4-clo-3-[5-(4-xyanophenyl)-2- thienylmetyl]benzen;
 1-(β -D-glucopyranosyl)-4-metyl-3-[5-(6-flo-2-pyridyl)- 2-thienylmetyl]benzen;
 1-(β -D-glucopyranosyl)-4-clo-3-[5-(6-flo-2-pyridyl)- 2-thienylmetyl]benzen;
 1-(β -D-glucopyranosyl)-4-metyl-3-[5-(3-diflometyl- phenyl)-2-thienylmetyl]benzen;
 1-(β -D-glucopyranosyl)-4-metyl-3-[5-(3-xyanophenyl)-2- thienylmetyl]benzen;
 1-(β -D-glucopyranosyl)-4-metyl-3-[5-(4-xyanophenyl)-2- thienylmetyl]benzen;
 1-(β -D-glucopyranosyl)-4-clo-3-[5-(6-flo-3-pyridyl)- 2-thienylmetyl]benzen;
 1-(β -D-glucopyranosyl)-4-flo-3-(5-(3-xyanophenyl)-2- thienylmetyl)benzen;
 một muối được dụng của nó; và tiền được chất của nó.

Các hợp chất được đặc biệt ưu tiên có công thức (I) bao gồm:

1-(β -D-glucopyranosyl)-4-metyl-3-[5-(3-xyano- phenyl)-2-thienylmetyl]benzen, hoặc một muối được dụng của nó, hoặc một tiền được chất của nó;

1-(β -D-glucopyranosyl)-4-metyl-3-[5-(4-xyano- phenyl)-2-thienylmetyl]benzen, hoặc một muối được dụng của nó, hoặc một tiền được chất của nó;

1-(β -D-glucopyranosyl)-4-metyl-3-[5-(4-flo- phenyl)-2-thienylmetyl]benzen, hoặc một muối được dụng của nó, hoặc một tiền được chất của nó;

1-(β -D-glucopyranosyl)-4-clo-3-[5-(3-xyano- phenyl)-2-thienylmetyl]benzen, hoặc một muối được dụng của nó, hoặc một tiền được chất của nó;

1-(β -D-glucopyranosyl)-4-metyl-3-[5-(6-flo- 2-pyridyl)-2-thienylmetyl]benzen, hoặc một muối được dụng của nó, hoặc một tiền được chất của nó;

1-(β -D-glucopyranosyl)-4-clo-3-[5-(6-flo- 2-pyridyl)-2-thienylmetyl]benzen, hoặc một muối được dụng của nó, hoặc một tiền được chất của nó;

1-(β -D-glucopyranosyl)-4-clo-3-[5-(6-flo- 3-pyridyl)-2-thienylmetyl]benzen, hoặc một muối được dụng của nó, hoặc một tiền được chất của nó; và

1-(β -D-glucopyranosyl)-4-flo-3-(5-(3-xyanophenyl)-2- thienylmetyl)benzen, hoặc một muối được dụng của nó, hoặc một tiền được chất của nó.

Muối được dụng của các hợp chất có công thức (I) bao gồm, ví dụ, muối với kim loại kiềm như lithi, natri, kali, v.v.; muối với kim loại kiềm thổ như canxi, magie, v.v.; muối với kẽm hoặc nhôm; muối với bazơ hữu cơ như amoni, cholin, dietanolamin, lysin, etylendiamin, t-butylamin, t-octylamin, tris(hydroxymetyl)aminometan, N-metyl glucosamin, trietanolamin và dehydroabietylamin; muối với axit vô cơ như axit clohydric, axit bromhydric hóa, axit hydroiodic, axit sulfuric, axit nitric, axit phosphoric, v.v.; hoặc muối với axit hữu cơ như axit formic, axit axetic, axit propionic, axit oxalic, axit malonic, axit suxinic, axit fumaric, axit maleic, axit lactic, axit malic, axit tartaric, axit xitric, axit metansulfonic, axit etansulfonic, axit benzensulfonic, v.v.; hoặc muối với axit amin có tính axit như axit aspartic, axit glutamic, v.v.

Thuật ngữ “tiền được chất” có nghĩa là este hoặc carbonat, chất này được tạo ra bằng cách cho một hoặc nhiều nhóm hydroxy của hợp chất có công thức (I) phản ứng với chất axyl hóa được thế bằng alkyl, alkoxy hoặc aryl theo một phương pháp thông thường để tạo axetat, pivalat, metylcarbonat, benzoat, v.v. Ngoài ra, tiền được chất còn bao gồm

este hoặc amit, chất này được tạo ra một cách tương tự bằng cách cho một hoặc nhiều nhóm hydroxy của hợp chất có công thức (I) phản ứng với axit amin- α hoặc axit amin- β , v.v. bằng cách sử dụng chất làm ngưng tụ theo một phương pháp thông thường.

Các hợp chất có công thức (I) còn bao gồm hỗn hợp của các chất đồng phân lập thể, hoặc mỗi chất đồng phân tinh khiết hoặc hầu như tinh khiết. Ví dụ, hợp chất này có thể tùy ý có một hoặc nhiều tâm không đối xứng ở nguyên tử carbon chứa phân tử bất kỳ trong số các phân tử thể. Do đó, các hợp chất có công thức (I) có thể tồn tại ở dạng đồng phân đối ảnh hoặc chất đồng phân không đối quang, hoặc một hỗn hợp của chúng. Khi các hợp chất có công thức (I) chứa liên kết kép, hợp chất này có thể tồn tại ở dạng đồng phân hình học (hợp chất cis, hợp chất trans), và khi các hợp chất có công thức (I) chứa liên kết chưa bão hòa như carbonyl, thì hợp chất này có thể tồn tại ở dạng đồng phân hỗn biến, và hợp chất này còn bao gồm các chất đồng phân này hoặc một hỗn hợp của chúng. Hợp chất ban đầu ở dạng hỗn hợp triệt quang, chất đồng phân đối ảnh hoặc chất đồng phân không đối quang có thể được sử dụng trong các quy trình điều chế hợp chất của sáng chế. Khi thu được hợp chất này ở dạng đồng phân không đối quang hoặc đồng phân đối ảnh, thì chúng có thể được tách theo một phương pháp thông thường như sắc ký hoặc kết tinh phân đoạn.

Ngoài ra, các hợp chất có công thức (I) bao gồm muối nội phân tử, hydrat, solvat hoặc dạng đa hình của chúng.

Các dược phẩm của sáng chế hướng đến việc điều trị và/hoặc phòng ngừa (trong đó có việc làm trì hoãn sự tiến triển hoặc khởi phát của) của “các rối loạn liên quan đến glucoza”. Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “rối loạn liên quan đến glucoza” được định nghĩa là rối loạn bất kỳ được đặc trưng bởi hoặc phát triển lên như là hậu quả của mức glucoza cao. Các rối loạn liên quan đến glucoza bao gồm bệnh đái tháo đường, bệnh vông mạc do đái tháo đường, bệnh thần kinh do đái tháo đường, bệnh thận do đái tháo đường, tình trạng lành vết thương chậm, tình trạng kháng insulin, glucoza-huyết cao, tình trạng tăng insulin-huyết, mức axit béo trong máu cao, mức glucoza trong máu cao, lipid-huyết cao, béo phì, tình trạng tăng triglixerit-huyết, hội chứng X, các biến chứng của đái tháo đường, vữa xơ động mạch, hoặc huyết áp cao. Cụ thể là, “rối loạn liên quan đến glucoza” là bệnh đái tháo đường (bệnh đái tháo đường typ 1 và typ 2, v.v.), các biến chứng của đái

tháo đường (như bệnh võng mạc do đái tháo đường, bệnh thần kinh do đái tháo đường, bệnh thận do đái tháo đường), béo phì, hoặc glucoza-huyết cao ngay sau bữa ăn.

Theo một phương án của sáng chế, rối loạn liên quan đến glucoza được chọn từ nhóm bao gồm bệnh đái tháo đường, bệnh võng mạc do đái tháo đường, bệnh thần kinh do đái tháo đường, bệnh thận do đái tháo đường, tình trạng lành vết thương chậm, tình trạng kháng insulin, glucoza-huyết cao, tình trạng tăng insulin-huyết, mức axit béo trong máu cao, lipit-huyết cao, béo phì, tình trạng tăng triglixerit-huyết, hội chứng X, các biến chứng của đái tháo đường, vữa xơ động mạch và huyết áp cao.

Theo phương án khác của sáng chế, rối loạn liên quan đến glucoza được chọn từ nhóm bao gồm bệnh đái tháo đường typ 1, bệnh đái tháo đường typ 2, bệnh võng mạc do đái tháo đường, bệnh thần kinh do đái tháo đường, bệnh thận do đái tháo đường, béo phì và glucoza-huyết cao ngay sau bữa ăn. Theo phương án khác của sáng chế, rối loạn liên quan đến glucoza được chọn từ nhóm bao gồm bệnh đái tháo đường typ 1, bệnh đái tháo đường typ 2, bệnh võng mạc do đái tháo đường, bệnh thần kinh do đái tháo đường, bệnh thận do đái tháo đường, béo phì, và tình trạng lành vết thương chậm. Theo phương án khác của sáng chế, các rối loạn liên quan đến glucoza được chọn từ nhóm bao gồm tình trạng kiểm soát glucoza-huyết kém, bệnh đái tháo đường typ 2, hội chứng X, bệnh đái tháo đường ở thời kỳ thai nghén, tình trạng kháng insulin, glucoza-huyết cao. Theo phương án khác của sáng chế, rối loạn liên quan đến glucoza là bệnh đái tháo đường typ 2.

Theo phương án khác, rối loạn liên quan đến glucoza được chọn từ nhóm bao gồm mức glucoza cao, tình trạng tiền đái tháo đường, suy giảm dung nạp glucoza qua đường miệng, tình trạng kiểm soát glucoza-huyết kém, bệnh đái tháo đường typ 2, hội chứng X (còn được gọi là hội chứng chuyển hóa), bệnh đái tháo đường ở thời kỳ thai nghén, tình trạng kháng insulin và glucoza-huyết cao.

Điều trị các rối loạn liên quan đến glucoza có thể bao gồm việc hạ thấp mức glucoza, cải thiện tình trạng kiểm soát glucoza-huyết, làm giảm tình trạng kháng insulin và/hoặc phòng ngừa sự phát triển của rối loạn liên quan đến glucoza (ví dụ, ngăn ngừa bệnh nhân mắc tình trạng suy giảm dung nạp glucoza qua đường miệng hoặc mức glucoza cao khỏi phát triển bệnh đái tháo đường typ 2).

Như được sử dụng ở đây, các thuật ngữ “Hội chứng X”, “Hội chứng chuyển hóa” và “Hội chứng chuyển hóa X” có nghĩa là rối loạn gây ra yếu tố nguy cơ cho việc phát triển bệnh đái tháo đường typ 2 và bệnh tim mạch và được đặc trưng bởi tình trạng kháng insulin và tình trạng tăng insulin-huyết và có thể có một hoặc nhiều hiện tượng sau đi kèm: (a) tình trạng không dung nạp glucoza, (b) bệnh đái tháo đường typ 2, (c) rối loạn lipit-huyết, (d) huyết áp cao và (e) béo phì.

Thuật ngữ “đối tượng” như được sử dụng ở đây, được dùng để chỉ động vật, tốt hơn, nếu là động vật có vú, tốt hơn cả, nếu là người, mà người này là đối tượng của điều trị, quan sát hoặc thử nghiệm.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “chế phẩm” là có ý bao hàm sản phẩm chứa thành phần đã định theo lượng đã định, cũng như sản phẩm bất kỳ là kết quả, trực tiếp hoặc gián tiếp, của các sự kết hợp của những thành phần đã định theo lượng đã định này.

Như được sử dụng ở đây, trừ khi có ghi chú khác, các thuật ngữ “điều trị”, “sự điều trị” và các thuật ngữ tương tự, bao gồm việc quản lý và chăm sóc đối tượng hoặc bệnh nhân (tốt hơn, nếu là động vật có vú, càng tốt hơn, nếu là người) vì mục đích chống lại bệnh, tình trạng, hoặc rối loạn và bao gồm việc cho dùng hợp chất của sáng chế để ngăn ngừa sự khởi phát của các triệu chứng hoặc các biến chứng, làm giảm các triệu chứng hoặc các biến chứng, hoặc loại trừ bệnh, tình trạng hoặc rối loạn.

Như được sử dụng ở đây, trừ khi có ghi chú khác, thuật ngữ “phòng ngừa” bao gồm (a) mức giảm về tần suất của một hoặc nhiều triệu chứng; (b) sự giảm về mức độ trầm trọng của một hoặc nhiều triệu chứng; (c) sự trì hoãn hoặc tránh được sự phát triển của các triệu chứng khác nữa; và/hoặc (d) sự trì hoãn hoặc tránh được sự phát triển của rối loạn hoặc tình trạng bệnh.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ nhìn nhận rằng trong đó sáng chế này đề xuất các dược phẩm phòng ngừa, đối tượng cần đến chúng (tức là đối tượng cần đến sự phòng ngừa) bao gồm đối tượng hoặc bệnh nhân bất kỳ (tốt hơn, nếu là động vật có vú, càng tốt hơn, nếu là người) mà đã và đang trải qua hoặc biểu hiện ít nhất một triệu chứng của rối loạn, bệnh hoặc tình trạng cần được phòng ngừa. Ngoài ra, đối tượng cần đến chúng còn có thể là đối tượng (tốt hơn, nếu là động vật có vú, càng tốt hơn, nếu là người) mà đã không biểu hiện các triệu chứng bất kỳ của rối loạn, bệnh hoặc tình trạng

cần được phòng ngừa, nhưng họ đã được bác sĩ, nhà lâm sàng hoặc nhà chuyên môn y khoa khác cho rằng là đang có nguy cơ phát triển rối loạn, bệnh hoặc tình trạng đã nêu. Ví dụ, đối tượng này có thể được cho là đang có nguy cơ phát triển rối loạn, bệnh hoặc tình trạng (và do đó cần đến sự phòng ngừa hoặc điều trị dự phòng) như là hậu quả của tiền sử bệnh của đối tượng, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, lịch sử gia đình, bẩm chất, các rối loạn hoặc các tình trạng cùng tồn tại (xảy ra đồng thời), xét nghiệm di truyền và các yếu tố tương tự.

Thuật ngữ “lượng hữu hiệu điều trị” như được sử dụng ở đây, có nghĩa là lượng hợp chất có hoạt tính hoặc được chất tạo ra được phản ứng sinh học hoặc y học trong hệ mô, động vật hoặc con người đang được nghiên cứu bởi nhà nghiên cứu, bác sĩ thú y, bác sĩ y khoa hoặc nhà lâm sàng khác, bao gồm việc làm giảm các triệu chứng của bệnh hoặc rối loạn đang được điều trị.

Trong đó sáng chế đề xuất liệu pháp đồng thời hoặc liệu pháp kết hợp, bao gồm việc cho dùng (a) metformin hoặc một muối được dụng của nó và (b) hợp chất có công thức (I) hoặc một muối được dụng của nó, “lượng hữu hiệu điều trị” có nghĩa là lượng của sự kết hợp của các chất được gộp lại sao cho tác dụng kết hợp tạo ra phản ứng y học hoặc sinh học mong muốn. Ví dụ, lượng hữu hiệu điều trị của liệu pháp đồng thời bao gồm việc cho dùng (a) metformin hoặc một muối được dụng của nó và (b) hợp chất có công thức (I) hoặc một muối được dụng của nó, sẽ là lượng của (a) metformin hoặc một muối được dụng của nó và (b) hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó mà khi được kết hợp lại hoặc liên tiếp có tác dụng kết hợp mà hữu hiệu về phương diện điều trị. Ngoài ra, Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ nhận thấy rằng trong trường hợp liệu pháp đồng thời có lượng hữu hiệu điều trị, như trong ví dụ trên đây, từng lượng của (a) metformin hoặc muối được dụng của nó và/hoặc lượng của (b) hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó riêng biệt có thể hữu hiệu hoặc có thể không hữu hiệu về phương diện điều trị.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này còn nhìn nhận rằng thuật ngữ “lượng hữu hiệu điều trị” của liệu pháp đồng thời bao gồm việc cho dùng (a) glyburit, và (b) hợp chất có công thức (I) hoặc một muối được dụng của nó có nghĩa là lượng glyburit và lượng hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó, mà khi được kết hợp lại

hoặc liên tiếp có tác dụng kết hợp mà hữu hiệu về phương diện điều trị; và rằng từng lượng của mỗi hợp phần trong số các hợp phần đã nêu riêng biệt có thể hữu hiệu hoặc có thể không hữu hiệu về phương diện điều trị.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này còn nhìn nhận rằng “lượng hữu hiệu điều trị” của liệu pháp đồng thời bao gồm việc cho dùng (a) metformin hoặc một muối dược dụng của nó, (b) hợp chất có công thức (I) hoặc một muối dược dụng của nó và (c) sulfonylure (tốt hơn, nếu là glyburit) hoặc muối dược dụng của nó có nghĩa là lượng của mỗi hợp phần trong số các hợp phần mà khi được kết hợp lại hoặc liên tiếp có tác dụng kết hợp mà hữu hiệu về phương diện điều trị; và rằng từng lượng của mỗi hợp phần trong số các hợp phần riêng biệt có thể hữu hiệu hoặc có thể không hữu hiệu về phương diện điều trị.

Như được sử dụng ở đây, các thuật ngữ “liệu pháp đồng thời” và “liệu pháp kết hợp” có nghĩa là việc điều trị đối tượng cần đến chúng bằng cách cho dùng (a) metformin hoặc một muối dược dụng của nó (b) hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của nó và tùy ý (c) sulfonylure (tốt hơn, nếu là glyburit) hoặc muối dược dụng của nó, trong đó (a) metformin hoặc một muối dược dụng của nó, (b) hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của nó và tùy ý (c) sulfonylure (tốt hơn, nếu là glyburit) hoặc muối dược dụng của nó được cho dùng bằng phương tiện thích hợp bất kỳ, một cách đồng thời, một cách liên tiếp, một cách tách biệt hoặc ở dạng liều dùng dược dụng đơn lẻ. Khi (a) metformin hoặc một muối dược dụng của nó, (b) hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của nó và tùy ý (c) sulfonylure (tốt hơn, nếu là glyburit) hoặc muối dược dụng của nó được cho dùng ở dạng liều dùng tách biệt, con số liều được cho dùng mỗi ngày của mỗi hợp chất có thể giống hoặc khác nhau. (a) Metformin hoặc một muối dược dụng của nó, (b) hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của nó và tùy ý (c) sulfonylure (tốt hơn, nếu là glyburit) hoặc muối dược dụng của nó, có thể được cung cấp thông qua cùng một đường dùng thuốc hoặc các đường dùng thuốc khác nhau. Các ví dụ về các phương pháp dùng thuốc thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, đường miệng, vào tĩnh mạch (iv), vào trong cơ (im), dưới da (sc), qua chân bì và trực tràng. Các hợp chất cũng có thể được cho dùng một cách trực tiếp vào hệ thần kinh bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, đường dùng thuốc vào trong não, vào trong tâm thất, vào trong não thất, vào trong

nước của cột thần kinh, trong bể, trong cột sống và/hoặc quanh cột sống bằng cách phân tán thông qua kim và/hoặc ống thông vào trong sọ hoặc trong đốt sống có hoặc không có thiết bị bơm. (a) Metformin hoặc một muối dược dụng của nó, (b) hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của nó và tùy ý (c) sulfonylure (tốt hơn, nếu là glyburit) hoặc muối dược dụng của nó có thể được cung cấp theo chế độ đồng thời hoặc chế độ xen kẽ, ở cùng một thời điểm hoặc ở các thời điểm khác nhau trong suốt liệu trình, một cách đồng thời ở dạng được chia nhỏ hoặc ở dạng đơn lẻ. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này còn nhìn nhận rằng phần bản luận trên đây liên quan đến “liệu pháp đồng thời” và “liệu pháp kết hợp” sẽ áp dụng một cách tương tự cho liệu pháp đồng thời hoặc liệu pháp kết hợp dùng cho việc điều trị rối loạn liên quan đến glucoza bao gồm việc cung cấp cho đối tượng cần đến chúng (a) glyburit, và (b) hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của nó.

Để có sự mô tả súc tích hơn, một số hình thức biểu đạt định lượng ở đây được nêu ra ở dạng khoảng từ lượng X đến lượng Y. Cần phải hiểu rằng trong đó một khoảng được nêu ra, thì khoảng đó không chỉ giới hạn ở cận trên và cận dưới đã nêu ra đó, nhưng đúng hơn là bao gồm khoảng đầy đủ từ lượng X đến lượng Y, hoặc lượng hoặc khoảng bất kỳ trong đó.

Để có sự mô tả súc tích hơn, một số hình thức biểu đạt định lượng được đưa ra ở đây không được xác định bằng thuật ngữ “khoảng chừng”. Cần phải hiểu rằng dù thuật ngữ “khoảng chừng” được sử dụng một cách tường minh hay không, mọi con số được nêu ra ở đây đều có ý đề cập đến chính giá trị được nêu ra đó, và nó còn có ý đề cập đến giá trị xấp xỉ của giá trị được đưa ra đó mà sẽ được suy diễn một cách hợp lý dựa trên kỹ năng thông thường trong lĩnh vực kỹ thuật này, trong đó có những giá trị xấp xỉ do điều kiện thử nghiệm và/hoặc điều kiện đo của giá trị được đưa ra đó.

Sáng chế còn bao gồm các dược phẩm chứa (a) metformin hoặc một muối dược dụng của nó và (b) hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của nó với tá dược dược dụng. Các dược phẩm của sáng chế được mô tả ở đây trong vai trò là thành phần hoạt tính có thể được điều chế bằng cách trộn nhuyễn (a) metformin hoặc một muối dược dụng của nó và (b) hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của nó với tá dược dược dụng theo các kỹ thuật tạo hợp chất dược dụng thông thường.

Sáng chế còn bao gồm các dược phẩm chứa (a) glyburit, và (b) hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó với tá dược được dụng. Các dược phẩm của sáng chế được mô tả ở đây trong vai trò là thành phần hoạt tính có thể được điều chế bằng cách trộn nhuyễn (a) glyburit, và (b) hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó với tá dược được dụng theo các kỹ thuật tạo hợp chất được dụng thông thường.

Sáng chế còn bao gồm các dược phẩm chứa (a) metformin hoặc một muối được dụng của nó, (b) hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó, (c) sulfonylure hoặc muối được dụng của nó với tá dược được dụng. Các dược phẩm của sáng chế được mô tả ở đây trong vai trò là thành phần hoạt tính có thể được điều chế bằng cách trộn nhuyễn (a) metformin hoặc một muối được dụng của nó, (b) hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó và (c) sulfonylure hoặc muối được dụng của nó với tá dược được dụng theo các kỹ thuật tạo hợp chất được dụng thông thường.

Tá dược được dụng có thể mang một loạt rất nhiều dạng thức tùy thuộc vào đường dùng thuốc mong muốn (ví dụ, đường miệng, đường ngoài đường tiêu hóa). Vì vậy, đối với các chế phẩm lỏng dùng qua đường miệng như huyền phù, còn ngọt và dung dịch, các tá dược và các chất phụ gia thích hợp bao gồm nước, glycol, dầu, rượu, tác nhân tạo hương vị, chất bảo quản, chất làm ổn định, chất tạo màu và các chất tương tự; đối với các chế phẩm rắn dùng qua đường miệng, như bột, viên nang và viên nén, các tá dược và các chất phụ gia thích hợp bao gồm chất pha loãng, chất tạo hạt, chất làm trơn, chất kết dính, chất gây phân rã, polyme ưa nước kiểm soát sự giải phóng thuốc, polyme kỵ nước kiểm soát sự giải phóng thuốc, chất làm ướt và các chất tương tự. Các chế phẩm rắn dùng qua đường miệng cũng có thể được bao bằng các chất như đường, ete xenluloza, và polyme acrylic cho sự giải phóng kéo dài hoặc có thể được bao để giải phóng trong ruột non để điều biến vị trí hấp thụ chính. Đối với việc dùng thuốc ngoài đường tiêu hóa, tá dược thường bao gồm nước tiệt trùng và các thành phần khác có thể được bổ sung vào để làm tăng tính tan hoặc khả năng bảo quản. Các huyền phù hoặc dung dịch để tiêm cũng có thể được điều chế bằng cách sử dụng các tá dược nước cùng với các chất phụ gia thích hợp.

Để điều chế các dược phẩm của sáng chế, hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó và (a) metformin hoặc một muối được dụng của nó và/hoặc (b) sulfonylure (tốt hơn, nếu là glyburit) hoặc muối được dụng của nó, trong vai trò là thành

phần có hoạt tính, được trộn nhuyển với tá dược được dụng theo các kỹ thuật tạo hợp chất được dụng thông thường, tá dược này có thể mang một loạt rất nhiều dạng thức tùy thuộc vào dạng chế phẩm mong muốn dùng cho phương thức cung cấp, ví dụ, qua đường miệng hoặc ngoài đường tiêu hóa như vào trong cơ. Trong điều chế chế phẩm ở dạng liều dùng qua đường miệng, có thể dùng đến môi trường bất kỳ trong số các môi trường được lý thông thường. Vì vậy, đối với các chế phẩm lỏng dùng qua đường miệng, như, ví dụ, huyền phù, cồn ngọt và dung dịch, các tá dược và các chất phụ gia thích hợp bao gồm nước, glycol, dầu, rượu, tác nhân tạo hương vị, chất bảo quản, chất tạo màu và các chất tương tự; đối với các chế phẩm rắn dùng qua đường miệng như, ví dụ, bột, viên nang, và viên nén (trong đó có viên bao bằng gel), các tá dược và các chất phụ gia thích hợp bao gồm chất pha loãng, chất tạo hạt, chất làm trơn, chất kết dính, chất gây phân rã, polyme ưa nước kiểm soát sự giải phóng thuốc, polyme kỵ nước kiểm soát sự giải phóng thuốc, chất làm ướt và các chất tương tự. Vì tính tiện dụng trong phương thức dùng thuốc, viên nén và viên nang tiêu biểu cho dạng đơn vị liều dùng đường miệng thuận lợi nhất, trong trường hợp này rõ ràng sử dụng các tá dược được dụng rắn. Nếu muốn, viên nén có thể được bao đường hoặc có thể được bao để tan ở ruột bằng các kỹ thuật tiêu chuẩn. Đối với việc dùng thuốc ngoài đường tiêu hóa, tá dược thường bao gồm nước tiết trùng, cho đến các thành phần khác, ví dụ, vì các mục đích như trợ tan hoặc giúp bảo quản, nên có thể được đưa vào. Các huyền phù để tiêm cũng có thể được điều chế, trong trường hợp này các tá dược lỏng, tác nhân tạo huyền phù và các chất tương tự thích hợp có thể được dùng đến. Các dược phẩm được mô tả ở đây chứa, theo mỗi đơn vị liều dùng, ví dụ, viên nén, viên nang, bột, mũi tiêm, thìa trà và các đơn vị tương tự, lượng của (các) thành phần có hoạt tính cần thiết để phân tán liều lượng hữu hiệu như được mô tả trên đây. Các dược phẩm ở đây chứa, theo mỗi đơn vị liều dùng, ví dụ, viên nén, viên nang, bột, mũi tiêm, viên thuốc đạn, thìa trà và các đơn vị tương tự, của từ 0,01 đến 2000mg, hoặc lượng hoặc khoảng bất kỳ trong đó, một cách độc lập, của mỗi chất trong số (a) metformin hoặc một muối được dụng của nó, (b) hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó, và/hoặc (c) sulfonylure (tốt hơn, nếu là glyburit) hoặc muối được dụng của nó. Các dược phẩm được mô tả ở đây có thể được cho dùng ở liều lượng hữu hiệu điều trị được chọn một cách thích hợp, liều lượng này có thể được thay đổi tùy thuộc vào nhu cầu của bệnh

nhân, mức độ trầm trọng của tình trạng đang được điều trị và hợp chất đang được sử dụng. Có thể sử dụng hoặc phương thức cung cấp hàng ngày hoặc phương thức phân liều sau một khoảng thời gian định kỳ.

Tốt hơn, nếu các dược phẩm này là ở dạng liều đơn vị từ, như, viên nén, viên tròn, viên nang, bột, hạt, dung dịch hoặc huyền phù dùng ngoài đường tiêu hóa vô trùng, sol khí định lượng hoặc dạng phun lỏng, giọt, ống thuốc tiêm, thiết bị tiêm tự động hoặc viên thuốc đạn; đối với phương thức dùng qua đường miệng, vào mũi, dưới lưỡi hoặc qua trực tràng, hoặc đối với phương thức dùng thuốc bằng hít vào hoặc bơm vào. Theo cách khác, dược phẩm có thể được trình bày ở dạng thích hợp để dùng một lần mỗi tuần hoặc một lần mỗi tháng; ví dụ, muối không tan của (các) hợp chất có hoạt tính, như muối decanoat, có thể được làm thích ứng để cung cấp chế phẩm liều lượng vật chứa đối với phương thức tiêm vào cơ.

Để điều chế chế phẩm rắn như viên nén, (các) thành phần hoạt tính chính được trộn với tá dược được dùng, ví dụ, các thành phần tạo viên nén thông thường như tinh bột ngô, lactoza, sucroza, sorbitol, bột talc, axit stearic, magie stearat, dicanxi phosphat hoặc gôm, và các chất pha loãng dược lý khác, ví dụ, nước, để tạo chế phẩm dạng rắn chứa hỗn hợp gồm (các) thành phần có hoạt tính. Viên nén hoặc viên tròn của dược phẩm của sáng chế có thể được bao hoặc theo cách khác, có thể được tạo thành hợp chất để đem lại dạng liều dùng có được lợi điểm là tác dụng kéo dài. Ví dụ, viên nén hoặc viên tròn có thể chứa hợp phần liều dùng bên trong và hợp phần liều dùng bên ngoài, mà hợp phần liều bên ngoài là vỏ bọc của hợp phần liều bên trong. Hai hợp phần có thể được tách biệt với nhau bởi một lớp ruột có tác dụng chống lại sự phân rã trong dạ dày và cho phép hợp phần bên trong đi nguyên vẹn xuống tá tràng hoặc để làm chậm sự tan ra. Một loạt chất liệu có thể được sử dụng để làm lớp ruột hoặc lớp bao như vậy, các chất liệu như vậy bao gồm một số các axit của polyme với các chất liệu như senlac, rượu xetyl và xenluloza axetat.

Các dạng lỏng mà trong đó các dược phẩm của sáng chế có thể được sát nhập để cung cấp qua đường miệng hoặc bằng phương thức tiêm bao gồm, dung dịch nước, xi rô được tạo hương vị một cách thích hợp, huyền phù dầu hoặc nước, và nhũ tương được tạo hương vị với các dầu ăn được như dầu hạt bông, dầu vừng, dầu dừa hoặc dầu lạc, cũng như các cồn ngọt và các chất dẫn dược lý tương tự. Các chất phân tán hoặc các chất tạo

huyền phù thích hợp cho huyền phù nước, bao gồm gồm tự nhiên và gồm tổng hợp như nhựa tragacan, gồm acacia, alginat, dextran, natri carboxymetylxenluloza, metylxenluloza, polyvinyl-pyrolidon hoặc gelatin.

Để thuận lợi, các dược phẩm của sáng chế có thể được cung cấp ở dạng liều đơn hàng ngày hoặc ở dạng liều tổng hàng ngày có thể được cung cấp ở dạng liều dùng được chia nhỏ là hai, ba hoặc bốn lần hàng ngày. Ngoài ra, các dược phẩm của sáng chế có thể được cho dùng dưới dạng vào trong mũi thông qua phương thức dùng khu trú chất dẫn vào trong mũi thích hợp, hoặc thông qua miếng dán thấm qua da mà Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này đã biết rõ. Để được cung cấp ở dạng hệ phân tán qua da, tất nhiên, phương thức cung cấp liều dùng sẽ là liên tục hơn là gián đoạn trong suốt chế độ liều dùng.

Theo các phương án cụ thể, đối với phương thức dùng qua đường miệng ở dạng viên nén hoặc viên nang, (các) thành phần thuốc có hoạt tính có thể được kết hợp với một tá dược trợ dược dụng không độc dùng qua đường miệng như etanol, glyxerol, nước và các chất tương tự. Ngoài ra, khi mong muốn hoặc do cần thiết, các chất kết dính thích hợp; chất làm trơn, chất gây phân rã và chất tạo màu cũng có thể được sát nhập vào hỗn hợp đó. Các chất kết dính thích hợp bao gồm, mà không giới hạn ở, tinh bột, gelatin, đường tự nhiên như glucoza hoặc beta-lactoza, chất làm ngọt ngô, các gồm tự nhiên và tổng hợp như gồm acacia, nhựa tragacan hoặc natri oleat, natri stearat, magie stearat, natri benzoat, natri axetat, natri clorua và các chất tương tự. Các chất gây rã bao gồm, mà không giới hạn ở, tinh bột, tinh bột natri glycolat, natri croscarmeloza, crospovidon, metyl xenluloza, thạch agar, bentonit, gồm xanthan và các chất tương tự. Các dạng lỏng trong chất trợ phân tán hoặc chất tạo huyền phù được tạo hương vị một cách thích hợp như gồm tổng hợp và gồm tự nhiên, ví dụ, nhựa tragacan, gồm acacia, metyl-xenluloza và các chất tương tự. Đối với việc dùng thuốc ngoài đường tiêu hóa, các huyền phù và dung dịch vô trùng thì được ưa chuộng. Sử dụng các chế phẩm đẳng trương mà thường chứa các chất bảo quản thích hợp khi thích hợp để áp dụng phương thức dùng thuốc vào tĩnh mạch.

Các dược phẩm của sáng chế có thể được điều chế theo các phương pháp đã biết và sử dụng các quy trình và thiết bị đã biết, như được bộc lộ, ví dụ, trong Pharmaceutical Sciences, Remington, ấn bản thứ 17, trang 1585-1594 (1985); Chemical Engineers Handbook, Perry, tái bản lần thứ 6, trang 21-13 đến 21-19 (1984); Journal of

Pharmaceutical Sciences, Parrot, quyển 61, số 6, trang 813-829 (1974); và Chemical Engineer, Hixon, trang 94-103 (1990).

Dạng hạt của các dược phẩm của sáng chế có thể, ví dụ, được điều chế bằng phương pháp tán nhỏ, phương pháp này tạo ra kích cỡ mong muốn của thành phần hoạt tính và kích cỡ mong muốn của (các) tá dược được dụng đi kèm bất kỳ. Phương tiện thích hợp dùng để tạo dạng hạt mong muốn bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, tạo hạt, sấy phun, sàng, đông khô, ép, xay, nghiền phân lực, micro hóa và băm nhỏ để tạo kích cỡ hạt dự định. Có thể thực hiện quy trình này bằng thiết bị làm giảm kích cỡ, như máy nghiền kích cỡ micro, máy nghiền sử dụng năng lượng động, máy nghiền, máy nghiền trục lăn, máy băm búa, máy nghiền dùng đĩa có răng mài mòn, máy nghiền có bánh nghiền đuổi nhau, máy nghiền sử dụng bi nghiền, máy nghiền sử dụng bi nghiền rung, máy nghiền bột sử dụng lực va đập, máy nghiền bột ly tâm, máy nghiền thô và máy nghiền tinh. Có thể xác định kích cỡ của hạt bằng sàng lọc, trong đó có sàng song, sàng phẳng, sàng rung, sàng quay, sàng lắc, sàng dao động và sàng chuyển động qua lại. Sau đó, hạt được, ví dụ, ép theo các phương pháp đã biết để thu được viên nén.

Theo cách khác, dạng hạt của các dược phẩm của sáng chế có thể được được sản xuất theo kỹ thuật tạo hạt ướt. Trong kỹ thuật tạo hạt ướt, các hạt rắn được làm ướt và được liên kết lại bằng dung dịch chất kết dính về cơ bản chứa dung môi tạo hạt, chất kết dính, và tùy ý là các tá dược khác. Thành phần hoạt tính (ví dụ, hợp chất có công thức (I-X) hoặc muối được dụng của nó) có thể được tạo hạt ở dạng hạt rắn cùng với hoặc không cùng với các tá dược rắn khác, hoặc là được làm tan một phần trong dung dịch liên kết. Các hạt rắn có thể được trộn bằng phương tiện khuấy cơ học (sử dụng, ví dụ, máy trộn chuyển dịch cao hoặc thấp) hoặc có thể được hóa lỏng bằng khí (như trong phương pháp tạo hạt tầng sôi). Chất lỏng tạo hạt được bổ sung cho đến khi tạo ra hỗn hợp ướt, sau đó, hỗn hợp khối ướt này bị ép đi qua sàng được xác định trước và được làm khô trong thiết bị sấy tầng sôi. Hỗn hợp này được làm khô trong 18 đến 24 giờ ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 24°C đến 35°C trong lò có không khí cưỡng bức. Sau đó, hạt đã khô được định cỡ, theo các phương pháp đã biết. Sau đó, hạt đã khô được định cỡ. Tiếp theo, magie stearat, hoặc một chất làm trơn thích hợp khác (nếu muốn) và các chất liệu tá dược khác (khi thích hợp) được bổ sung vào hỗn hợp tạo hạt, và hỗn hợp tạo hạt được cho vào cát

thùng nghiền được trộn trên máy nghiền có thùng nghiền trong 10 phút. Để điều chế viên nén, chế phẩm thu được được ép thành lớp, ví dụ, trong thiết bị ép Manesty® hoặc thiết bị ép Korsch LCT. Trong một ví dụ, vận tốc của thiết bị ép được ấn định ở 15 vòng/phút và tải lượng tối đa được ấn định ở mức 4 tấn.

Theo cách khác, thành phần hoạt tính và (các) tá dược có thể được trộn ở dạng thành phần bột trong thiết bị tạo hạt tầng sôi. Sau khi các thành phần bột được trộn khô trong thiết bị tạo hạt, chất lỏng tạo hạt, ví dụ, polyvinylpyrrolidon trong nước, được phun lên trên bột. Sau đó, các chất liệu kết tụ thu được được làm khô trong thiết bị tạo hạt. Quy trình này tạo hạt tất cả các thành phần có mặt trong đó trong khi bổ sung chất lỏng tạo hạt. Sau khi hạt được làm khô, chất làm trơn, như axit stearic hoặc magie stearat, được trộn vào hỗn hợp tạo hạt bằng cách sử dụng máy trộn, ví dụ, máy trộn hình chữ V hoặc máy trộn Tote. Sau đó, hạt được ép và bao theo phương thức được mô tả trên đây.

Các dung môi tiêu biểu thích hợp cho việc sản xuất các hợp phần dược phẩm bao gồm nước hoặc các dung môi hữu cơ trơ mà không gây hại cho các chất liệu được sử dụng trong hệ thống này. Các dung môi nhìn chung bao gồm các thành viên được chọn từ nhóm bao gồm dung môi nước, rượu, keton, este, ete, hydrocarbon béo, dung môi được halogen hóa, chất vòng béo, chất thơm, dung môi dị vòng và các hỗn hợp của chúng. Các dung môi tiêu biểu bao gồm axeton, rượu diaxeton, metanol, etanol, rượu isopropyl, rượu butylic, metyl axetat, etylaxetat, isopropyl axetat, n-butyl axetat, metyl isobutyl keton, metyl propyl keton, n-hexan, n-heptan, etylen glycol monoetyl ete, etylen glycol monoetyl axetat, metylen diclorua, etylen diclorua, propylen diclorua, carbon tetrachlorua, nitropropan tetrachlorua, etyl ete, isopropyl ete, xyclohexan, xyclooctan, benzen, toluen, naphtha, 1,4-dioxan, tetrahydrofuran, diglyme, nước, các dung môi nước chứa các muối vô cơ như natri clorua, canxi clorua, và các chất tương tự, và các hỗn hợp của chúng như axeton và nước, axeton và metanol, axeton và rượu etyl, metylen diclorua và metanol, và etylen diclorua và metanol.

Khi muốn, có thể sử dụng phương pháp bao trong nôi để đem lại dạng liều dùng hoàn chỉnh. Trong hệ thống bao trong nôi, chế phẩm bao được kết tụ bằng cách phun liên tiếp lên viên đã nén, sau đó là đảo trộn trong nôi quay. Thiết bị bao bằng nôi thường được sử dụng bởi vì tính khả dụng của nó ở quy mô thương mại. Có thể sử dụng các kỹ thuật

khác cho việc bao viên nén. Một khi được bao, viên nén được làm khô, ví dụ, cùng một thiết bị của lò có không khí cưỡng bức hoặc trong lò được kiểm soát nhiệt độ và độ ẩm để giải phóng dạng liều dùng của (các) dung môi được sử dụng trong sản xuất. Các điều kiện làm khô thường được lựa chọn trên cơ sở thiết bị sẵn có, các điều kiện xung quanh, dung môi, màng bao, độ dày màng bao và các yếu tố tương tự.

Cũng có thể sử dụng các kỹ thuật bao khác. Ví dụ, một kỹ thuật thay thế khác sử dụng quy trình tạo huyền phù bằng không khí. Quy trình này bao gồm việc tạo huyền phù và trộn viên nén trong dòng không khí, cho đến khi màng bao được phủ xong. Quy trình tạo huyền phù bằng không khí thì được mô tả trong, ví dụ, Patent Mỹ số 2,799,241; trong J. Am. Pharm. Assoc., quyển 48, trang 451-459 (1959); và, như đã dẫn, quyển 49, trang 82-84 (1960). Viên nén cũng có thể được bao bằng thiết bị bao tạo huyền phù bằng không khí Wurster® bằng cách sử dụng, ví dụ, metylen diclorua metanol làm đồng dung môi cho chất liệu bao. Có thể sử dụng thiết bị bao tạo huyền phù bằng không khí Aeromatic® bằng cách sử dụng đồng dung môi.

Liệu pháp đồng thời bao gồm (a) metformin hoặc một muối dược dụng của nó và (b) hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của nó, của sáng chế có thể được cung cấp ở dạng chế phẩm bất kỳ trong số các chế phẩm trên đây và theo các chế độ liều dùng được thiết lập trong lĩnh vực này bất cứ khi nào cần đến việc điều trị rối loạn liên quan đến glucoza.

Liệu pháp đồng thời bao gồm (a) glyburit, và (b) hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của nó, của sáng chế có thể được cung cấp ở dạng chế phẩm bất kỳ trong số các chế phẩm trên đây và theo các chế độ liều dùng được thiết lập trong lĩnh vực này bất cứ khi nào cần đến việc điều trị rối loạn liên quan đến glucoza.

Liệu pháp đồng thời bao gồm (a) metformin hoặc một muối dược dụng của nó, (b) hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của nó, và (c) sulfonilure (tốt hơn, nếu là glyburit) hoặc muối dược dụng của nó, của sáng chế có thể được cung cấp ở dạng chế phẩm bất kỳ trong số các chế phẩm trên đây và theo các chế độ liều dùng được thiết lập trong lĩnh vực này bất cứ khi nào cần đến việc điều trị rối loạn liên quan đến glucoza.

Theo một phương án, đối với phương thức dùng qua đường miệng, tốt hơn, nếu những chế phẩm này được cung cấp ở dạng viên nén chứa, 50, 100, 150, 200, 250, 500, 750,

850, 1000, 1500 hoặc 2000 miligam metformin hoặc muối được dụng của nó (tốt hơn, nếu là metformin hydroclorua); và còn chứa 1, 5, 10, 25, 50, 100, 150, 200, 250, 300 hoặc 500 miligam hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó. Theo phương án khác, đối với phương thức dùng qua đường miệng, tốt hơn, nếu những chế phẩm này được cung cấp ở dạng viên nén chứa 1,0, 2,5, 5,0, 7,5, 10,0, 12,5, 15 hoặc 20 milligam glyburit; và còn chứa 1, 5, 10, 25, 50, 100, 150, 200, 250, 300 hoặc 500 miligam hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó. Theo phương án khác, đối với phương thức dùng qua đường miệng, tốt hơn, nếu những chế phẩm này được cung cấp ở dạng viên nén chứa 50, 100, 150, 200, 250, 500, 750, 850, 1000, 1500 hoặc 2000 miligam metformin hoặc muối được dụng của nó (tốt hơn, nếu là metformin hydroclorua); còn chứa 1, 5, 10, 25, 50, 100, 150, 200, 250, 300 hoặc 500 miligam hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó (tốt hơn, nếu là hợp chất có công thức (I-X) hoặc muối được dụng của nó hoặc hợp chất có công thức (I-Y) hoặc muối được dụng của nó), và còn chứa 1,0, 2,5, 5,0, 7,5, 10,0, 12,5, 15, 20, 25, 50, 100, 250, 500 hoặc 1000 milligam sulfonylure hoặc muối được dụng của nó.

Tốt hơn, nếu metformin hoặc muối được dụng của nó (càng tốt hơn, nếu là metformin hydroclorua) được cho dùng ở mức liều lượng là từ 0,01 mg/kg đến 200 mg/kg thể trọng mỗi ngày, hoặc từ 0,5 mg/kg đến 50 mg/kg thể trọng mỗi ngày, hoặc lượng hoặc khoảng bất kỳ trong đó. Tốt hơn, nếu khoảng này là từ 1,0 đến 50,0 mg/kg thể trọng mỗi ngày, hoặc lượng hoặc khoảng bất kỳ trong đó, càng tốt hơn, nếu là từ 5 mg/kg đến 30 mg/kg, hoặc lượng hoặc khoảng bất kỳ trong đó, càng tốt hơn, nếu là từ 5 đến 20 mg/kg thể trọng mỗi ngày, hoặc lượng hoặc khoảng bất kỳ trong đó. Theo một phương án, lượng hữu hiệu của metformin hoặc muối được dụng của nó được cung cấp ở mức liều lượng là 250mg, 500mg, 750mg, 1000mg hoặc 2000mg, hoặc lượng hoặc khoảng bất kỳ trong đó.

Tốt hơn, nếu glyburit được cho dùng ở mức liều lượng là từ 0,01 mg/kg đến 0,5 mg/kg thể trọng mỗi ngày, hoặc từ 0,01 mg/kg đến 0,3 mg/kg thể trọng mỗi ngày, hoặc lượng hoặc khoảng bất kỳ trong đó. Theo một phương án, lượng hữu hiệu của glyburit được cung cấp ở mức liều lượng là 1,0mg, 2,5mg, 5,0mg, 7,5mg, 10,0mg, 12,5mg, 15mg, hoặc 20mg, hoặc lượng hoặc khoảng bất kỳ trong đó.

Tốt hơn, nếu hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó được cho dùng ở mức liều lượng là từ 0,01 mg/kg đến 500 mg/kg thể trọng mỗi ngày, hoặc 0,01 mg/kg đến

200 mg/kg thể trọng mỗi ngày, hoặc lượng hoặc khoảng bất kỳ trong đó. Tốt hơn, nếu khoảng này là từ 0,01 đến 50 mg/kg thể trọng mỗi ngày, hoặc lượng hoặc khoảng bất kỳ trong đó, càng tốt hơn, nếu là từ 0,05 mg/kg đến 10 mg/kg, hoặc lượng hoặc khoảng bất kỳ trong đó, càng tốt hơn, nếu là từ 1 đến 5 mg/kg thể trọng mỗi ngày, hoặc lượng hoặc khoảng bất kỳ trong đó. Theo một phương án, lượng hữu hiệu của hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó được cung cấp ở mức liều lượng là 10mg, 25mg, 50mg, 100mg, 150mg hoặc 300mg, hoặc lượng hoặc khoảng bất kỳ trong đó. Tốt hơn, nếu sulfonylure hoặc muối được dụng của nó được cho dùng ở mức liều lượng là từ 0,01 mg/kg đến 200 mg/kg thể trọng mỗi ngày, hoặc lượng hoặc khoảng bất kỳ trong đó. Tốt hơn, nếu khoảng này là từ 0,01 đến 50 mg/kg thể trọng mỗi ngày. Theo một phương án, lượng hữu hiệu của sulfonylure hoặc muối được dụng của nó được cung cấp ở mức liều lượng là 1,0mg, 2,5mg, 5,0mg, 10mg, 25mg, 50mg, 100mg, 150mg, 250mg, 500mg, 100mg, hoặc lượng hoặc khoảng bất kỳ trong đó. Liều pháp đồng thời của sáng chế có thể được cung cấp theo chế độ là 1 đến 4 lần mỗi ngày.

Các liều dùng tối ưu sẽ được cung cấp có thể được các Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này xác định một cách dễ dàng, và sẽ thay đổi, tùy thuộc vào, ví dụ, phương thức dùng thuốc, công hiệu của chế phẩm, và sự tiến triển của tình trạng bệnh. Ngoài ra, các yếu tố gắn liền với bệnh nhân cụ thể đang được điều trị, trong đó có độ tuổi của bệnh nhân, cân nặng, chế độ ăn và thời gian dùng thuốc, sẽ là căn cứ cho nhu cầu điều chỉnh liều lượng.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ nhìn nhận rằng, cả thử nghiệm *in vivo* và thử nghiệm *in vitro* có sử dụng các mô hình động vật và/hoặc tế bào đã biết và đã được chấp nhận rộng rãi thích hợp là có tính tiên lượng về khả năng của hợp chất xét nghiệm hoặc liệu pháp đồng thời trong việc điều trị hoặc phòng ngừa một rối loạn đã cho. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này còn nhìn nhận rằng các thử nghiệm lâm sàng trên người trong đó có thử nghiệm đầu tiên trên người, thử nghiệm xác định khoảng liều lượng và thử nghiệm về tính hiệu quả, trên người khỏe mạnh và/hoặc những người mắc rối loạn đã cho, có thể được hoàn tất theo các phương pháp đã biết trong lĩnh vực lâm sàng và y học.

Những ví dụ dưới đây được đưa ra để giúp ích cho việc hiểu sáng chế, và không có ý định và không nên được hiểu là hạn chế dưới bất cứ cách nào mà sáng chế nêu ra trong phần yêu cầu bảo hộ dưới đây.

Khả năng và tác dụng hiệp trợ bất ngờ của liệu pháp đồng thời của metformin và hợp chất có công thức (I) trong việc điều trị các rối loạn liên quan đến glucoza, ví dụ, bệnh đái tháo đường typ 2 và hội chứng X, là trên cơ sở nghiên cứu trên động vật dưới đây.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1: Nghiên cứu *in vivo* trên chuột

Chuột C57BL/6 đực (tổng số là 100 con) được cho ăn chế độ ăn có hàm lượng mỡ cao từ độ tuổi là 3 tuần đến 6 tuần (tổng cộng là 3 tuần). Sau 3 tuần theo chế độ ăn hàm lượng mỡ cao, tất cả các con chuột đã tiếp nhận liều đơn tiêm vào màng bụng chất Steptozotocin (STZ) (100 mg/kg, trong axit xitric 0,05 mol/l, độ pH 4,5, 10mg/ml). Sau đó, tất cả các con chuột được duy trì chế độ ăn hàm lượng mỡ cao trong 3 tuần nữa. Những con chuột có mức glucoza trong máu lúc đói > 7 mM và < 15 mM được lựa chọn cho nghiên cứu này.

Vào thời điểm khởi đầu giai đoạn trước khi dùng theo liều, mỗi con chuột được gán số trước khi dùng theo liều, số này được ghi trên thẻ lồng của nó. Sau khi phân thành các nhóm dùng thuốc theo liều, mỗi con chuột được gán số nhận diện nghiên cứu duy nhất (số này sẽ được thể hiện trên thẻ lồng của nó) và được nhận diện bằng dấu chuẩn vĩnh viễn trên đuôi của nó. Các con chuột được nhốt 5 con mỗi lồng trong các lồng bằng thép không gỉ. Phòng nghiên cứu được duy trì dựa trên chu kỳ 12 giờ sáng/tối (chu kỳ sáng/tối có thể bị làm gián đoạn vì các hoạt động liên quan đến nghiên cứu), trong khoảng nhiệt độ là 64°F đến 79°F, và khoảng độ ẩm tương đối là 30% đến 70%. Khoảng nhiệt độ và độ ẩm sẽ được theo dõi bằng nhiệt ẩm ký. Các con chuột được cho ăn tự do (trừ khi có ghi chú khác) bằng chế độ ăn hàm lượng mỡ cao được điều chế tại Southern University. Nước được cung cấp tự do bằng chai đựng nước.

Thiết kế nghiên cứu:

Khoảng thời gian kiểm dịch là 5 ngày. Hợp chất xét nghiệm hoặc chất dẫn được cho dùng qua đường miệng bằng ống qua miệng vào dạ dày. Các mức liều lượng được chọn lựa để thể hiện được khoảng tiếp xúc có những tác dụng được lý học.

Các con chuột được lựa chọn trên cơ sở của những đánh giá trước khi dùng thuốc ở ngày -1 và được phân ngẫu nhiên vào các nhóm bằng cách sử dụng phương pháp lấy ngẫu nhiên bằng máy vi tính trên cơ sở thể trọng và mức glucoza trong máu lúc đói. Các trị số trung bình của thể trọng và mức glucoza trong máu lúc đói của mỗi nhóm là tương tự (trong phạm vi < mức biến thiên 5%).

Các con chuột được phân chia ngẫu nhiên thành sáu nhóm thử nghiệm gồm 10 con mỗi nhóm. Mỗi nhóm được điều trị trong 3 tuần, thông qua phương thức dùng qua đường miệng, bằng một trong các chế độ sau đây: (a) chất dẫn; (b) hợp chất có công thức (I-Y) ở mức 1 mg/kg; (c) hợp chất có công thức (I-Y) ở mức 10 mg/kg; (d) metformin ở mức 500 mg/kg; (e) sự kết hợp của hợp chất có công thức (I-Y) ở mức 1 mg/kg và metformin ở mức 500 mg/kg; và (f) sự kết hợp của hợp chất có công thức (I-Y) ở mức 10 mg/kg và metformin ở mức 500 mg/kg.

Vào ngày 1 (ngày đầu tiên của thời gian điều trị), khởi đầu việc cho dùng thuốc theo liều ở tất cả các mức liều lượng. Sau đó, tất cả các nhóm được cho dùng thuốc theo liều trong 20 ngày nữa. Các thông số được lý dưới đây được đo trong suốt và vào cuối nghiên cứu này: (a) glucoza trong máu lúc được cho ăn được đo ở ngày 1, 7, 14, và 21 trước khi dùng thuốc theo liều; (b) thể trọng của mỗi con chuột được đo ở ngày -1 (để phân nhóm), 1, 7, 14, và 21, sau khi đo glucoza trong máu; và (c) lượng ăn vào 24 giờ (trung bình là 5 con chuột mỗi lồng) được đo ở ngày 1, 7, 14 và 20.

Vào ngày 18 của đợt điều trị, các con chuột bị bỏ đói qua đêm (5 giờ chiều – 8 giờ sáng), sau khi chuyển đến lồng mới. Sáng hôm sau, mức glucoza trong máu lúc đói cơ sở được xác định. Sau đó, dung dịch glucoza (glucoza 20%, 2 g/kg thể trọng, 1 ml/100g thể trọng, mới được điều chế ngay trước thử nghiệm dung nạp glucoza qua đường miệng, (OGTT) được cho dùng thông qua ống dẫn vào dạ dày qua miệng. Các mức glucoza trong máu được đo bằng cách sử dụng máu đuôi ở thời điểm 30, 60, và 120 phút sau thử thách bằng glucoza. Thức ăn được thay sau thời điểm cuối cùng của quá trình đo glucoza trong máu.

Tầm quan trọng dược lý của phát hiện bất kỳ được xác định trên cơ sở phân tích thống kê và dữ liệu đối chứng lịch sử. Các phân tích thống kê được thực hiện bằng cách sử dụng GraphPadPRISM.

Hợp chất có công thức (I-Y) một mình và kết hợp với metformin được kiểm nghiệm theo quy trình như được mô tả trên đây, có kết quả như được liệt kê trong bảng 1 dưới đây.

Bảng 1: Kết quả thử nghiệm *in vivo* trên chuột

Điều trị	Glucosa lúc được cho ăn (mg/dl)	Glucosa lúc đói (mg/dl)	AUC của glucosa trong máu trong suốt OGTT (mg/dl*2 giờ)
Chất dẫn	421,5 ± 25,9	87,0 ± 6,1	36951 ± 2592
Hợp chất (I-Y) (1 mg/kg)	360,7 ± 15,7	77,8 ± 4,9	31562 ± 1447
Hợp chất (I-Y) (10 mg/kg)	290,5 ± 24,8	66,9 ± 3,1	25209 ± 894
Metformin (500 mg/kg)	345,4 ± 28,4	74,7 ± 3,8	34023 ± 1618
Hợp chất (I-Y) (1 mg/kg) + Metformin (500 mg/kg)	290,0 ± 15,4	75,7 ± 11,3	28934 ± 1464
Hợp chất (I-Y) (10 mg/kg) + Metformin (500 mg/kg)	223,7 ± 12,2	54,1 ± 4,1	19395 ± 584
Điều trị	Glucosa lúc được cho ăn (% so với chất dẫn)	Glucosa lúc đói (% so với chất dẫn)	AUC của glucosa trong máu trong suốt OGTT (% so với chất dẫn)
Chất dẫn	100% ± 6%	100,0% ± 7,0%	100% ± 7%
Hợp chất (I-Y) (1 mg/kg)	86% ± 4%	89,4% ± 5,7%	85% ± 4%
Hợp chất (I-Y) (10 mg/kg)	69% ± 6%	76,9% ± 3,6%	68% ± 2%
Metformin (500 mg/kg)	82% ± 7%	85,9% ± 4,4%	92% ± 4%
Hợp chất (I-Y) (1 mg/kg) + Metformin (500 mg/kg)	69% ± 4%	87,0% ± 13,0%	78% ± 4%
Hợp chất (I-Y) (10 mg/kg) + Metformin (500 mg/kg)	53% ± 3%	62,2% ± 4,7%	52% ± 2%

Ví dụ 2: Nghiên cứu *in vivo* trên chuột

Các con chuột ob/ob đực (8-tuần tuổi, ~50g) được nhốt 2 con chuột mỗi lồng trong phòng được kiểm soát nhiệt độ có chu kỳ 12 giờ sáng/tối. Cho phép các con chuột tiếp cận tự do với nước và thức ăn (thức ăn có bán trên thị trường). Các con chuột được phân nhóm thành 6 nhóm thử nghiệm trên cơ sở thể trọng và mức glucoza trong máu lúc được cho ăn của chúng, như được ghi nhận trong bảng 2, dưới đây.

Bảng 2: Nhóm điều trị của chuột

Nhóm	Điều trị
1	Chất dẫn (0,5% Methocel (metyl xenluloza)) 1 ml/100g, P.O. (qua đường miệng)
2	Hợp chất có công thức (I-X) @ 1,0 mg/kg: 1 ml/100g, P.O.
3	Hợp chất có công thức (I-X) @ 10,0 mg/kg: 1 ml/100g, P.O.
4	Metformin HCl: 250 mg/kg: 1 ml/100g, P.O.
5	Hợp chất có công thức (I-X) @ 1 mg/kg Metformin HCl: 250 mg/kg, 1 ml/100g, P.O.
6	Hợp chất có công thức (I-X) @ 10 mpk Metformin HCl: 250 mg/kg, 1 ml/100g, P.O.

Thiết kế nghiên cứu:

Vào buổi sáng đầu tiên, các con chuột được phân nhóm như đã lưu ý trên đây và được cho ăn glucoza. Sau đó, cho các con chuột dùng chất dẫn hoặc (các) hợp chất thử nghiệm thông qua ống dẫn vào dạ dày qua miệng vào lúc 4:00 giờ chiều mỗi ngày trong 22 ngày mỗi lần mỗi ngày. Hợp chất có công thức (I-X) được cho dùng theo liều ở mức 1mg/kg hoặc 10 mg/kg (như được ghi nhận trong bảng kết quả dưới đây) có hoặc không có điều trị bằng metformin HCl ở mức liều là 250 mg/kg.

Thể trọng, lượng ăn vào và mức glucoza trong máu lúc được cho ăn được đo hàng tuần. Xét nghiệm dung nạp glucoza qua đường miệng (OGTT) được thực hiện trên các con chuột vào ngày 18, sau khi bị bỏ đói qua đêm. Các nồng độ glucoza là 0,5 g/kg thể trọng, và các mức glucoza trong máu của OGTT được đo bằng cách sử dụng đường kẻ ở thời điểm t_0 (trước khi cho dùng glucoza), t_{30} , t_{60} , và t_{120} tương ứng với 30, 60 và 120 phút

sau khi cho dùng thuốc. Dung dịch glucoza được cho dùng được điều chế ở mức 0,5 g/kg bằng cách sử dụng glucoza 12,5%, 1 ml/250g thể trọng.

Sau khi hoàn tất nghiên cứu này, thể trọng và mức glucoza trong máu cuối cùng của chuột được thu thập và các con chuột trong mỗi nhóm được làm chết để thu gom máu dùng cho phân tích hóa sinh học, trong đó có mức glucoza trong máu lúc được cho ăn, mức glucoza trong máu lúc đói, các mức glucoza trong máu trong suốt OGTT, insulin huyết tương và sự thay đổi thể trọng.

Hợp chất có công thức (I-X) một mình và kết hợp với metformin được kiểm nghiệm theo quy trình như được mô tả trên đây, có kết quả như được liệt kê trong bảng 3, dưới đây.

Bảng 3: Kết quả thử nghiệm *in vivo* trên chuột ob/ob

Điều trị	Glucoza lúc được cho ăn (mg/dl)	Glucoza lúc đói (mg/dl)	AUC của glucoza trong máu trong suốt OGTT (mg/dl*2 giờ)
Chất dẫn	345±19	174±11	100±5
Hợp chất (I-X) (1 mg/kg)	312±34	159±12	80±4
Hợp chất (I-X) (10 mg/kg)	254±22	86±4	48±3
Metformin HCl (250 mg/kg)	371±35	166±16	91±9
Hợp chất (I-X) (1 mg/kg) + Metformin HCl (250 mg/kg)	285±23	153±12	77±7
Hợp chất (I-X) (10 mg/kg) + Metformin HCl (250 mg/kg)	216±10	110±11	56±3
Điều trị	Insulin huyết tương (ng/dl)I		Thể trọng (g)
Chất dẫn	38,6±3,3		54±0,8
Hợp chất (I-X) (1 mg/kg)	46,3±3,5		53±0,8
Hợp chất (I-X) (10 mg/kg)	44,0±3,6		54±0,8
Metformin HCl (250 mg/kg)	48,4±2,0		52±0,9
Hợp chất (I-X) (1 mg/kg) + Metformin HCl (250 mg/kg)	52,6±1,2		53±0,8

Hợp chất (I-X) (10 mg/kg) + Metformin HCl (250 mg/kg)	53,1±1,4		51±1,0
--	----------	--	--------

Các kết quả trong bảng 3 trên đây cho thấy rằng hợp chất có công thức (I-X) ở mức 10 mg/kg đã làm giảm một cách đáng kể các mức glucoza trong máu và đã cải thiện mức biến động của glucoza trong suốt OGTT. Những kết quả này còn cho thấy không có tác dụng bồi thêm hoặc tác dụng hiệp trợ nào nơi các con chuột được điều trị bằng dạng kết hợp của metformin và hợp chất có công thức (I-X). Ngoài ra, những kết quả này còn cho thấy metformin ở mức 250 mg/kg không có tác dụng đối với việc kiểm soát glucoza trong máu, chứng tỏ rằng chuột ob/ob không phải là mô hình động vật thích hợp để chứng minh hoạt tính của metformin (cơ chế được đưa ra để nhờ đó metformin tác động lên mức glucoza). Vì thế, sự thiếu tác dụng bồi thêm và/hoặc tác dụng hiệp trợ của sự kết hợp của hợp chất có công thức (I-X) và metformin, được cho là kết quả của hạn chế của mô hình này trong việc chứng minh hoạt tính chống đái tháo đường đã biết.

Ví dụ 3

Dược phẩm – Sự kết hợp của Metformin hydroclorua và hợp chất có công thức (I-X)

Dược phẩm chứa metformin hydroclorua và hợp chất có công thức (I-X) được điều chế như sau, mà bảng 4 dưới đây liệt kê các hợp phần trong chế phẩm này. Metformin HCl được mua ở dạng Chất Thuốc (Drug Substance-DS) có bán trên thị trường từ Solmag S.P.A Mulazzano (Via Della Vittoria 89, 26837 Cassino d' Alberi, Mulazzano, nước Ý).

Bảng 4: Chế phẩm dạng viên nén kết hợp

Mô tả	Chức năng	mg/viên	% trọng lượng/trọng lượng	Số lượng/mẻ (g)
Bổ sung nội hạt				
Hợp chất có công thức (I-X)	Chất Thuốc-1	200,0	14,69	132,2
Metformin HCl	Chất Thuốc-2	1000,0	73,46	660,8
Xenluloza vi tinh thể	Chất độn	59,2	4,35	39,1
Povidon (K29/32) ¹	Chất kết dính	54,50	4,00	36,0
Natri croscarmellose	Chất gây rã	40,80	3,00	27,3

Nước ²	Không được thể hiện	Không được thể hiện		
Bổ sung ngoại hạt				
Magie stearat, 2257	Chất làm trơn	6,8	0,50	4,5
Tổng cộng	100,0	1361,3	100,0	899,6
¹ Được bổ sung ở dạng 6% các chất rắn trong dung dịch				
² Không có trong chế phẩm cuối				

Metformin hydroclorua, hợp chất có công thức (I-X), xenluloza vi tinh thể (MCC) và croscarmeloza natri được sàng và trộn trong máy trộn Bohle Bin (L.B Bohle Maschinen + Verfahren GmbH, Ennigerloh, Đức). Các chất liệu thu được được hóa lỏng trong thiết bị xử lý tầng sôi Glatt (Glatt Air Techniques, Ramsay, NJ) có vòi 1,0mm và mức ấn định chặn không khí là 2. Chất kết dính (Povidone K29/32), ở dạng dung dịch có chất rắn 6% trọng lượng/trọng lượng trong nước, sau đó, được phun lên các hạt thu được. Mức ẩm và sự tăng trưởng của quá trình tạo hạt được theo dõi trong suốt quy trình này, bằng việc cứ 10 phút của quy trình này thì lấy mẫu một lần. Sự cân bằng độ ẩm được sử dụng để xác định tổn hao khi khô (LOD).

Sau đó, hỗn hợp tạo hạt đã được làm khô được làm trơn bằng magie stearat đã được sàng trong máy trộn Bohle Bin. Hỗn hợp cuối cùng được nén thành viên nén trên thiết bị nén quay, Fette 1200i (Fette GmbH, Schwarzenbek, Đức) được trang bị 0,830” X 0,4095” D-tooling và bộ nạp liệu dung lượng thấp. Mẻ liệu được nén bằng cách sử dụng hai khối nén đến trọng lượng viên nén đích. Năm phương thức nén khác nhau được sử dụng để tạo viên nén.

Đối với các mẻ con của năm phương thức nén, sự biến thiên trọng lượng viên nén là nhỏ hơn 1% và độ giòn là nhỏ hơn 0,5%. Độ cứng viên nén tăng lên khi nén từ 16kp ở lực nén 14,6KN đến 25kp ở lực nén 31,3KN, và độ dày viên nén tương ứng đã giảm từ $7,32 \pm 0,3\text{mm}$ ở 14,6KN đến $6,84 \pm 0,3\text{mm}$ ở 31,3KN. Thời gian phân rã tăng lên khi nén từ 4:50 phút ở lực nén 14,6KN đến 9:40 phút ở 31,3KN. Số đo tốc độ hòa tan đã cho thấy rằng ở thời điểm 30 phút, từ 85% đến 93% hợp chất có công thức (I-X) được giải phóng, và từ 94% đến 99% metformin hydroclorua được giải phóng.

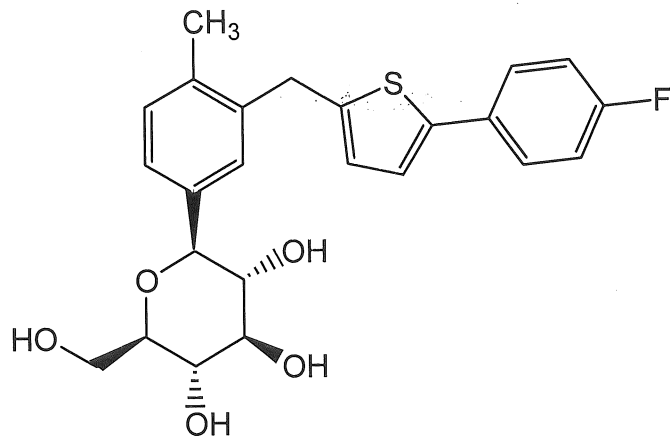
Trong khi phần mô tả trên đây chỉ dẫn về các nguyên lý của sáng chế, bằng các ví dụ được đưa ra nhằm mục đích minh họa, cần phải hiểu rằng việc thực hiện sáng chế bao hàm tất cả các biến đổi, các biến đổi để thích nghi và/hoặc các cải biến thông thường khi vẫn nằm trong phạm vi của các điểm yêu cầu bảo hộ dưới đây và các điểm tương đương của chúng.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Dược phẩm bao gồm

(a) metformin hoặc muối được dụng của chúng trong đó metformin hoặc muối được dụng của chúng được dùng với liều lượng nằm trong khoảng từ 100mg đến 2000mg;

(b) hợp chất có công thức (I-X)



(I-X)

hoặc muối được dụng của chúng trong khoảng từ 25mg đến 300mg;

(c) từ 5% đến 50% trọng lượng chất pha loãng được chọn từ nhóm bao gồm lactoza, xenluloza vi tinh thể, dicanxi phosphat, và tinh bột;

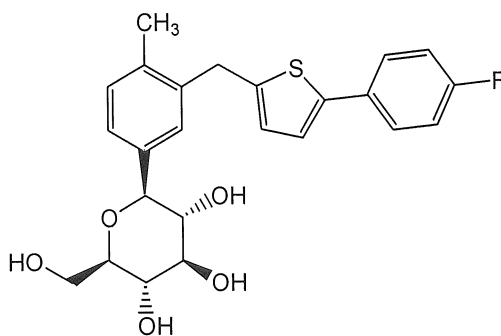
(d) từ 1% đến 10% trọng lượng chất kết dính; và

(e) từ 1% đến 10% trọng lượng chất gây rã được chọn từ nhóm bao gồm tinh bột natri glycolat, natri croscarmeloza và dicanxi phosphat.

2. Sản phẩm bao gồm

(a) metformin hoặc muối được dụng của chúng trong đó metformin hoặc muối được dụng của chúng được dùng với liều lượng nằm trong khoảng từ 100mg đến 2000mg;

(b) hợp chất có công thức (I-X)



(I-X)

hoặc muối được dụng của chúng trong khoảng từ 25mg đến 300mg;

(c) từ 5% đến 50% trọng lượng chất pha loãng được chọn từ nhóm bao gồm lactoza, xenluloza vi tinh thể, dicanxi phosphat, và tinh bột;

(d) từ 1% đến 10% trọng lượng chất kết dính; và

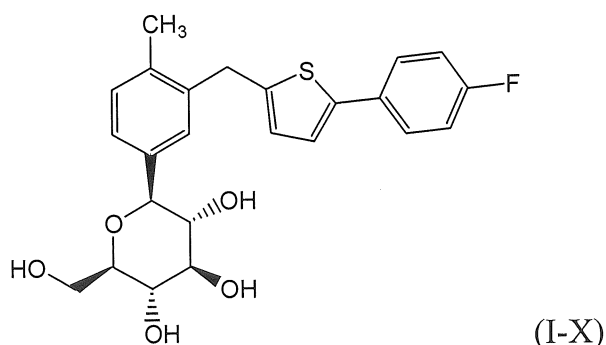
(e) từ 1% đến 10% trọng lượng chất gây rã được chọn từ nhóm bao gồm tinh bột natri glycolat, natri croscarmeloza, và crospovidon làm chế phẩm kết hợp để dùng trong phương pháp điều trị rối loạn liên quan đến glucoza.

3. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó metformin là metformin hydroclorua và có mặt với lượng là 250mg, 500mg, 750mg, 850mg, hoặc 1000mg; và trong đó hợp chất có công thức (I-X) hoặc muối được dụng của chúng có mặt với lượng 50mg, 100mg, 150mg hoặc 300mg.

4. Dược phẩm bao gồm

(a) metformin hoặc muối được dụng của chúng với lượng nằm trong khoảng từ 100mg đến 2000mg;

(b) hợp chất có công thức (I-X)



hoặc muối được dụng của chúng với lượng trong khoảng từ 25mg đến 300mg;

(c) sulfonilurea hoặc muối được dụng của chúng;

(d) từ 5% đến 50% trọng lượng chất pha loãng;

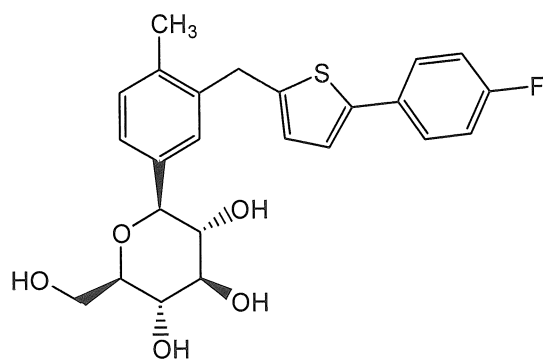
(e) từ 1% đến 10% trọng lượng chất kết dính; và

(f) từ 1% đến 10% trọng lượng chất gây rã.

5. Sản phẩm được bao gồm

(a) metformin hoặc muối được dụng của chúng với lượng nằm trong khoảng từ 100mg đến 2000mg;

(b) hợp chất có công thức (I-X)



(I-X)

hoặc muối được dụng của chúng với lượng nằm trong khoảng từ 25mg đến 300mg;

(c) sulfonylurea hoặc muối được dụng của chúng;

(d) từ 5% đến 50% trọng lượng chất pha loãng;

(e) từ 1% đến 10% trọng lượng chất kết dính; và

(f) từ 1% đến 10% trọng lượng chất gây rã làm chế phẩm kết hợp để dùng trong phương pháp điều trị rối loạn liên quan đến glucoza.