



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

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

(11)



1-0031568

(51)⁸ A61K 31/661; A61P 25/16; A61K
31/6615

(13) B

(21) 1-2017-01835

(22) 21/10/2015

(86) PCT/US2015/056686 21/10/2015

(87) WO2016/065019 28/04/2016

(30) 62/066,771 21/10/2014 US

(45) 25/04/2022 409

(43) 25/09/2017 354A

(73) ABBVIE INC. (US)

1 North Waukegan Road, North Chicago, Illinois 60064, United States of America

(72) CARDINAL-DAVID, Benoit (CA); STELLA, Valentino J. (US); CHAN, Vincent S. (US); DEMPAAH, Kassibla E. (CI); ENRIGHT, Brian P. (US); HENRY, Rodger F. (US); HO, Raimundo (GB); HUANG, Ye (US); HUTERS, Alexander D. (US); KLIX, Russell C. (US); KRABBE, Scott W. (US); KYM, Philip R. (US); LAO, Yanbin (US); LOU, Xiaochun (CN); MACKEY, Sean E. (US); MATULENKO, Mark A. (US); MAYER, Peter T. (US); MILLER, Christopher P. (US); STAMBULI, James (US); VOIGHT, Eric A. (US); WANG, Zhi (US); ZHANG, Geoff G. (US).

(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) CÁC TIỀN DƯỢC CHẤT CARBIDOPA VÀ L-DOPA, VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA CÁC TIỀN DƯỢC CHẤT NÀY

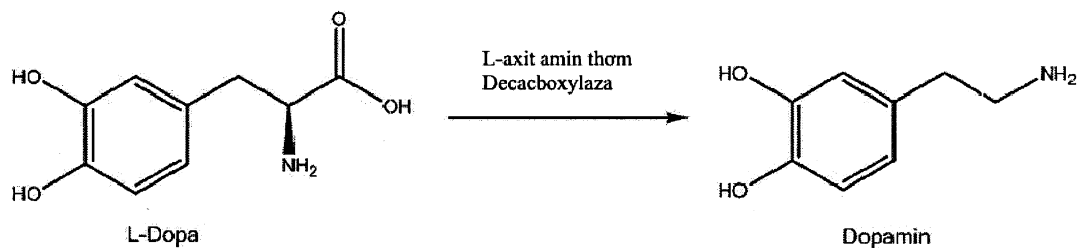
(57) Sáng chế đề cập đến (a) các tiền dược chất carbidopa, (b) các dược phẩm phối hợp và dược phẩm chứa tiền dược chất carbidopa và/hoặc tiền dược chất L-dopa. Hợp chất này là hữu ích để điều trị bệnh Parkinson và các tình trạng bệnh liên quan.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

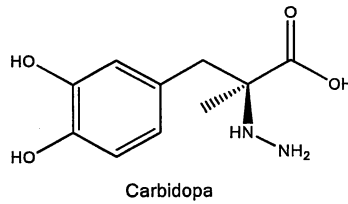
Sáng chế đề cập đến (a) các tiền dược chất carbidopa, (b) các tiền dược chất L-dopa, (c) dược phẩm phối hợp và dược phẩm chứa tiền dược chất carbidopa và/hoặc tiền dược chất L-dopa. Cách hợp chất này là hữu ích để điều trị bệnh Parkinson và các tình trạng kết hợp.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Bệnh Parkinson là một tình trạng thoái hóa thần kinh mãn tính và tiến triển đặc trưng bởi sự suy giảm các mức chất dẫn truyền thần kinh dopamin (tức là, 3,4-dihydroxyphenetylamin) trong não. Hiện nay, việc dùng L-dopa (tức là, L-3,4-dihydroxyphenylalanin) là liệu pháp điều trị hiệu quả nhất trong điều trị bệnh nhân bị bệnh Parkinson. L-dopa, không giống như dopamin, nó có thể vượt qua hàng rào máu - não, được chuyển hóa nhờ enzyme trong não thành dopamin dẫn đến gia tăng về các mức dopamin:



Sự chuyển hóa L-dopa thành dopamin được xúc tác bởi men L-amino axit decarboxylaza thơm, một enzyme có mặt mọi nơi thúc đẩy sự chuyển hóa L-dopa thành dopamin ở trung ương cũng như ngoại vi. Do sự chuyển hóa của L-dopa ở ngoại vi, đòi hỏi liều L-dopa phải tương đối lớn để đạt được các mức dopamin có tác dụng điều trị ở trong não. Việc dùng các liều L-dopa lớn như vậy dẫn đến các mức dopamin ngoại vi tăng cao có thể gây ra triệu chứng buồn nôn ở một số bệnh nhân. Để khắc phục các vấn đề này, L-dopa thường được dùng đồng thời với chất ức chế men L-amino axit decarboxylaza thơm ngoại vi như carbidopa (tức là, axit (2*S*)-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-2-hydrazino-2-metylpropanoic):



Việc dùng đồng thời carbidopa cùng với L-dopa sẽ ức chế sự chuyển hóa L-dopa thành dopamin ở ngoại vi, quá trình này làm giảm đáng kể liều L-dopa cần thiết cho đáp ứng hiệu quả về mặt trị liệu và giảm thiểu các tác dụng phụ kết hợp.

Tuy nhiên, thậm chí ngay cả khi L-dopa và carbidopa được dùng đồng thời, vẫn khó có thể duy trì được một cách thích hợp các mức dopamin mong muốn ở trong não do chu kỳ bán hủy tương đối ngắn của của L-dopa trong huyết tương. Ngoài ra, sự dung nạp của nhiều bệnh nhân với sự thay đổi về các mức dopamin ở trong não giảm xuống khi bệnh tiến triển. Một phương pháp có hiệu quả trong việc làm giảm sự thay đổi về các mức dopamin đó là phân phối theo đường ruột liên tục liều lượng có thể điều chỉnh được của gel L-dopa/carbidopa đã biết với tên thương mại là DuoDopa® ở châu Âu và Duopa® ở Mỹ. DuoDopa®/Duopa® là huyền phù của L-dopa/carbidopa monohydrat (tỷ lệ 4:1 giữa L-dopa trên carbidopa monohydrat) ở dạng gel nước (cacboxymetyl xenluloza natri) có độ nhớt cho phép phân bố đồng đều các hạt chất micron hóa. Gel được phân phối tới ruột non phía gần thông qua ống hồng tràng được luồn qua cửa mở thông dạ dày nội soi qua da. DuoDopa®/Duopa® được đóng gói trong các casset chứa thuốc và được dùng liên tục thông qua một bơm truyền di động điều khiển bằng phần mềm. Mặc dù L-dopa và carbidopa đã được dùng đồng thời để điều trị bệnh Parkinson trong nhiều thập kỷ, song hệ thống phân phối thích hợp về mặt dược động học mà hệ này không đòi hỏi sự luồn trong lòng ruột không có sẵn trên thị trường.

Thách thức chủ yếu đối với sự phát triển các phương thức dùng L-dopa và carbidopa ít xâm nhập hoặc theo cách khác, cải thiện tốt hơn đó là khả năng hòa tan của các hợp chất này. Mỗi một hợp chất nêu trên có độ hòa tan trong nước thấp trong phạm vi độ pH cần thiết để truyền. Các công thức phối chế ổn định, cô đặc hơn và/hoặc ít nhớt chứa L-dopa và/hoặc carbidopa (hoặc các hợp chất có khả năng chuyển hóa sinh học *in vivo* thành L-dopa và/hoặc carbidopa) là các công thức phối chế mong muốn. Các công thức phối chế như vậy có thể tạo ra các lợi thế so với liệu pháp trị liệu truyền theo đường ruột hiện hữu bao gồm: (a) giảm thể tích và cải thiện khả năng bơm công thức phối chế

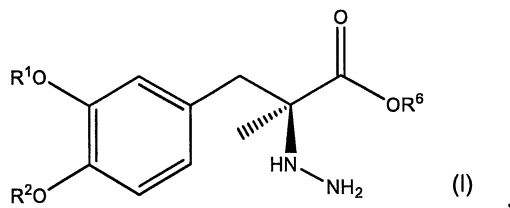
để được phân phối tới bệnh nhân mà nó cũng cho phép giảm kích thước và trọng lượng của dụng cụ phân phối; (b) kéo dài thời gian sử dụng của công thức phối chế bằng cách làm giảm sự phân hủy và cải thiện độ ổn định của công thức phối chế; và/hoặc (c) cung cấp cho bệnh nhân với khả năng linh hoạt cao trong việc quản lý điều trị của họ bằng cách làm giảm hoặc loại bỏ các yêu cầu về bảo quản lạnh đối với công thức phối chế (ví dụ, thời gian xử lý công thức phối chế bên ngoài nơi bảo quản trong tủ lạnh kéo dài hơn). Các công thức phối chế ổn định, cô đặc hơn và/hoặc ít nhớt như vậy cũng có thể được sử dụng trong các phương thức dùng ít xâm nhập (ví dụ, tiêm qua da).

Do đó, nhu cầu cần có được các dược phẩm và phương pháp cải thiện hơn mà có thể cung cấp các mức dopamin liên tục và thích hợp ở trong não để điều trị một cách hiệu quả các rối loạn vận động như bệnh Parkinson. Sáng chế đề cập đến các dược phẩm và phương pháp cải tiến nêu trên.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

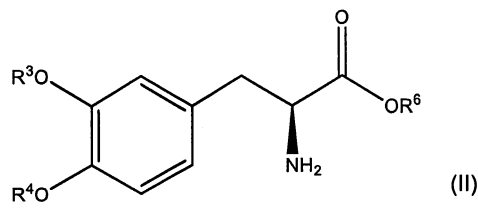
Mục đích của sáng chế là đề cập đến (a) các tiền dược chất carbidopa, (b) các tiền dược chất L-dopa, (c) dược phẩm phối hợp và dược phẩm chứa tiền dược chất carbidopa và/hoặc tiền dược chất L-dopa. Các hợp chất này là hữu ích để điều trị bệnh Parkinson và các tình trạng kết hợp.

Để đạt được mục đích trên đây, theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến hợp chất tương ứng về cấu trúc với công thức (I):



hoặc muối được dụng của hợp chất này, trong đó mỗi gốc R^1 và R^2 được lựa chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, $-P(O)(OH)_2$, và $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; R^5 là C_1 - C_4 -alkyl; R^6 là hydro hoặc C_1 - C_4 -alkyl; và với điều kiện ít nhất một trong số R^1 và R^2 là $-P(O)(OH)_2$ hoặc $-R^5-O-P(O)(OH)_2$.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất tương ứng với công thức cấu trúc (II):



hoặc muối được dụng của hợp chất này, trong đó mỗi gốc R^3 và R^4 được lựa chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, $-P(O)(OH)_2$, và $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; R^5 là C_1 - C_4 -alkyl; R^6 là hydro hoặc C_1 - C_4 -alkyl; và với điều kiện ít nhất một trong số R^3 và R^4 là $-P(O)(OH)_2$ hoặc $-R^5-O-P(O)(OH)_2$.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến được phẩm phối hợp chứa hợp chất thứ nhất tương ứng về cấu trúc với công thức (I), hoặc muối được dụng của hợp chất này, và hợp chất thứ hai tương ứng về cấu trúc với công thức (II) hoặc muối được dụng của hợp chất này.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến được phẩm chứa hợp chất thứ nhất tương ứng về cấu trúc với công thức (I), hoặc muối được dụng của hợp chất này, và chất mang được dụng. Theo một số khía cạnh, được phẩm có thể chứa thêm hợp chất thứ hai tương ứng về cấu trúc với công thức (II) hoặc muối được dụng của hợp chất này.

Phần mô tả còn mô tả phương pháp điều trị bệnh Parkinson hoặc tình trạng kết hợp ở bệnh nhân bao gồm bước dùng cho bệnh nhân một lượng có tác dụng trị liệu của được phẩm phối hợp chứa hợp chất thứ nhất tương ứng về cấu trúc với công thức (I), hoặc muối được dụng của hợp chất này, và hợp chất thứ hai tương ứng về cấu trúc với công thức (II), hoặc muối được dụng của hợp chất này. Theo một số khía cạnh, phương pháp bao gồm bước dùng hợp chất thứ nhất tương ứng về cấu trúc với công thức (I), hoặc muối được dụng của hợp chất này, và hợp chất thứ hai tương ứng về cấu trúc với công thức (II) trong một được phẩm đơn hoặc trong các được phẩm riêng biệt.

Các lợi ích khác của sáng chế sẽ trở nên rõ ràng đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật từ việc đọc sáng chế này. Các phương án của nội dung bộc lộ mô tả trong các đoạn sau đây được dự định để minh họa sáng chế và không được cho là thu hẹp phạm vi bảo hộ của sáng chế.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig. 1 là đồ thị về độ hòa tan của L-dopa 4'-monophosphat và carbidopa 4'-monophosphat ở độ pH 7,4 và độ hòa tan của L-dopa và carbidopa.

Fig. 2 là đồ thị về sự giải phóng hydrazin từ dung dịch chứa L-dopa 4'-monophosphat và carbidopa 4'-phosphat theo tỷ lệ 4:1 tại các mức pH thay đổi.

Fig. 3 là biểu đồ so sánh sự giải phóng hydrazin giữa Duopa® và dung dịch chứa L-dopa 4'-monophosphat và carbidopa 4'-monophosphat theo tỷ lệ 4:1.

Fig. 4 là mô tả sơ lược về mối quan hệ thời gian - nồng độ của các mức L-dopa trong máu ở chuột sau khi dùng hỗn hợp của L-dopa 3',4'-diphosphat và carbidopa 3',4'-diphosphat theo các tỷ lệ liều lượng khác nhau.

Fig. 5 là mô tả sơ lược về mối quan hệ thời gian - nồng độ của các mức carbidopa trong máu ở chuột sau khi dùng hỗn hợp của L-dopa 3',4'-diphosphat và carbidopa 3',4'-diphosphat theo các tỷ lệ liều lượng khác nhau.

Fig. 6 là đồ thị về các mức L-dopa và carbidopa ổn định trong máu ở chuột sau khi dùng hỗn hợp của L-dopa 3',4'-diphosphat và carbidopa 3',4'-diphosphat theo các tỷ lệ liều lượng khác nhau.

Fig. 7 là mô tả sơ lược về mối quan hệ thời gian - nồng độ của các mức L-dopa trong máu và các mức L-dopa 4'-monophosphat trong máu ở chuột sau khi dùng hỗn hợp của L-dopa 4'-monophosphat và carbidopa 4'-monophosphat theo tỷ lệ 4:1.

Fig. 8 là mô tả sơ lược về mối quan hệ thời gian - nồng độ của các mức L-dopa trong máu ở người sau khi dùng Duopa®.

Fig. 9 là mô tả sơ lược về mối quan hệ thời gian - nồng độ của các mức carbidopa trong máu và các mức carbidopa 4'-monophosphat trong máu ở chuột sau khi dùng hỗn hợp của L-dopa 4'-monophosphat và carbidopa 4'-monophosphat theo tỷ lệ 4:1.

Fig. 10 là mô tả sơ lược về mối quan hệ thời gian - nồng độ của các mức L-dopa trong máu ở lợn con sau khi dùng hỗn hợp của L-dopa 3',4'-diphosphat và carbidopa 3',4'-diphosphat theo các tỷ lệ liều lượng khác nhau.

Fig. 11 là mô tả sơ lược về mối quan hệ thời gian - nồng độ của các mức L-dopa trong máu và các mức L-dopa 4'-monophosphat trong máu ở lợn con sau khi dùng hỗn hợp của L-dopa 4'-monophosphat và carbidopa 4'-monophosphat theo tỷ lệ 15:1.

Fig. 12 là mô tả sơ lược về mối quan hệ thời gian - nồng độ của các mức carbidopa trong máu và các mức carbidopa 4'-monophosphat trong máu ở lợn con sau khi dùng hỗn hợp của L-dopa 4'-monophosphat và carbidopa 4'-monophosphat theo tỷ lệ 15:1

Fig. 13 là mẫu nhiễu xạ bột tia X của L-dopa 4'-monophosphat anhydrat (i).

Fig. 14 là mẫu nhiễu xạ bột tia X của L-dopa 4'-monophosphat anhydrat (ii).

Fig. 15 là mẫu nhiễu xạ bột tia X của L-dopa 3'-monophosphat.

Fig. 16 là mẫu nhiễu xạ bột tia X của L-dopa 3',4'-diphosphat trihydrat.

Fig. 17 là mẫu nhiễu xạ bột tia X của carbidopa 4'-monophosphat trihydrat.

Fig. 18 là mẫu nhiễu xạ bột tia X của carbidopa 4'-monophosphat dihydrat.

Fig. 19 là mẫu nhiễu xạ bột tia X của carbidopa 4'-monophosphat dehydrat.

Fig. 20 là mẫu nhiễu xạ bột tia X của carbidopa 3'-monophosphat (i).

Fig. 21 là mẫu nhiễu xạ bột tia X của carbidopa 3'-monophosphat (ii).

Fig. 22 là mẫu nhiễu xạ bột tia X của muối carbidopa 3',4'-diphosphat natri.

Mô tả chi tiết sáng chế

Phần mô tả này sử dụng các ví dụ để bộc lộ sáng chế, bao gồm cả phương thức tốt nhất, và cũng để cho phép người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật của sáng chế, bao gồm cả việc tạo ra và sử dụng bất kỳ trong số các tiền dược chất carbidopa phosphat hoặc dược phẩm, và thực hiện bất kỳ trong số các phương pháp hoặc quy trình được bộc lộ. Phạm vi bảo hộ của sáng chế có thể cấp bằng được xác định trong phần yêu cầu bảo hộ và có thể bao gồm các ví dụ khác xuất hiện đối với những người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Các ví dụ khác như vậy được dự định nằm trong phạm vi bảo hộ của phần yêu cầu bảo hộ nếu như các ví dụ này có các yếu tố không khác với ngôn ngữ của yêu cầu bảo hộ, hoặc nếu như các ví dụ này bao gồm các yếu tố tương đương.

I. Phần định nghĩa

Các tiêu đề phần như được sử dụng trong phần này và toàn bộ bộc lộ này không dự định giới hạn phạm vi sáng chế.

Trường hợp phạm vi bằng số được nêu ra, mỗi một số nằm bên trong phạm vi được dự định rõ ràng với độ chính xác tương tự. Ví dụ, đối với phạm vi từ 6 đến 9, các số 7 và 8 được dự định ngoài các số 6 và 9, và đối với phạm vi từ 6,0 đến 7,0, các số 6,0, 6,1, 6,2, 6,3, 6,4, 6,5, 6,6, 6,7, 6,8, 6,9 và 7,0 được dự định một cách rõ ràng. Theo cách tương tự, toàn bộ các tỷ lệ đã nêu cũng bao gồm toàn bộ các tỷ lệ phụ nằm trong tỷ lệ rộng hơn.

Dạng số ít bao gồm cả các tham chiếu số nhiều trừ khi ngữ cảnh chỉ rõ theo cách khác.

Thuật ngữ “và/hoặc” được sử dụng trong câu như “A và/hoặc B” ở đây được dự định bao gồm “A và B”, “A hoặc B”, “A”, và “B”.

Thuật ngữ “khoảng” thông thường để chỉ phạm vi các số mà một người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ coi như tương đương với giá trị nêu ra (tức là, có chức năng hoặc kết quả như nhau). Trong nhiều tình huống, thuật ngữ “khoảng” có thể bao gồm các số được làm tròn tới con số có nghĩa gần nhất.

Trừ khi có quy định khác, các thuật ngữ “bao gồm” “gồm” và “gồm có” được sử dụng trên cơ sở và để hiểu rằng, các thuật ngữ này cần được hiểu theo kiểu bao gồm trọn, hơn là chỉ riêng và chủ đơn dự định mỗi một trong số các từ nêu trên được hiểu theo cách như vậy khi phân tích sáng chế này, bao gồm cả phần yêu cầu bảo hộ dưới đây.

Các thuật ngữ “cải thiện” và “làm cải thiện” có ý nghĩa rõ ràng và thông thường của các thuật ngữ này đối với một người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực khoa học y học hoặc dược phẩm và tốt hơn bao gồm cả làm cải thiện các tác dụng đối với bệnh Parkinson, hoặc làm giảm hoặc làm nhẹ bớt tác dụng phụ đối với bệnh Parkinson.

Thuật ngữ “đối tượng bị bệnh” bao gồm động vật có vú và người, cụ thể là người.

Thuật ngữ “chất mang được dụng” hoặc “tá được dụng” để chỉ bất kỳ trong số và toàn bộ dung môi, môi trường phân tán, chất bảo quản, chất chống oxy hóa, chất bọc, các chất tạo đẳng trương và chất làm chậm hấp thu, và chất tương tự, các chất này tương thích với việc sử dụng được phẩm.

Thuật ngữ “muối được dụng” để chỉ muối của hợp chất mà muối này là được dụng và có hoạt tính dược lý mong muốn của hợp chất gốc. Các muối như vậy bao gồm: (1) các muối cộng axit, được tạo ra với các axit vô cơ như axit clohydric, axit bromhydric, axit sulfuric, axit nitric, axit phosphoric, và axit tương tự; hoặc được tạo ra với các axit hữu cơ như axit axetic, axit propionic, axit hexanoic, axit xyclopentanpropionic, axit glycolic, axit pyruvic, axit lactic, axit malonic, axit suxinic, axit malic, axit maleic, axit fumaric, axit tartaric, axit xitric, axit benzoic, axit 3-(4-hydroxybenzoyl)benzoic, axit xinamic, axit mandelic, axit metansulfonic, axit etansulfonic, axit 1,2-etan-disulfonic, axit 2-hydroxyetansulfonic, axit benzensulfonic, axit 4-clobenzensulfonic, axit 2-naphtalensulfonic, axit 4-toluensulfonic, axit camphorsulfonic, axit 4-metyl-bixyclo[2,2,2]-oct-2-en-1-carboxylic, axit glucoheptonic, axit 3-phenylpropionic, axit

trimethylxetic, axit butylaxetic bậc ba, axit lauryl sulfuric, axit gluconic, axit glutamic, axit hydroxynaphtoic, axit salixylic, axit stearic, axit muconic và axit tương tự; và (2) các muối tạo ra khi proton axit có mặt trong hợp chất gốc được thay thế bằng ion kim loại, ví dụ, ion kim loại kiềm, ion kim loại kiềm thổ hoặc ion nhôm; hoặc kết hợp với bazơ hữu cơ như etanolamin, dietanolamin, trietanolamin, N-metylglucamin, dicyclohexylamin, và tương tự.

Các thuật ngữ "giảm" và "làm giảm" có ý nghĩa rõ ràng và thông thường đối với một người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực khoa học y học hoặc dược phẩm và tốt hơn bao gồm cả làm giảm bớt hoặc giảm thiểu số lần xảy ra, khoảng thời gian hoặc cường độ của tác dụng phụ đối với bệnh Parkinson, như rối loạn vận động hoặc ảo giác.

Thuật ngữ "lượng có tác dụng trị liệu" có nghĩa là lượng hợp chất mà, khi được dùng cho bệnh nhân đang bị hoặc dễ bị bệnh Parkinson hoặc tình trạng kết hợp, riêng biệt hoặc kết hợp với các liệu pháp bổ sung, đủ để tác động điều trị đối với bệnh Parkinson hoặc tình trạng kết hợp. "Lượng có tác dụng trị liệu" sẽ thay đổi tùy thuộc, ví dụ, vào hợp chất, tình trạng được điều trị và độ nặng của nó và tuổi và cân nặng của bệnh nhân cần được điều trị.

Các thuật ngữ "điều trị" và "việc điều trị" có ý nghĩa rõ ràng và thông thường đối với một người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực khoa học y học hoặc dược phẩm và tốt hơn bao gồm cả việc cải thiện chất lượng cuộc sống hoặc làm giảm các triệu chứng hoặc các tác dụng phụ của bệnh Parkinson.

II. Các tiền dược chất carbidopa và L-dopa

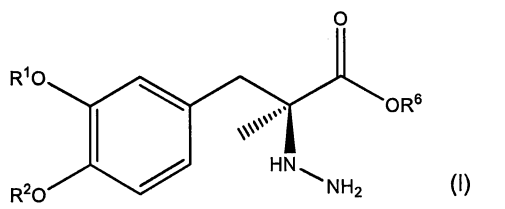
Như đã lưu ý ở trên, dung dịch nước chứa L-dopa và carbidopa vốn đã thấp ở độ pH sinh lý để truyền là thách thức kỹ thuật quan trọng trong việc phát triển các dược phẩm và phương pháp điều trị cải tiến. Các thách thức như vậy bao gồm, ví dụ, khó đạt được thể tích định liều thích hợp và độ ổn định công thức phối chế trong các giới hạn về độ pH cần thiết. Các thách thức này còn trở nên phức tạp hơn nữa bởi yêu cầu rằng, dược phẩm và phương pháp điều trị phải tạo ra được việc kiểm soát các mức dopamin trong não của bệnh nhân một cách thích hợp về dược động học và ổn định về dược động học.

Các phương pháp tiếp cận tiền dược chất trước đây đã thất bại vì nhiều lý do bởi các thách thức kỹ thuật này (bao gồm độ ổn định hóa học không đầy đủ, độ hòa tan

không đầy đủ, các vấn đề về chuyển hóa sinh học *in vivo* và lý do tương tự) và chưa có tiền dược chất L-dopa hoặc tiền dược chất carbidopa nào dùng để truyền đã được đưa ra thị trường một cách thành công. Tuy nhiên, tiền dược chất, dược phẩm phối hợp và dược phẩm và phương pháp điều trị theo sáng chế đã khắc phục được các thách thức này. Các sản phẩm nêu trên có thể được sử dụng để điều trị cho các bệnh nhân đang bị bệnh Parkinson và các tình trạng kết hợp và thường không đòi hỏi ngoại khoa xâm lấn. Trong các phương án khác nhau theo sáng chế, các dược phẩm chứa L-dopa và tiền dược chất carbidopa mà nó chuyển hóa thành L-dopa và carbidopa *in vivo* cho phép phân phối bằng các phương pháp dùng liên tục bao gồm phương pháp dùng theo đường trong dạ dày, trong cơ, trong tĩnh mạch, và đường dưới da. Các tiền dược chất, dược phẩm phối hợp, dược phẩm và phương pháp mới này theo sáng chế thể hiện sự tiến bộ trong điều trị bệnh Parkinson và các tình trạng liên quan khác.

A. Các tiền dược chất carbidopa

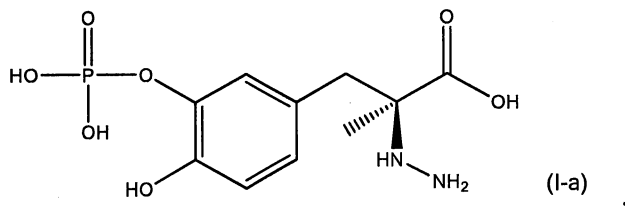
Do đó, theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất tương ứng về cấu trúc với công thức (I):



hoặc muối dược dụng của hợp chất này, trong đó R^1 và R^2 mỗi gốc được lựa chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, $-P(O)(OH)_2$, và $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; R^5 là C_1 - C_4 -alkyl; R^6 là hydro hoặc C_1 - C_4 -alkyl; và với điều kiện ít nhất một trong số R^1 và R^2 là $-P(O)(OH)_2$ hoặc $-R^5-O-P(O)(OH)_2$. Theo một khía cạnh, hợp chất tương ứng về cấu trúc với công thức (I). Theo khía cạnh khác, hợp chất là muối dược dụng của hợp chất tương ứng về cấu trúc với công thức (I).

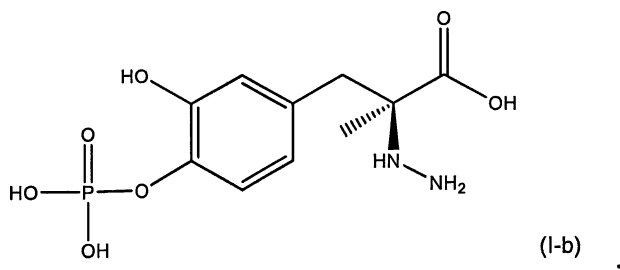
Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất tương ứng về cấu trúc với công thức (I) hoặc muối dược dụng của hợp chất này, trong đó R^1 và R^2 mỗi gốc được lựa chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro và $-P(O)(OH)_2$; R^6 là hydro hoặc C_1 - C_4 -alkyl; và với điều kiện ít nhất một trong số R^1 và R^2 là $-P(O)(OH)_2$. Theo một khía cạnh, hợp chất tương ứng về cấu trúc với công thức (I). Theo khía cạnh khác, hợp chất là muối dược dụng của hợp chất tương ứng về cấu trúc với công thức (I).

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất tương ứng về cấu trúc với công thức (I-a):



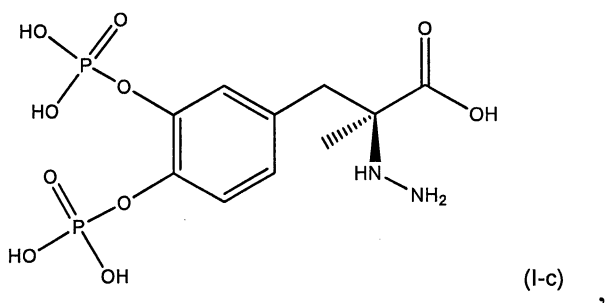
hoặc muối được dụng của nó. Theo một khía cạnh, hợp chất tương ứng về cấu trúc với công thức (I-a). Theo khía cạnh khác, hợp chất là muối được dụng của hợp chất tương ứng về cấu trúc với công thức (I-a).

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất tương ứng về cấu trúc với công thức (I-b):



hoặc muối được dụng của nó. Theo một khía cạnh, hợp chất tương ứng về cấu trúc với công thức (I-b). Theo khía cạnh khác, hợp chất là muối được dụng của hợp chất tương ứng về cấu trúc với công thức (I-b).

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất tương ứng về cấu trúc với công thức (I-c):



hoặc muối được dụng của nó. Theo một khía cạnh, hợp chất tương ứng về cấu trúc với công thức (I-c). Theo khía cạnh khác, hợp chất là muối được dụng của hợp chất tương ứng về cấu trúc với công thức (I-c).

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất tương ứng về cấu trúc với công thức (I) hoặc muối được dụng của hợp chất này, trong đó mỗi gốc R^1 và R^2 được lựa chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro và $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; trong đó R^5 là C_1 - C_4 -alkyl; R^6 là hydro hoặc C_1 - C_4 -alkyl; và với điều kiện ít nhất một trong số R^1 và R^2 là $-R^5-O-P(O)(OH)_2$.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất tương ứng về cấu trúc với công thức (I) hoặc muối được dụng của hợp chất này, trong đó mỗi gốc R^1 và R^2 được lựa chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro và $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; trong đó R^5 là metyl; R^6 là hydro hoặc C_1 - C_4 -alkyl; và với điều kiện ít nhất một trong số R^1 và R^2 là $-R^5-O-P(O)(OH)_2$.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất tương ứng về cấu trúc với công thức (I) hoặc muối được dụng của hợp chất này, trong đó mỗi gốc R^1 và R^2 mỗi gốc được lựa chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro và $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; trong đó R^5 là etyl; R^6 là hydro hoặc C_1 - C_4 -alkyl; và với điều kiện ít nhất một trong số R^1 và R^2 là $-R^5-O-P(O)(OH)_2$.

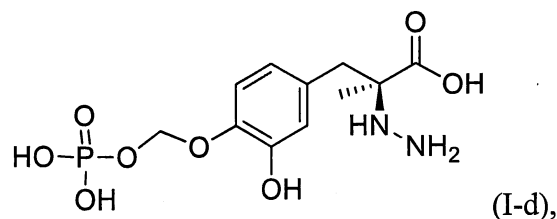
Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất tương ứng về cấu trúc với công thức (I) hoặc muối được dụng của hợp chất này, trong đó mỗi gốc R^1 và R^2 được lựa chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro và $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; trong đó R^5 là propyl; R^6 là hydro hoặc C_1 - C_4 -alkyl; và với điều kiện ít nhất một trong số R^1 và R^2 là $-R^5-O-P(O)(OH)_2$.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất tương ứng về cấu trúc với công thức (I) hoặc muối được dụng của hợp chất này, trong đó mỗi gốc R^1 và R^2 được lựa chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro và $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; trong đó R^5 là butyl; R^6 là hydro hoặc C_1 - C_4 -alkyl; và với điều kiện ít nhất một trong số R^1 và R^2 là $-R^5-O-P(O)(OH)_2$.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất tương ứng về cấu trúc với công thức (I) hoặc muối được dụng của hợp chất này, trong đó mỗi gốc R^1 và R^2 được lựa chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, $-P(O)(OH)_2$, và $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; R^5 là C_1 - C_2 -alkyl; R^6 là hydro; và với điều kiện ít nhất một trong số R^1 và R^2 là $-P(O)(OH)_2$ hoặc $-R^5-O-P(O)(OH)_2$.

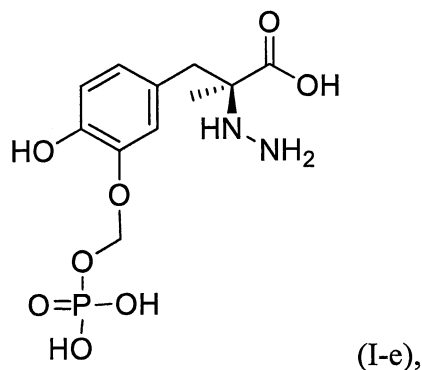
Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất tương ứng về cấu trúc với công thức (I) hoặc muối được dụng của hợp chất này, trong đó mỗi gốc R^1 và R^2 độc lập là hydro hoặc $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; R^5 là C_1 - C_2 -alkyl; R^6 là hydro; và với điều kiện một trong số R^1 và R^2 là $-R^5-O-P(O)(OH)_2$.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất tương ứng về cấu trúc với công thức (I-d):



hoặc muối được dụng của nó. Theo một khía cạnh, hợp chất tương ứng về cấu trúc với công thức (I-d). Theo khía cạnh khác, hợp chất là muối được dụng của hợp chất tương ứng về cấu trúc với công thức (I-d).

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất tương ứng về cấu trúc với công thức (I-e):



hoặc muối được dụng của nó.

Theo một khía cạnh, hợp chất tương ứng về cấu trúc với công thức (I-e). Theo khía cạnh khác, hợp chất là muối được dụng của hợp chất tương ứng về cấu trúc với công thức (I-e).

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất tương ứng về cấu trúc với công thức (I) hoặc muối được dụng của hợp chất này, trong đó mỗi gốc R^1 và R^2 được lựa chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro và $-P(O)(OH)_2$; R^6 là hydro hoặc C_1 - C_4 -alkyl; và với điều kiện ít nhất một trong số R^1 và R^2 là $-P(O)(OH)_2$.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất tương ứng về cấu trúc với công thức (I) hoặc muối được dụng của hợp chất này, trong đó mỗi gốc R^1 và R^2 được lựa chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro và $-P(O)(OH)_2$; R^6 là metyl; và với điều kiện ít nhất một trong số R^1 và R^2 là $-P(O)(OH)_2$.

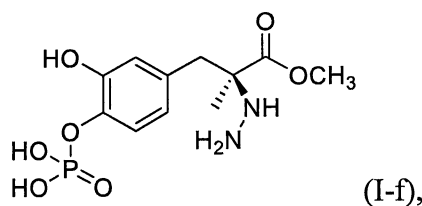
Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất tương ứng về cấu trúc với công thức (I) hoặc muối được dụng của hợp chất này, trong đó mỗi gốc R^1 và R^2 được lựa chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro và $-P(O)(OH)_2$; R^6 là etyl; và với điều kiện ít nhất một trong số R^1 và R^2 là $-P(O)(OH)_2$.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất tương ứng về cấu trúc với công thức (I) hoặc muối được dụng của hợp chất này, trong đó mỗi gốc R^1 và R^2 được lựa chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro và $-P(O)(OH)_2$; R^6 là propyl; và với điều kiện ít nhất một trong số R^1 và R^2 là $-P(O)(OH)_2$.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất tương ứng về cấu trúc với công thức (I) hoặc muối được dụng của hợp chất này, trong đó mỗi gốc R^1 và R^2 được lựa chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro và $-P(O)(OH)_2$; R^6 là butyl; và với điều kiện ít nhất một trong số R^1 và R^2 là $-P(O)(OH)_2$.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất tương ứng về cấu trúc với công thức (I) hoặc muối được dụng của hợp chất này, trong đó mỗi gốc R^1 và R^2 độc lập là hydro, $-P(O)(OH)_2$ hoặc $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; R^5 là C_1 - C_2 -alkyl; R^6 là C_1 - C_2 -alkyl; và với điều kiện một trong số R^1 và R^2 là $-P(O)(OH)_2$ hoặc $-R^5-O-P(O)(OH)_2$.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất tương ứng về cấu trúc với công thức (I-f):

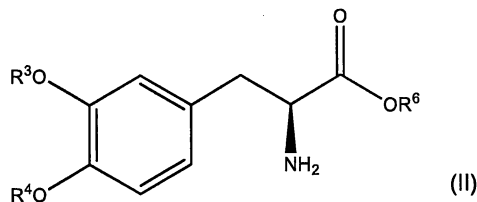


hoặc muối được dụng của nó.

Theo một khía cạnh, hợp chất tương ứng về cấu trúc với công thức (I-f). Theo khía cạnh khác, hợp chất là muối được dụng của hợp chất tương ứng về cấu trúc với công thức (I-f).

B. Các tiền dược chất L-dopa

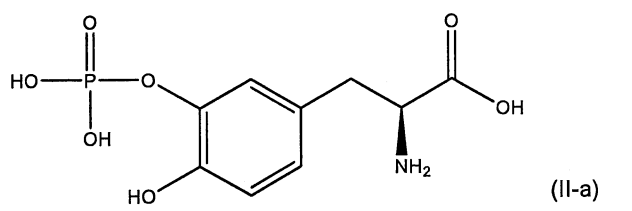
Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất tương ứng với công thức cấu trúc (II):



hoặc muối dược dụng của hợp chất này, trong đó mỗi gốc R^3 và R^4 được lựa chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, $-P(O)(OH)_2$, và $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; R^5 là C_1 - C_4 -alkyl; R^6 là hydro hoặc C_1 - C_4 -alkyl; và với điều kiện ít nhất một trong số R^3 và R^4 là $-P(O)(OH)_2$ hoặc $-R^5-O-P(O)(OH)_2$. Theo một khía cạnh, hợp chất tương ứng về cấu trúc với công thức (II). Theo khía cạnh khác, hợp chất là muối dược dụng của hợp chất tương ứng về cấu trúc với công thức (II).

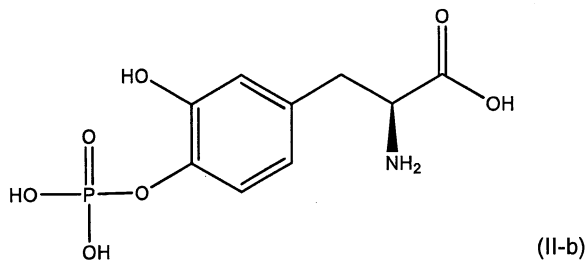
Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất tương ứng với công thức cấu trúc (II) hoặc muối dược dụng của hợp chất này, trong đó mỗi gốc R^3 và R^4 được lựa chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro và $-P(O)(OH)_2$; R^6 là hydro hoặc C_1 - C_4 -alkyl; và với điều kiện ít nhất một trong số R^3 và R^4 là $-P(O)(OH)_2$. Theo một khía cạnh, hợp chất tương ứng về cấu trúc với công thức (II). Theo khía cạnh khác, hợp chất là muối dược dụng của hợp chất tương ứng về cấu trúc với công thức (II).

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất tương ứng về cấu trúc với công thức (II-a):



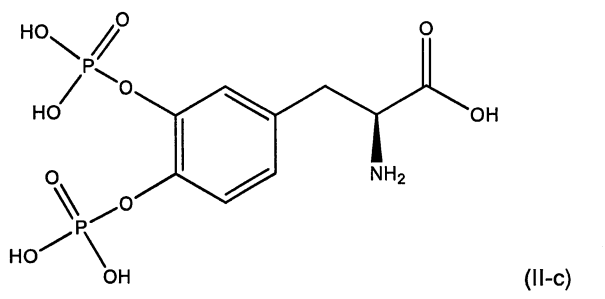
hoặc muối dược dụng của nó. Theo một khía cạnh, hợp chất tương ứng về cấu trúc với công thức (II-a). Theo khía cạnh khác, hợp chất là muối dược dụng của hợp chất tương ứng về cấu trúc với công thức (II-a).

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất tương ứng về cấu trúc với công thức (II-b):



hoặc muối được dụng của nó. Theo một khía cạnh, hợp chất tương ứng về cấu trúc với công thức (II-b). Theo khía cạnh khác, hợp chất là muối được dụng của hợp chất tương ứng về cấu trúc với công thức (II-b).

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất tương ứng về cấu trúc với công thức (II-c):



hoặc muối được dụng của nó. Theo một khía cạnh, hợp chất tương ứng về cấu trúc với công thức (II-c). Theo khía cạnh khác, hợp chất là muối được dụng của hợp chất tương ứng về cấu trúc với công thức (II-c).

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất tương ứng về cấu trúc với công thức (II) hoặc muối được dụng của hợp chất này, trong đó mỗi gốc R^3 và R^4 được lựa chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro và $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; trong đó R^5 là C_1 - C_4 -alkyl; R^6 là hydro hoặc C_1 - C_4 -alkyl; và với điều kiện ít nhất một trong số R^3 và R^4 là $-R^5-O-P(O)(OH)_2$.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất tương ứng về cấu trúc với công thức (II), trong đó mỗi gốc R^3 và R^4 được lựa chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro và $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; trong đó R^5 là methyl; R^6 là hydro hoặc C_1 - C_4 -alkyl; và với điều kiện ít nhất một trong số R^3 và R^4 là $-R^5-O-P(O)(OH)_2$.

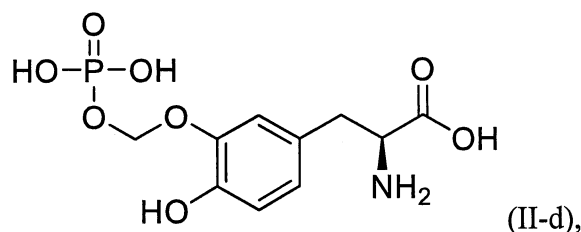
Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất tương ứng về cấu trúc với công thức (II), trong đó mỗi gốc R^3 và R^4 được lựa chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro

và $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; trong đó R^5 là etyl; R^6 là hydro hoặc C_1 - C_4 -alkyl; và với điều kiện ít nhất một trong số R^3 và R^4 là $-R^5-O-P(O)(OH)_2$.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất tương ứng về cấu trúc với công thức (II), trong đó mỗi gốc R^3 và R^4 được lựa chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro và $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; trong đó R^5 là propyl; R^6 là hydro hoặc C_1 - C_4 -alkyl; và với điều kiện ít nhất một trong số R^3 và R^4 là $-R^5-O-P(O)(OH)_2$.

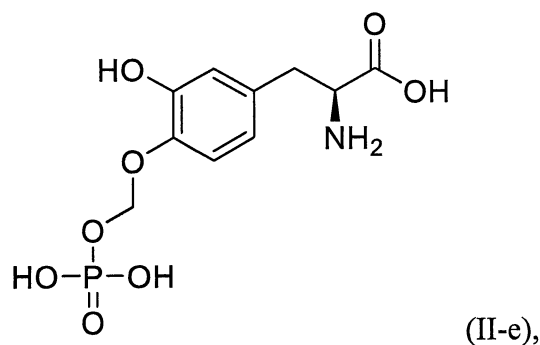
Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất tương ứng về cấu trúc với công thức (II), trong đó mỗi gốc R^3 và R^4 được lựa chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro và $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; trong đó R^5 là butyl; R^6 là hydro hoặc C_1 - C_4 -alkyl; và với điều kiện ít nhất một trong số R^3 và R^4 là $-R^5-O-P(O)(OH)_2$.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất tương ứng về cấu trúc với công thức (II-d):



hoặc muối được dụng của nó. Theo một khía cạnh, hợp chất tương ứng về cấu trúc với công thức (II-d). Theo khía cạnh khác, hợp chất là muối được dụng của hợp chất tương ứng về cấu trúc với công thức (II-d).

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất tương ứng về cấu trúc với công thức (II-e):



hoặc muối được dụng của nó. Theo một khía cạnh, hợp chất tương ứng về cấu trúc với công thức (II-e). Theo khía cạnh khác, hợp chất là muối được dụng của hợp chất tương ứng về cấu trúc với công thức (II-e).

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất tương ứng về cấu trúc với công thức (II) hoặc muối được dụng của hợp chất này, trong đó mỗi gốc R^3 và R^4 được lựa chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro và $-P(O)(OH)_2$; R^6 là hydro hoặc C_1 - C_4 -alkyl; và với điều kiện ít nhất một trong số R^3 và R^4 là $-P(O)(OH)_2$.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất tương ứng về cấu trúc với công thức (II) hoặc muối được dụng của hợp chất này, trong đó mỗi gốc R^3 và R^4 được lựa chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro và $-P(O)(OH)_2$; R^6 là metyl; và với điều kiện ít nhất một trong số R^3 và R^4 là $-P(O)(OH)_2$.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất tương ứng về cấu trúc với công thức (II) hoặc muối được dụng của hợp chất này, trong đó mỗi gốc R^3 và R^4 được lựa chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro và $-P(O)(OH)_2$; R^6 là etyl; và với điều kiện ít nhất một trong số R^3 và R^4 là $-P(O)(OH)_2$.

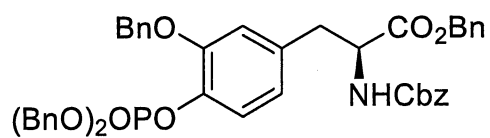
Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất tương ứng về cấu trúc với công thức (II) hoặc muối được dụng của hợp chất này, trong đó mỗi gốc R^3 và R^4 được lựa chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro và $-P(O)(OH)_2$; R^6 là propyl; và với điều kiện ít nhất một trong số R^3 và R^4 là $-P(O)(OH)_2$.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất tương ứng về cấu trúc với công thức (II) hoặc muối được dụng của hợp chất này, trong đó R^3 và R^4 mỗi gốc được lựa chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro và $-P(O)(OH)_2$; R^6 là butyl; và với điều kiện ít nhất một trong số R^3 và R^4 là $-P(O)(OH)_2$.

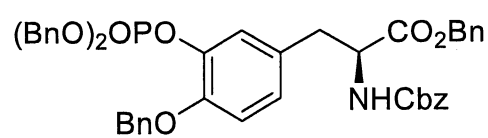
Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất tương ứng về cấu trúc với công thức (II) hoặc muối được dụng của hợp chất này, trong đó R^3 là hydro; R^4 là $-P(O)(OH)_2$; và R^6 là metyl.

III. Các hợp chất trung gian

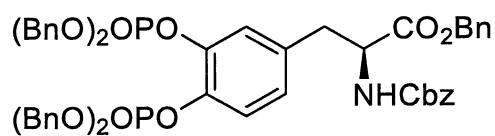
Các con đường tổng hợp mới bộc lộ ở đây để tạo ra L-dopa phosphat và carbidopa phosphat đã dẫn tới các hợp chất trung gian mới dưới đây:



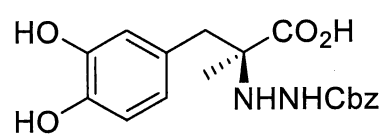
(a)



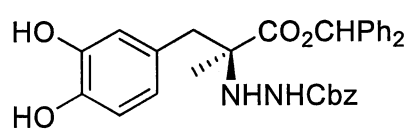
(b)



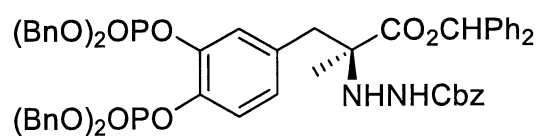
(c)



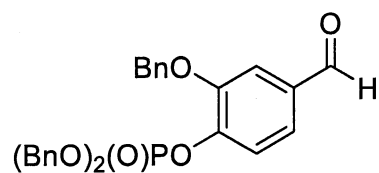
(d)



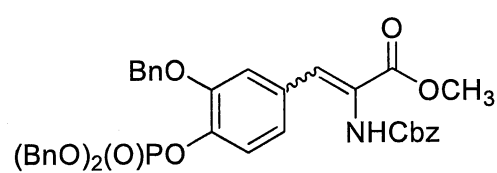
(e)



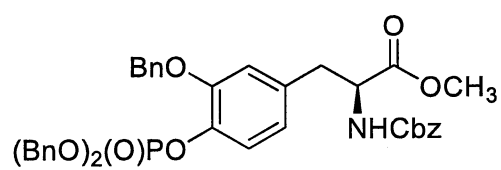
(f)



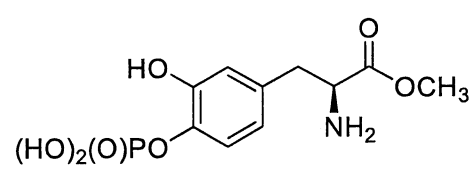
(g)



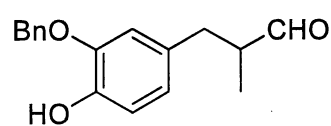
(h)



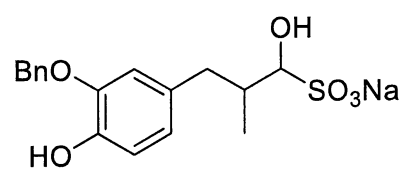
(i)



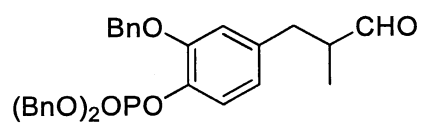
(j)



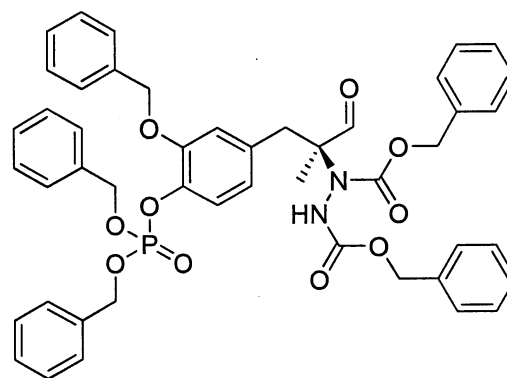
(k)



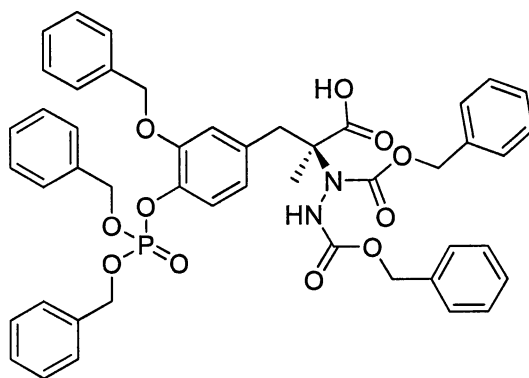
(l)



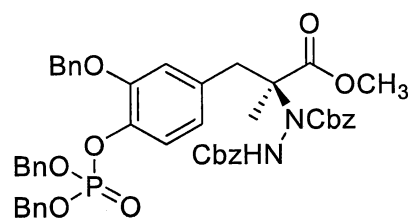
(m)



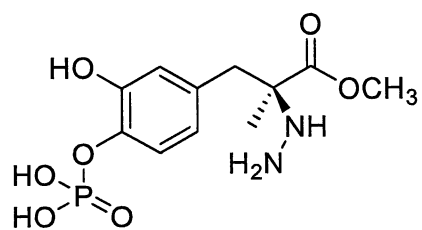
(n)



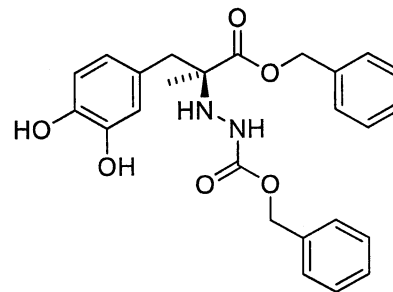
(o)



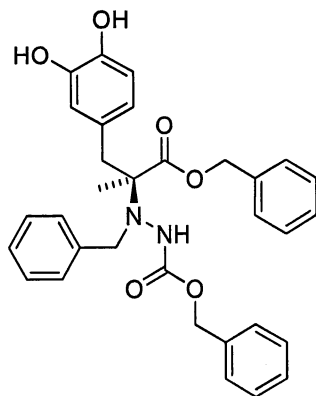
(p)



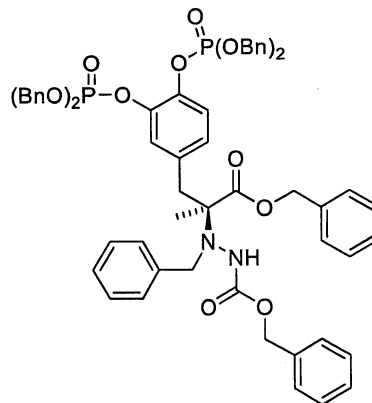
(q)



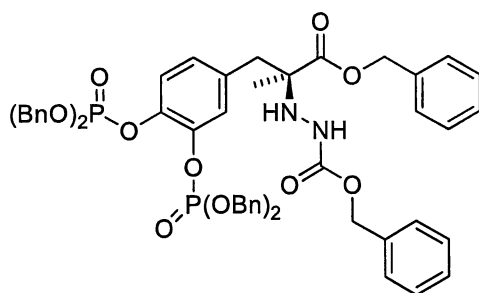
(r)



(s)



(t)



(u)

Như được sử dụng ở đây, “Bn” để chỉ nhóm benzyl và “Cbz” để chỉ nhóm cacboxybenzyl.

IV. Dược phẩm phối hợp/dược phẩm

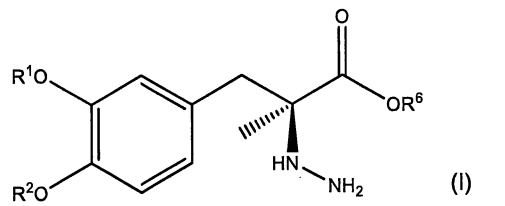
Sáng chế cũng đề cập đến các dược phẩm phối hợp và dược phẩm chứa tiền dược chất carbidopa và/hoặc tiền dược chất L-dopa.

Theo một số phương án, dược phẩm chứa tiền dược chất carbidopa. Theo các phương án khác, dược phẩm chứa tiền dược chất L-dopa. Theo các phương án khác nữa, dược phẩm chứa cả hai tiền dược chất carbidopa và tiền dược chất L-dopa.

Các tiền dược chất carbidopa và L-dopa bộc lộ ở đây (và các muối dược dụng của chúng) có thể được phối chế trong cùng dược phẩm hoặc có thể có mặt trong các dược phẩm riêng biệt. Ví dụ, dược phẩm phối hợp bộc lộ ở đây có thể chứa tiền dược chất carbidopa trong dược phẩm thứ nhất và tiền dược chất L-dopa trong dược phẩm riêng biệt thứ hai. Theo cách khác, dược phẩm phối hợp có thể chứa tiền dược chất carbidopa và tiền dược chất L-dopa trong cùng dược phẩm.

A. Hợp chất thứ nhất và hợp chất thứ hai

Theo một phương án, dược phẩm chứa hợp chất thứ nhất tương ứng về cấu trúc với công thức (I):



hoặc muối được dụng của hợp chất này, và chất mang được dụng; trong đó mỗi gốc R^1 và R^2 được lựa chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, $-P(O)(OH)_2$, và $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; R^5 là C_1 - C_4 -alkyl; R^6 là hydro hoặc C_1 - C_4 -alkyl; và với điều kiện ít nhất một trong số R^1 và R^2 là $-P(O)(OH)_2$ hoặc $-R^5-O-P(O)(OH)_2$. Theo một khía cạnh, dược phẩm chứa hợp chất thứ nhất tương ứng về cấu trúc với công thức (I). Theo khía cạnh khác, dược phẩm chứa muối được dụng của hợp chất thứ nhất tương ứng về cấu trúc với công thức (I).

Theo phương án khác, dược phẩm chứa hợp chất thứ nhất tương ứng về cấu trúc với công thức (I-a) hoặc muối được dụng của hợp chất này, và chất mang được dụng. Theo một khía cạnh, dược phẩm chứa hợp chất thứ nhất tương ứng về cấu trúc với công thức (I-a). Theo khía cạnh khác, dược phẩm chứa muối được dụng của hợp chất thứ nhất tương ứng về cấu trúc với công thức (I-a).

Theo phương án khác, dược phẩm chứa hợp chất thứ nhất tương ứng về cấu trúc với công thức (I-b) hoặc muối được dụng của hợp chất này, và chất mang được dụng. Theo một khía cạnh, dược phẩm chứa hợp chất thứ nhất tương ứng về cấu trúc với công thức (I-b). Theo khía cạnh khác, dược phẩm chứa muối được dụng của hợp chất thứ nhất tương ứng về cấu trúc với công thức (I-b).

Theo phương án khác, dược phẩm chứa hợp chất thứ nhất tương ứng về cấu trúc với công thức (I-c) hoặc muối được dụng của hợp chất này, và chất mang được dụng. Theo một khía cạnh, dược phẩm chứa hợp chất thứ nhất tương ứng về cấu trúc với công thức (I-c). Theo khía cạnh khác, dược phẩm chứa muối được dụng của hợp chất thứ nhất tương ứng về cấu trúc với công thức (I-c).

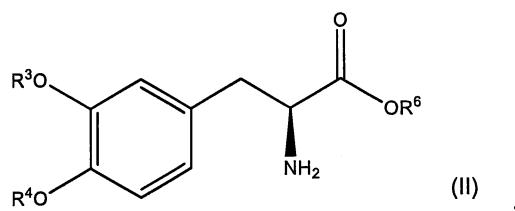
Theo phương án khác, dược phẩm chứa hợp chất thứ nhất tương ứng về cấu trúc với công thức (I-d) hoặc muối được dụng của hợp chất này, và chất mang được dụng. Theo một khía cạnh, dược phẩm chứa hợp chất thứ nhất tương ứng về cấu trúc với công

thức (I-d). Theo khía cạnh khác, dược phẩm chứa muối dược dụng của hợp chất thứ nhất tương ứng về cấu trúc với công thức (I-d).

Theo phương án khác, dược phẩm chứa hợp chất thứ nhất tương ứng về cấu trúc với công thức (I-e) hoặc muối dược dụng của hợp chất này, và chất mang dược dụng. Theo một khía cạnh, dược phẩm chứa hợp chất thứ nhất tương ứng về cấu trúc với công thức (I-e). Theo khía cạnh khác, dược phẩm chứa muối dược dụng của hợp chất thứ nhất tương ứng về cấu trúc với công thức (I-e).

Theo phương án khác, dược phẩm chứa hợp chất thứ nhất tương ứng về cấu trúc với công thức (I-f) hoặc muối dược dụng của hợp chất này, và chất mang dược dụng. Theo một khía cạnh, dược phẩm chứa hợp chất thứ nhất tương ứng về cấu trúc với công thức (I-f). Theo khía cạnh khác, dược phẩm chứa muối dược dụng của hợp chất thứ nhất tương ứng về cấu trúc với công thức (I-f).

Theo một phương án, dược phẩm chứa hợp chất thứ hai tương ứng về cấu trúc với công thức (II):



hoặc muối dược dụng của hợp chất này, trong đó mỗi gốc R^3 và R^4 được lựa chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, $-P(O)(OH)_2$, và $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; R^5 là C_1 - C_4 -alkyl; R^6 là hydro hoặc C_1 - C_4 -alkyl; và với điều kiện ít nhất một trong số R^3 và R^4 là $-P(O)(OH)_2$ hoặc $-R^5-O-P(O)(OH)_2$. Theo một khía cạnh, dược phẩm chứa hợp chất thứ hai tương ứng về cấu trúc với công thức (II). Theo khía cạnh khác, dược phẩm chứa muối dược dụng của hợp chất thứ nhất tương ứng về cấu trúc với công thức (II).

Theo phương án khác, dược phẩm chứa hợp chất thứ hai tương ứng về cấu trúc với công thức (II-a) hoặc muối dược dụng của hợp chất này, và chất mang dược dụng. Theo một khía cạnh, dược phẩm chứa hợp chất thứ hai tương ứng về cấu trúc với công thức (II-a). Theo khía cạnh khác, dược phẩm chứa muối dược dụng của hợp chất thứ hai tương ứng về cấu trúc với công thức (II-a).

Theo phương án khác, dược phẩm chứa hợp chất thứ hai tương ứng về cấu trúc với công thức (II-b) hoặc muối dược dụng của hợp chất này, và chất mang dược dụng.

Theo một khía cạnh, dược phẩm chứa hợp chất thứ hai tương ứng về cấu trúc với công thức (II-b). Theo khía cạnh khác, dược phẩm chứa muối dược dụng của hợp chất thứ hai tương ứng về cấu trúc với công thức (II-b).

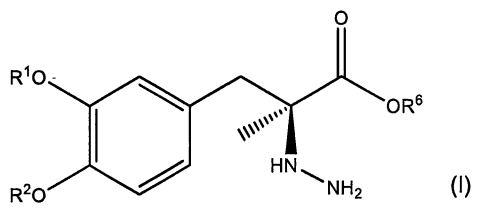
Theo phương án khác, dược phẩm chứa hợp chất thứ hai tương ứng về cấu trúc với công thức (II-c) hoặc muối dược dụng của hợp chất này, và chất mang dược dụng. Theo một khía cạnh, dược phẩm chứa hợp chất thứ hai tương ứng về cấu trúc với công thức (II-c). Theo khía cạnh khác, dược phẩm chứa muối dược dụng của hợp chất thứ hai tương ứng về cấu trúc với công thức (II-c).

Theo phương án khác, dược phẩm chứa hợp chất thứ hai tương ứng về cấu trúc với công thức (II-d) hoặc muối dược dụng của hợp chất này, và chất mang dược dụng. Theo một khía cạnh, dược phẩm chứa hợp chất thứ hai tương ứng về cấu trúc với công thức (II-d). Theo khía cạnh khác, dược phẩm chứa muối dược dụng của hợp chất thứ hai tương ứng về cấu trúc với công thức (II-d).

Theo phương án khác, dược phẩm chứa hợp chất thứ hai tương ứng về cấu trúc với công thức (II-e) hoặc muối dược dụng của hợp chất này, và chất mang dược dụng. Theo một khía cạnh, dược phẩm chứa hợp chất thứ hai tương ứng về cấu trúc với công thức (II-e). Theo khía cạnh khác, dược phẩm chứa muối dược dụng của hợp chất thứ hai tương ứng về cấu trúc với công thức (II-e).

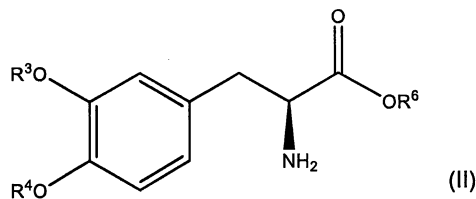
Theo phương án khác, dược phẩm chứa hợp chất thứ nhất, hợp chất thứ hai, và chất mang dược dụng, trong đó:

hợp chất thứ nhất tương ứng về cấu trúc với công thức (I):



hoặc muối dược dụng của hợp chất này, trong đó mỗi gốc R^1 và R^2 được lựa chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, $-P(O)(OH)_2$, và $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; R^5 là C_1 - C_4 -alkyl; R^6 là hydro hoặc C_1 - C_4 -alkyl; và với điều kiện ít nhất một trong số R^1 và R^2 là $-P(O)(OH)_2$ hoặc $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; và

hợp chất thứ hai tương ứng về cấu trúc với công thức (II):



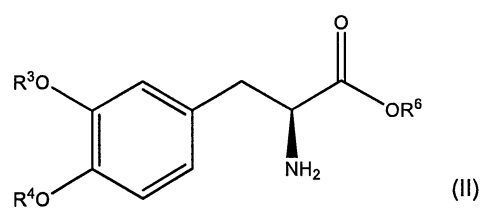
hoặc muối được dụng của hợp chất này, trong đó mỗi gốc R^3 và R^4 được lựa chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, $-P(O)(OH)_2$, và $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; R^5 là C_1 - C_4 -alkyl; R^6 là hydro hoặc C_1 - C_4 -alkyl; và với điều kiện ít nhất một trong số R^3 và R^4 là $-P(O)(OH)_2$ hoặc $-R^5-O-P(O)(OH)_2$.

Dược phẩm có thể độc lập chứa hợp chất thứ nhất và hợp chất thứ hai là dạng tự do của hợp chất hoặc muối được dụng của hợp chất. Theo một khía cạnh, dược phẩm chứa dạng tự do của hợp chất thứ nhất. Theo khía cạnh khác, dược phẩm chứa muối được dụng của hợp chất thứ nhất. Theo khía cạnh khác, dược phẩm chứa dạng tự do của hợp chất thứ hai. Theo khía cạnh khác, dược phẩm chứa muối được dụng của hợp chất thứ hai. Theo khía cạnh khác, dược phẩm chứa dạng tự do của hợp chất thứ nhất và dạng tự do của hợp chất thứ hai. Theo khía cạnh khác, dược phẩm chứa muối được dụng của hợp chất thứ nhất và muối được dụng của hợp chất thứ hai.

Theo phương án khác, dược phẩm chứa hợp chất thứ nhất, hợp chất thứ hai, và chất mang được dụng, trong đó:

hợp chất thứ nhất tương ứng về cấu trúc với công thức (I-a) hoặc muối được dụng của hợp chất này; và

hợp chất thứ hai tương ứng về cấu trúc với công thức (II):

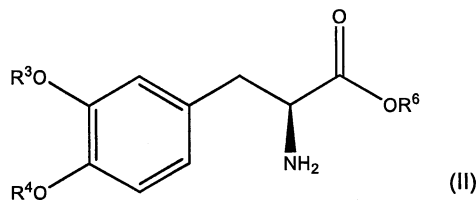


hoặc muối được dụng của hợp chất này, trong đó mỗi gốc R^3 và R^4 được lựa chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, $-P(O)(OH)_2$, và $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; R^5 là C_1 - C_4 -alkyl; R^6 là hydro hoặc C_1 - C_4 -alkyl; và với điều kiện ít nhất một trong số R^3 và R^4 là $-P(O)(OH)_2$ hoặc $-R^5-O-P(O)(OH)_2$.

Theo phương án khác, dược phẩm chứa hợp chất thứ nhất, hợp chất thứ hai, và chất mang được dụng, trong đó:

hợp chất thứ nhất tương ứng về cấu trúc với công thức (I-b) hoặc muối được dụng của hợp chất này; và

hợp chất thứ hai tương ứng về cấu trúc với công thức (II):

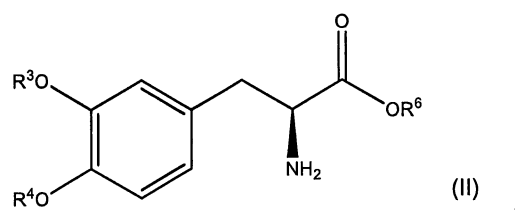


hoặc muối được dụng của hợp chất này, trong đó mỗi gốc R^3 và R^4 được lựa chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, $-P(O)(OH)_2$, và $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; R^5 là C_1 - C_4 -alkyl; R^6 là hydro hoặc C_1 - C_4 -alkyl; và với điều kiện ít nhất một trong số R^3 và R^4 là $-P(O)(OH)_2$ hoặc $-R^5-O-P(O)(OH)_2$.

Theo phương án khác, được phẩm chứa hợp chất thứ nhất, hợp chất thứ hai, và chất mang được dụng, trong đó:

hợp chất thứ nhất tương ứng về cấu trúc với công thức (I-c) hoặc muối được dụng của hợp chất này; và

hợp chất thứ hai tương ứng về cấu trúc với công thức (II):

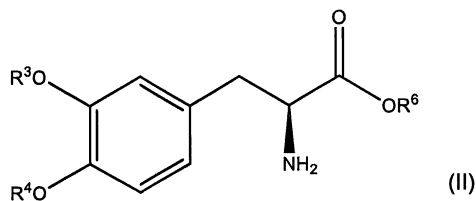


hoặc muối được dụng của hợp chất này, trong đó mỗi gốc R^3 và R^4 được lựa chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, $-P(O)(OH)_2$, và $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; R^5 là C_1 - C_4 -alkyl; R^6 là hydro hoặc C_1 - C_4 -alkyl; và với điều kiện ít nhất một trong số R^3 và R^4 là $-P(O)(OH)_2$ hoặc $-R^5-O-P(O)(OH)_2$.

Theo phương án khác, được phẩm chứa hợp chất thứ nhất, hợp chất thứ hai, và chất mang được dụng, trong đó:

hợp chất thứ nhất tương ứng về cấu trúc với công thức (I-d) hoặc muối được dụng của hợp chất này; và

hợp chất thứ hai tương ứng về cấu trúc với công thức (II):

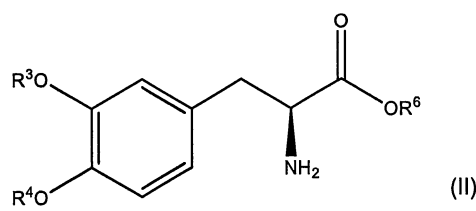


hoặc muối được dụng của hợp chất này, trong đó mỗi gốc R^3 và R^4 mỗi gốc được lựa chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, $-P(O)(OH)_2$, và $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; R^5 là C_1 - C_4 -alkyl; R^6 là hydro hoặc C_1 - C_4 -alkyl; và với điều kiện ít nhất một trong số R^3 và R^4 là $-P(O)(OH)_2$ hoặc $-R^5-O-P(O)(OH)_2$.

Theo phương án khác, dược phẩm chứa hợp chất thứ nhất, hợp chất thứ hai, và chất mang được dụng, trong đó:

hợp chất thứ nhất tương ứng về cấu trúc với công thức (I-e) hoặc muối được dụng của hợp chất này; và

hợp chất thứ hai tương ứng về cấu trúc với công thức (II):

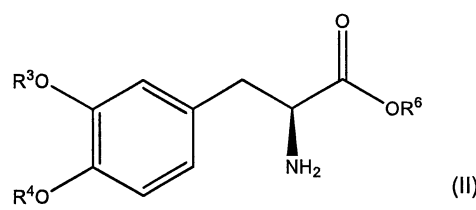


hoặc muối được dụng của hợp chất này, trong đó mỗi gốc R^3 và R^4 mỗi gốc được lựa chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, $-P(O)(OH)_2$, và $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; R^5 là C_1 - C_4 -alkyl; R^6 là hydro hoặc C_1 - C_4 -alkyl; và với điều kiện ít nhất một trong số R^3 và R^4 là $-P(O)(OH)_2$ hoặc $-R^5-O-P(O)(OH)_2$.

Theo phương án khác, dược phẩm chứa hợp chất thứ nhất, hợp chất thứ hai, và chất mang được dụng, trong đó:

hợp chất thứ nhất tương ứng về cấu trúc với công thức (I-f) hoặc muối được dụng của hợp chất này; và

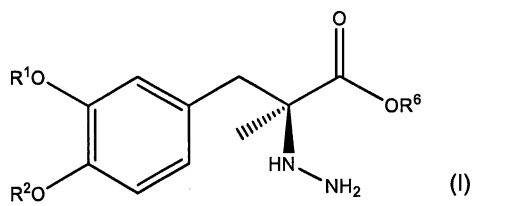
hợp chất thứ hai tương ứng về cấu trúc với công thức (II):



hoặc muối được dụng của hợp chất này, trong đó mỗi gốc R^3 và R^4 được lựa chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, $-P(O)(OH)_2$, và $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; R^5 là C_1 - C_4 -alkyl; R^6 là hydro hoặc C_1 - C_4 -alkyl; và với điều kiện ít nhất một trong số R^3 và R^4 là $-P(O)(OH)_2$ hoặc $-R^5-O-P(O)(OH)_2$.

Theo phương án khác, dược phẩm chứa hợp chất thứ nhất, hợp chất thứ hai, và chất mang được dụng, trong đó:

hợp chất thứ nhất tương ứng về cấu trúc với công thức (I):

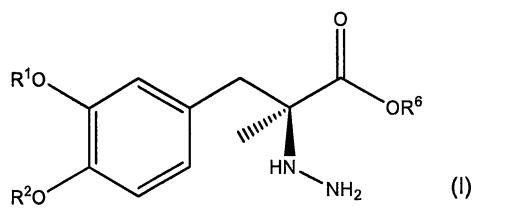


hoặc muối được dụng của hợp chất này, trong đó mỗi gốc R^1 và R^2 được lựa chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, $-P(O)(OH)_2$, và $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; R^5 là C_1 - C_4 -alkyl; R^6 là hydro hoặc C_1 - C_4 -alkyl; và với điều kiện ít nhất một trong số R^1 và R^2 là $-P(O)(OH)_2$ hoặc $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; và

hợp chất thứ hai tương ứng về cấu trúc với công thức (II-a) hoặc muối được dụng của hợp chất này.

Theo phương án khác, dược phẩm chứa hợp chất thứ nhất, hợp chất thứ hai, và chất mang được dụng, trong đó:

hợp chất thứ nhất tương ứng về cấu trúc với công thức (I):

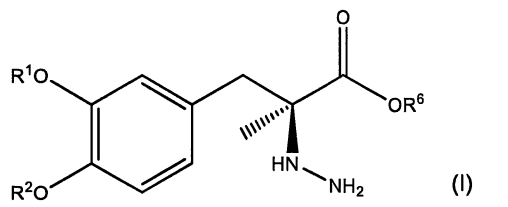


hoặc muối được dụng của hợp chất này, trong đó mỗi gốc R^1 và R^2 được lựa chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, $-P(O)(OH)_2$, và $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; R^5 là C_1 - C_4 -alkyl; R^6 là hydro hoặc C_1 - C_4 -alkyl; và với điều kiện ít nhất một trong số R^1 và R^2 là $-P(O)(OH)_2$ hoặc $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; và

hợp chất thứ hai tương ứng về cấu trúc với công thức (II-b) hoặc muối được dụng của hợp chất này.

Theo phương án khác, dược phẩm chứa hợp chất thứ nhất, hợp chất thứ hai, và chất mang dược dụng, trong đó:

hợp chất thứ nhất tương ứng về cấu trúc với công thức (I):

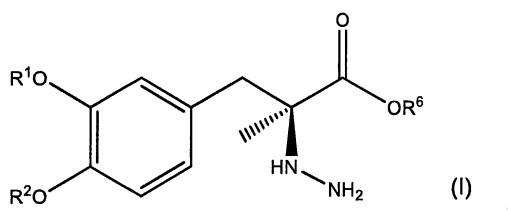


hoặc muối dược dụng của hợp chất này, trong đó mỗi gốc R^1 và R^2 được lựa chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, $-P(O)(OH)_2$, và $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; R^5 là C_1 - C_4 -alkyl; R^6 là hydro hoặc C_1 - C_4 -alkyl; và với điều kiện ít nhất một trong số R^1 và R^2 là $-P(O)(OH)_2$ hoặc $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; và

hợp chất thứ hai tương ứng về cấu trúc với công thức (II-c) hoặc muối dược dụng của hợp chất này.

Theo phương án khác, dược phẩm chứa hợp chất thứ nhất, hợp chất thứ hai, và chất mang dược dụng, trong đó:

hợp chất thứ nhất tương ứng về cấu trúc với công thức (I):

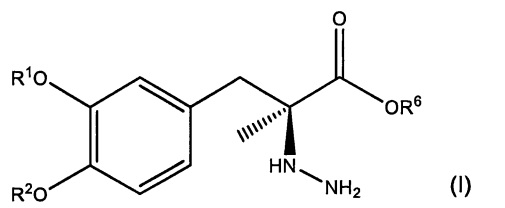


hoặc muối dược dụng của hợp chất này, trong đó mỗi gốc R^1 và R^2 được lựa chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, $-P(O)(OH)_2$, và $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; R^5 là C_1 - C_4 -alkyl; R^6 là hydro hoặc C_1 - C_4 -alkyl; và với điều kiện ít nhất một trong số R^1 và R^2 là $-P(O)(OH)_2$ hoặc $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; và

hợp chất thứ hai tương ứng về cấu trúc với công thức (II-d) hoặc muối dược dụng của hợp chất này.

Theo phương án khác, dược phẩm chứa hợp chất thứ nhất, hợp chất thứ hai, và chất mang dược dụng, trong đó:

hợp chất thứ nhất tương ứng về cấu trúc với công thức (I):



hoặc muối được dụng của hợp chất này, trong đó mỗi gốc R^1 và R^2 được lựa chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, $-P(O)(OH)_2$, và $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; R^5 là C_1 - C_4 -alkyl; R^6 là hydro hoặc C_1 - C_4 -alkyl; và với điều kiện ít nhất một trong số R^1 và R^2 là $-P(O)(OH)_2$ hoặc $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; và

hợp chất thứ hai tương ứng về cấu trúc với công thức (II-e) hoặc muối được dụng của hợp chất này.

Theo phương án khác, dược phẩm chứa hợp chất thứ nhất, hợp chất thứ hai, và chất mang được dụng, trong đó:

hợp chất thứ nhất tương ứng về cấu trúc với công thức (I-a): hoặc muối được dụng của hợp chất này; và

hợp chất thứ hai tương ứng về cấu trúc với công thức (II-a) hoặc muối được dụng của hợp chất này.

Theo phương án khác, dược phẩm chứa hợp chất thứ nhất, hợp chất thứ hai, và chất mang được dụng, trong đó:

hợp chất thứ nhất tương ứng về cấu trúc với công thức (I-b) hoặc muối được dụng của hợp chất này; và

hợp chất thứ hai tương ứng về cấu trúc với công thức (II-a) hoặc muối được dụng của hợp chất này.

Theo phương án khác, dược phẩm chứa hợp chất thứ nhất, hợp chất thứ hai, và chất mang được dụng, trong đó:

hợp chất thứ nhất tương ứng về cấu trúc với công thức (I-c) hoặc muối được dụng của hợp chất này; và

hợp chất thứ hai tương ứng về cấu trúc với công thức (II-a) hoặc muối được dụng của hợp chất này.

Theo phương án khác, dược phẩm chứa hợp chất thứ nhất, hợp chất thứ hai, và chất mang được dụng, trong đó:

hợp chất thứ nhất tương ứng về cấu trúc với công thức (I-d) hoặc muối được dụng của hợp chất này; và

hợp chất thứ hai tương ứng về cấu trúc với công thức (II-a) hoặc muối được dụng của hợp chất này.

Theo phương án khác, được phẩm chứa hợp chất thứ nhất, hợp chất thứ hai, và chất mang được dụng, trong đó:

hợp chất thứ nhất tương ứng về cấu trúc với công thức (I-e) hoặc muối được dụng của hợp chất này; và

hợp chất thứ hai tương ứng về cấu trúc với công thức (II-a) hoặc muối được dụng của hợp chất này.

Theo phương án khác, được phẩm chứa hợp chất thứ nhất, hợp chất thứ hai, và chất mang được dụng, trong đó:

hợp chất thứ nhất tương ứng về cấu trúc với công thức (I-f) hoặc muối được dụng của hợp chất này; và

hợp chất thứ hai tương ứng về cấu trúc với công thức (II-a) hoặc muối được dụng của hợp chất này.

Theo phương án khác, được phẩm chứa hợp chất thứ nhất, hợp chất thứ hai, và chất mang được dụng, trong đó:

hợp chất thứ nhất tương ứng về cấu trúc với công thức (I-a) hoặc muối được dụng của hợp chất này; và

hợp chất thứ hai tương ứng về cấu trúc với công thức (II-b) hoặc muối được dụng của hợp chất này.

Theo phương án khác, được phẩm chứa hợp chất thứ nhất, hợp chất thứ hai, và chất mang được dụng, trong đó:

hợp chất thứ nhất tương ứng về cấu trúc với công thức (I-b) hoặc muối được dụng của hợp chất này; và

hợp chất thứ hai tương ứng về cấu trúc với công thức (II-b) hoặc muối được dụng của hợp chất này.

Theo phương án khác, được phẩm chứa hợp chất thứ nhất, hợp chất thứ hai, và chất mang được dụng, trong đó:

hợp chất thứ nhất tương ứng về cấu trúc với công thức (I-c) hoặc muối được dùng của hợp chất này; và

hợp chất thứ hai tương ứng về cấu trúc với công thức (II-b) hoặc muối được dùng của hợp chất này.

Theo phương án khác, dược phẩm chứa hợp chất thứ nhất, hợp chất thứ hai, và chất mang được dùng, trong đó:

hợp chất thứ nhất tương ứng về cấu trúc với công thức (I-d) hoặc muối được dùng của hợp chất này; và

hợp chất thứ hai tương ứng về cấu trúc với công thức (II-b) hoặc muối được dùng của hợp chất này.

Theo phương án khác, dược phẩm chứa hợp chất thứ nhất, hợp chất thứ hai, và chất mang được dùng, trong đó:

hợp chất thứ nhất tương ứng về cấu trúc với công thức (I-e) hoặc muối được dùng của hợp chất này; và

hợp chất thứ hai tương ứng về cấu trúc với công thức (II-b) hoặc muối được dùng của hợp chất này.

Theo phương án khác, dược phẩm chứa hợp chất thứ nhất, hợp chất thứ hai, và chất mang được dùng, trong đó:

hợp chất thứ nhất tương ứng về cấu trúc với công thức (I-f) hoặc muối được dùng của hợp chất này; và

hợp chất thứ hai tương ứng về cấu trúc với công thức (II-b) hoặc muối được dùng của hợp chất này.

Theo phương án khác, dược phẩm chứa hợp chất thứ nhất, hợp chất thứ hai, và chất mang được dùng, trong đó:

hợp chất thứ nhất tương ứng về cấu trúc với công thức (I-a) hoặc muối được dùng của hợp chất này; và

hợp chất thứ hai tương ứng về cấu trúc với công thức (II-c) hoặc muối được dùng của hợp chất này.

Theo phương án khác, dược phẩm chứa hợp chất thứ nhất, hợp chất thứ hai, và chất mang được dùng, trong đó:

hợp chất thứ nhất tương ứng về cấu trúc với công thức (I-b) hoặc muối được dùng của hợp chất này; và

hợp chất thứ hai tương ứng về cấu trúc với công thức (II-c) hoặc muối được dùng của hợp chất này.

Theo phương án khác, dược phẩm chứa hợp chất thứ nhất, hợp chất thứ hai, và chất mang được dùng, trong đó:

hợp chất thứ nhất tương ứng về cấu trúc với công thức (I-c) hoặc muối được dùng của hợp chất này; và

hợp chất thứ hai tương ứng về cấu trúc với công thức (II-c) hoặc muối được dùng của hợp chất này.

Theo phương án khác, dược phẩm chứa hợp chất thứ nhất, hợp chất thứ hai, và chất mang được dùng, trong đó:

hợp chất thứ nhất tương ứng về cấu trúc với công thức (I-d) hoặc muối được dùng của hợp chất này; và

hợp chất thứ hai tương ứng về cấu trúc với công thức (II-c) hoặc muối được dùng của hợp chất này.

Theo phương án khác, dược phẩm chứa hợp chất thứ nhất, hợp chất thứ hai, và chất mang được dùng, trong đó:

hợp chất thứ nhất tương ứng về cấu trúc với công thức (I-e) hoặc muối được dùng của hợp chất này; và

hợp chất thứ hai tương ứng về cấu trúc với công thức (II-c) hoặc muối được dùng của hợp chất này.

Theo phương án khác, dược phẩm chứa hợp chất thứ nhất, hợp chất thứ hai, và chất mang được dùng, trong đó:

hợp chất thứ nhất tương ứng về cấu trúc với công thức (I-f) hoặc muối được dùng của hợp chất này; và

hợp chất thứ hai tương ứng về cấu trúc với công thức (II-c) hoặc muối được dùng của hợp chất này.

Theo phương án khác, dược phẩm chứa hợp chất thứ nhất, hợp chất thứ hai, và chất mang được dùng, trong đó:

hợp chất thứ nhất tương ứng về cấu trúc với công thức (I-a) hoặc muối được dùng của hợp chất này; và

hợp chất thứ hai tương ứng về cấu trúc với công thức (II-d) hoặc muối được dùng của hợp chất này.

Theo phương án khác, dược phẩm chứa hợp chất thứ nhất, hợp chất thứ hai, và chất mang được dùng, trong đó:

hợp chất thứ nhất tương ứng về cấu trúc với công thức (I-b) hoặc muối được dùng của hợp chất này; và

hợp chất thứ hai tương ứng về cấu trúc với công thức (II-d) hoặc muối được dùng của hợp chất này.

Theo phương án khác, dược phẩm chứa hợp chất thứ nhất, hợp chất thứ hai, và chất mang được dùng, trong đó:

hợp chất thứ nhất tương ứng về cấu trúc với công thức (I-c) hoặc muối được dùng của hợp chất này; và

hợp chất thứ hai tương ứng về cấu trúc với công thức (II-d) hoặc muối được dùng của hợp chất này.

Theo phương án khác, dược phẩm chứa hợp chất thứ nhất, hợp chất thứ hai, và chất mang được dùng, trong đó:

hợp chất thứ nhất tương ứng về cấu trúc với công thức (I-d) hoặc muối được dùng của hợp chất này; và

hợp chất thứ hai tương ứng về cấu trúc với công thức (II-d) hoặc muối được dùng của hợp chất này.

Theo phương án khác, dược phẩm chứa hợp chất thứ nhất, hợp chất thứ hai, và chất mang được dùng, trong đó:

hợp chất thứ nhất tương ứng về cấu trúc với công thức (I-e) hoặc muối được dùng của hợp chất này; và

hợp chất thứ hai tương ứng về cấu trúc với công thức (II-d) hoặc muối được dùng của hợp chất này.

Theo phương án khác, dược phẩm chứa hợp chất thứ nhất, hợp chất thứ hai, và chất mang được dùng, trong đó:

hợp chất thứ nhất tương ứng về cấu trúc với công thức (I-f) hoặc muối được dùng của hợp chất này; và

hợp chất thứ hai tương ứng về cấu trúc với công thức (II-d) hoặc muối được dùng của hợp chất này.

Theo phương án khác, dược phẩm chứa hợp chất thứ nhất, hợp chất thứ hai, và chất mang được dùng, trong đó:

hợp chất thứ nhất tương ứng về cấu trúc với công thức (I-a) hoặc muối được dùng của hợp chất này; và

hợp chất thứ hai tương ứng về cấu trúc với công thức (II-e) hoặc muối được dùng của hợp chất này.

Theo phương án khác, dược phẩm chứa hợp chất thứ nhất, hợp chất thứ hai, và chất mang được dùng, trong đó:

hợp chất thứ nhất tương ứng về cấu trúc với công thức (I-b) hoặc muối được dùng của hợp chất này; và

hợp chất thứ hai tương ứng về cấu trúc với công thức (II-e) hoặc muối được dùng của hợp chất này.

Theo phương án khác, dược phẩm chứa hợp chất thứ nhất, hợp chất thứ hai, và chất mang được dùng, trong đó:

hợp chất thứ nhất tương ứng về cấu trúc với công thức (I-c) hoặc muối được dùng của hợp chất này; và

hợp chất thứ hai tương ứng về cấu trúc với công thức (II-e) hoặc muối được dùng của hợp chất này.

Theo phương án khác, dược phẩm chứa hợp chất thứ nhất, hợp chất thứ hai, và chất mang được dùng, trong đó:

hợp chất thứ nhất tương ứng về cấu trúc với công thức (I-d) hoặc muối được dùng của hợp chất này; và

hợp chất thứ hai tương ứng về cấu trúc với công thức (II-e) hoặc muối được dùng của hợp chất này.

Theo phương án khác, dược phẩm chứa hợp chất thứ nhất, hợp chất thứ hai, và chất mang được dùng, trong đó:

hợp chất thứ nhất tương ứng về cấu trúc với công thức (I-e) hoặc muối được dùng của hợp chất này; và

hợp chất thứ hai tương ứng về cấu trúc với công thức (II-e) hoặc muối được dùng của hợp chất này.

Theo phương án khác, dược phẩm chứa hợp chất thứ nhất, hợp chất thứ hai, và chất mang được dùng, trong đó:

hợp chất thứ nhất tương ứng về cấu trúc với công thức (I-f) hoặc muối được dùng của hợp chất này; và

hợp chất thứ hai tương ứng về cấu trúc với công thức (II-e) hoặc muối được dùng của hợp chất này.

Dược phẩm theo sáng chế chứa cả hai hợp chất thứ nhất và hợp chất thứ hai thông thường sẽ chứa hợp chất thứ nhất và hợp chất thứ hai theo tỷ lệ trọng lượng nằm trong khoảng từ 1:1 đến khoảng 1:50. Theo một khía cạnh, tỷ lệ trọng lượng nằm trong khoảng từ 1:2 đến khoảng 1:15. Theo khía cạnh khác, tỷ lệ trọng lượng nằm trong khoảng từ 1:4 đến khoảng 1:10. Theo khía cạnh khác, tỷ lệ trọng lượng là khoảng 1:4. Theo khía cạnh khác, tỷ lệ trọng lượng là khoảng 1:7,5. Theo khía cạnh khác, tỷ lệ trọng lượng là khoảng 1:10.

B. Các tá dược bổ sung

Dược phẩm theo sáng chế tùy ý chứa một hoặc nhiều tá dược được dùng bổ sung. Thuật ngữ "tá dược" để chỉ một chất bất kỳ, bản thân nó không phải là tác nhân trị liệu, được sử dụng làm chất mang hoặc thể mang để phân phối tác nhân trị liệu tới đối tượng hoặc được bổ sung vào dược phẩm để cải thiện các đặc tính xử lý hoặc bảo quản của nó hoặc để cho phép hoặc tạo thuận lợi cho sự hình thành liều lượng đơn vị của dược phẩm.

Các tá dược bao gồm, ví dụ, chất chống oxy hóa, các chất để điều chỉnh độ pH và nồng độ osmol/L, chất bảo quản, chất làm đặc, chất tạo màu, chất đệm, chất kìm khuẩn và chất ổn định. Một tá dược xác định, nếu có mặt, thường sẽ có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 0,001% đến khoảng 95%, khoảng 0,01% đến khoảng 80%, khoảng 0,02% đến khoảng 25%, hoặc khoảng 0,3% đến khoảng 10%, theo trọng lượng.

Theo một phương án, dược phẩm tùy ý chứa chất chống oxy hóa. Chất chống oxy hóa thích hợp để sử dụng trong dược phẩm chứa, ví dụ, hydroxytoluen butylat, hydroxyanisol butylat, kali metabisulfit, và chất chống oxy hóa thích hợp.

Theo một phương án, dược phẩm tùy ý chứa tác nhân đệm. Tác nhân đệm bao gồm các tác nhân làm giảm sự thay đổi về độ pH. Các loại tác nhân đệm thích hợp để sử dụng trong các phương án khác nhau theo sáng chế bao gồm muối của kim loại Nhóm IA bao gồm, ví dụ, muối bicacbonat của kim loại Nhóm IA, muối cacbonat của kim loại Nhóm IA, tác nhân đệm kim loại kiềm hoặc kiềm thổ, tác nhân đệm nhôm, tác nhân đệm canxi, tác nhân đệm natri hoặc tác nhân đệm magie. Tác nhân đệm thích hợp còn bao gồm các cacbonat, phosphat, bicacbonat, xitrat, borat, axetat, phtalat, tartrat, các suxinat của hợp chất bất kỳ nêu trên, ví dụ, natri hoặc kali phosphat, xitrat, borat, axetat, bicacbonat và cacbonat.

C. Các dạng bào chế

Dược phẩm rắn

Theo một phương án, dược phẩm là dược phẩm rắn.

Theo phương án khác, dược phẩm là dược phẩm rắn thích hợp để dùng theo đường uống. Hợp chất thứ nhất và thứ hai có thể có mặt ở dạng bào chế rắn riêng biệt, độc lập hoặc được kết hợp trong cùng dạng bào chế rắn. Các dạng bào chế rắn thích hợp bao gồm viên nang, viên nén, viên tròn, bột và hạt. Trong các dạng bào chế rắn này, hợp chất thứ nhất và/hoặc hợp chất thứ hai có thể được kết hợp với ít nhất một tá dược hoặc chất mang dược dụng trợ, như natri xitrat hoặc dicanxi phosphat và/hoặc a) các chất gia trọng hoặc chất độn như tinh bột, lactoza, sucroza, glucoza, manitol và axit silixic; b) các chất kết dính như cacboxymetylxenluloza, alginat, gelatin, polyvinylpyrrolidon, sucroza và acaxia; c) chất làm ẩm như glyxerol; d) chất phân hủy như agar-agar, canxi cacbonat, tinh bột khoai tây hoặc tinh bột sắn, axit alginic, một số silicat và natri cacbonat; e) chất làm chậm hòa tan như parafin; f) chất đẩy nhanh hấp thu như các hợp chất amoni bậc bốn; g) chất làm ướt như rượu xetylic và glyxerol monostearat; h) chất hấp thụ như kaolin và đất sét bentonit và i) chất làm trơn như bột talc, canxi stearat, magie stearat, polyetylen glycol rắn, natri lauryl sulfat và hỗn hợp của chúng. Trong trường hợp viên nang, viên nén và viên tròn, dạng bào chế cũng có thể chứa chất đệm.

Các dược phẩm rắn loại tương tự cũng có thể được sử dụng làm chất độn trong nang gelatin mềm và nang gelatin cứng bằng cách sử dụng các chất mang như lactoza

hoặc đường sữa cũng như các polyetylen glycol có trọng lượng phân tử cao và các chất tương tự.

Dạng bào chế rắn là viên nén, viên trứng, viên nang, viên tròn và hạt có thể được bào chế với lớp bao hoặc vỏ như lớp bao tan trong ruột và các lớp bao khác đã biết rõ trong lĩnh vực bào chế dược phẩm. Chúng có thể tùy ý chứa tác nhân chấn sáng và cũng có thể là dược phẩm sao cho chúng giải phóng (các) thành phần hoạt tính chỉ khi, hoặc tốt hơn là khi, ở bộ phận nhất định của ống ruột, tùy ý, theo cách giải phóng chậm. Ví dụ về các dược phẩm gắn cố định mà có thể được sử dụng bao gồm các chất polyme và sáp.

Các hợp chất thứ nhất và/hoặc hợp chất thứ hai cũng có thể ở dạng vi nang (riêng biệt hoặc cùng nhau), nếu thích hợp, cùng với một hoặc nhiều chất mang nêu trên.

Dược phẩm lỏng

Theo một phương án, dược phẩm là dược phẩm lỏng. Theo một khía cạnh, dược phẩm bao gồm nước và thích hợp để truyền.

Theo phương án khác, dược phẩm là dược phẩm lỏng thích hợp để dùng theo đường trong dạ dày, ruột (ví dụ, trong tá tràng, trong hồi tràng), trong mũi, dưới da, trong cơ hoặc trong tĩnh mạch. Theo một khía cạnh, dược phẩm thích hợp để dùng theo đường trong dạ dày. Theo khía cạnh khác, dược phẩm thích hợp để dùng theo đường dưới da. Theo khía cạnh khác, dược phẩm thích hợp để dùng theo đường trong cơ. Theo khía cạnh khác, dược phẩm thích hợp để dùng theo đường trong tĩnh mạch. Theo khía cạnh khác, dược phẩm thích hợp để dùng theo đường ruột. Theo khía cạnh khác, dược phẩm thích hợp để dùng theo đường trong tá tràng. Theo khía cạnh khác, dược phẩm thích hợp để dùng theo đường trong hồi tràng. Theo khía cạnh khác, dược phẩm thích hợp để dùng theo đường trong mũi.

Theo phương án khác, dược phẩm là dược phẩm nước có nồng độ tiền dược chất L-dopa ít nhất khoảng 5 mg/mL. Theo một khía cạnh, nồng độ tiền dược chất L-dopa ít nhất khoảng 10 mg/mL. Theo khía cạnh khác, nồng độ tiền dược chất L-dopa ít nhất khoảng 20 mg/mL. Theo khía cạnh khác, nồng độ tiền dược chất L-dopa ít nhất khoảng 30 mg/mL. Theo khía cạnh khác, nồng độ tiền dược chất L-dopa ít nhất khoảng 50 mg/mL. Theo khía cạnh khác, nồng độ tiền dược chất L-dopa ít nhất khoảng 100 mg/mL. Theo khía cạnh khác, nồng độ tiền dược chất L-dopa ít nhất khoảng 150 mg/mL. Theo

khía cạnh khác, nồng độ tiền dược chất L-dopa ít nhất khoảng 200 mg/mL. Theo khía cạnh khác, nồng độ tiền dược chất L-dopa ít nhất khoảng 250 mg/mL. Theo khía cạnh khác, nồng độ tiền dược chất L-dopa ít nhất khoảng 300 mg/mL. Theo khía cạnh khác, nồng độ tiền dược chất L-dopa ít nhất khoảng 350 mg/mL. Theo khía cạnh khác, nồng độ tiền dược chất L-dopa ít nhất khoảng 400 mg/mL. Cụ thể, nồng độ tiền dược chất L-dopa nêu trên có thể là các nồng độ tiền dược chất L-dopa phosphat, cụ thể hơn nữa là các nồng độ tiền dược chất L-dopa 3'-monophosphat, tiền dược chất L-dopa 4'-monophosphat và/hoặc nồng độ tiền dược chất L-dopa 3',4'-diphosphat.

Theo phương án khác, dược phẩm là dược phẩm nước có nồng độ tiền dược chất carbidopa ít nhất khoảng 5 mg/mL. Theo một khía cạnh, nồng độ tiền dược chất carbidopa ít nhất khoảng 10 mg/mL. Theo khía cạnh khác, nồng độ tiền dược chất carbidopa ít nhất khoảng 20 mg/mL. Theo khía cạnh khác, nồng độ tiền dược chất carbidopa ít nhất khoảng 30 mg/mL. Theo khía cạnh khác, nồng độ tiền dược chất carbidopa ít nhất khoảng 50 mg/mL. Theo khía cạnh khác, nồng độ tiền dược chất carbidopa ít nhất khoảng 100 mg/mL. Theo khía cạnh khác, nồng độ tiền dược chất carbidopa ít nhất khoảng 150 mg/mL. Theo khía cạnh khác, nồng độ tiền dược chất carbidopa ít nhất khoảng 200 mg/mL. Cụ thể, nồng độ tiền dược chất carbidopa nêu trên có thể là các nồng độ tiền dược chất carbidopa phosphat, cụ thể hơn nữa là các nồng độ tiền dược chất carbidopa 3'-monophosphat, tiền dược chất carbidopa 4'-monophosphat và/hoặc nồng độ tiền dược chất carbidopa 3',4'-diphosphat.

D. Độ pH

Theo một phương án, dược phẩm có thể có độ pH $\geq \sim 2,0, \geq \sim 2,5, \geq \sim 3,0, \geq \sim 3,5, \geq \sim 4,0, \geq \sim 4,5, \geq \sim 5,0, \geq \sim 5,5, \geq \sim 6,0, \geq \sim 6,2, \geq \sim 6,4, \geq \sim 6,5, \geq \sim 6,6, \geq \sim 6,8, \geq \sim 7,0, \geq \sim 7,1, \geq \sim 7,2, \geq \sim 7,3, \geq \sim 7,4, \geq \sim 7,5, \geq \sim 7,6, \geq \sim 7,7, \geq \sim 7,8, \geq \sim 7,9, \geq \sim 8,0, \geq \sim 8,2, \geq \sim 8,4, \geq \sim 8,6, \geq \sim 8,8$, hoặc $\geq \sim 9,0$. Cụ thể, độ pH là $\geq \sim 7,4$. Các khoảng được bộc lộ một cách rõ ràng bao gồm cả tổ hợp của giá trị bất kỳ trong số các giá trị liệt kê ở trên, ví dụ, $\sim 2,0$ đến $\sim 7,5$, $\sim 6,0$ đến $\sim 9,0$, $\sim 6,4$ đến $\sim 7,7$, $\sim 7,0$ đến $\sim 7,9$, $\sim 7,3$ đến $\sim 8,2$, v.v.. Theo một khía cạnh, độ pH nằm trong khoảng từ 2 đến khoảng 8. Theo một khía cạnh, độ pH nằm trong khoảng từ 2,0 đến khoảng 7,5. Theo khía cạnh khác, độ pH nằm trong khoảng từ 3,0 đến khoảng 7,5. Theo khía cạnh khác, độ pH nằm trong khoảng từ 4,0 đến khoảng

7,5. Theo khía cạnh khác, độ pH nằm trong khoảng từ 5,0 đến khoảng 7,5. Theo khía cạnh khác, độ pH nằm trong khoảng từ 6,0 đến khoảng 7,5.

E. Độ ổn định

Theo phương án khác, hợp chất thứ nhất (ví dụ, các tiền dược chất phosphat) và hợp chất thứ hai (ví dụ, các tiền dược chất phosphat) trong các dược phẩm có thể duy trì ổn định một cách thuận lợi trong các dược phẩm lỏng (tức là, dung dịch nước) tại các độ pH mô tả ở trên trong thời gian $\geq \sim 24$ giờ, $\geq \sim 36$ giờ, $\geq \sim 48$ giờ, $\geq \sim 60$ giờ, $\geq \sim 72$ giờ, $\geq \sim 84$ giờ, $\geq \sim 96$ giờ, $\geq \sim 108$ giờ, $\geq \sim 120$ giờ, $\geq \sim 132$ giờ, $\geq \sim 136$ giờ, $\geq \sim 144$ giờ, $\geq \sim 156$ giờ, $\geq \sim 168$ giờ, hoặc $\geq \sim 180$ giờ. Cụ thể, dược phẩm có thể duy trì ổn định trong các dung dịch nước trong thời gian $\geq \sim 24$ giờ ở độ pH ~ 6 đến ~ 8 . Các khoảng được bộc lộ một cách rõ ràng bao gồm cả tổ hợp của giá trị bất kỳ trong số các giá trị liệt kê ở trên, ví dụ, ~ 24 giờ đến ~ 180 giờ, ~ 24 giờ đến ~ 168 giờ, ~ 36 giờ đến ~ 72 giờ, v.v.. Độ ổn định tăng cao như vậy là quan trọng đối với dược phẩm lỏng vì một cách điển hình, các dược phẩm lỏng được bảo quản trước khi dùng (ví dụ, theo đường trong dạ dày, dưới da, trong hồng tràng, trong mũi, trong cơ và/hoặc trong tĩnh mạch), và do đó, hợp chất thứ nhất và hợp chất thứ hai cần phải duy trì ổn định và không phân hủy đáng kể trong quá trình bảo quản.

F. Độ hòa tan

Theo phương án khác, hợp chất thứ nhất (ví dụ, các tiền dược chất phosphat) và hợp chất thứ hai (ví dụ, các tiền dược chất phosphat) trong các dược phẩm bất ngờ có độ hòa tan tăng trong các dược phẩm lỏng (tức là, dung dịch nước). Ví dụ, hợp chất thứ nhất và/hoặc hợp chất thứ hai có thể có độ hòa tan ở độ pH nằm trong khoảng từ ~ 5 đến ~ 8 , hoặc cụ thể hơn nữa ở độ pH trung tính khoảng 6,9 đến khoảng 7,5, là $\geq \sim 90$ mg/mL, $\geq \sim 100$ mg/mL, $\geq \sim 110$ mg/mL, $\geq \sim 120$ mg/mL, $\geq \sim 130$ mg/mL, $\geq \sim 140$ mg/mL, $\geq \sim 150$ mg/mL, $\geq \sim 160$ mg/mL, $\geq \sim 170$ mg/mL, $\geq \sim 180$ mg/mL, $\geq \sim 190$ mg/mL, $\geq \sim 200$ mg/mL, $\geq \sim 210$ mg/mL, $\geq \sim 220$ mg/mL, $\geq \sim 230$ mg/mL, $\geq \sim 240$ mg/mL, $\geq \sim 250$ mg/mL, $\geq \sim 260$ mg/mL, $\geq \sim 270$ mg/mL, $\geq \sim 280$ mg/mL, $\geq \sim 290$ mg/mL, $\geq \sim 300$ mg/mL, $\geq \sim 310$ mg/mL, $\geq \sim 320$ mg/mL, $\geq \sim 330$ mg/mL, $\geq \sim 340$ mg/mL, $\geq \sim 350$ mg/mL, $\geq \sim 360$ mg/mL, $\geq \sim 370$ mg/mL, $\geq \sim 380$ mg/mL, $\geq \sim 390$ mg/mL, $\geq \sim 400$ mg/mL, $\geq \sim 410$ mg/mL, $\geq \sim 420$ mg/mL, $\geq \sim 430$ mg/mL, $\geq \sim 440$ mg/mL, $\geq \sim 450$ mg/mL, $\geq \sim 460$ mg/mL, $\geq \sim 470$ mg/mL, $\geq \sim 480$ mg/mL, $\geq \sim 490$ mg/mL, hoặc $\geq \sim 500$

mg/mL. Các khoảng được bọc lỏ một cách rõ ràng bao gồm cả tổ hợp của giá trị bất kỳ trong số các giá trị liệt kê ở trên, ví dụ, ~90 mg/mL đến ~500 mg/mL, ~100 mg/mL đến ~300 mg/mL, ~200 mg/mL đến ~500 mg/mL, v.v.. Cụ thể, hợp chất thứ nhất có độ hòa tan tại độ pH trung tính, ví dụ khoảng 7,4, là $\geq \sim 160$ mg/mL, cụ thể là $\geq \sim 200$ mg/mL. Cụ thể, hợp chất thứ hai có độ hòa tan tại độ pH trung tính, ví dụ khoảng 7,4, là $\geq \sim 370$ mg/mL, cụ thể là $\geq \sim 400$ mg/mL. Độ hòa tan tăng cao này cho phép các nồng độ cao hơn của hợp chất thứ nhất và/hoặc hợp chất thứ hai trong dược phẩm, điều này dẫn đến hiệu quả hơn và các mức hợp chất thứ nhất và/hoặc hợp chất thứ hai trong hệ thống cao hơn khi được dùng cho bệnh nhân.

G. Sự giải phóng hydrazin

Hợp chất thứ nhất (ví dụ, các tiền dược chất phosphat) và/hoặc hợp chất thứ hai (ví dụ, các tiền dược chất phosphat) có thể giải phóng ra các lượng hydrazin, đây là chất gây ung thư. Do đó, quan trọng là phải giảm thiểu sự giải phóng hydrazin từ các dược phẩm. Một cách bất ngờ đã phát hiện ra rằng, các dược phẩm mô tả trong bản mô tả này ở độ pH nằm trong khoảng từ ~5 đến ~8 (ví dụ, 7,4) giải phóng ra hydrazin với lượng $\leq \sim 60$ ppm/giờ, $\leq \sim 55$ ppm/giờ, $\leq \sim 50$ ppm/giờ, $\leq \sim 45$ ppm/giờ, $\leq \sim 40$ ppm/giờ, $\leq \sim 35$ ppm/giờ, $\leq \sim 30$ ppm/giờ, $\leq \sim 25$ ppm/giờ, $\leq \sim 20$ ppm/giờ, $\leq \sim 15$ ppm/giờ, $\leq \sim 10$ ppm/giờ, $\leq \sim 5$ ppm/giờ, $\leq \sim 4$ ppm/giờ, $\leq \sim 3$ ppm/giờ, $\leq \sim 2$ ppm/giờ, $\leq \sim 1$ ppm/giờ, hoặc $\leq \sim 0,5$ ppm/giờ. Các khoảng được bọc lỏ một cách rõ ràng bao gồm cả tổ hợp của giá trị bất kỳ trong số các giá trị liệt kê ở trên, ví dụ, ~0,5 đến ~60 ppm/giờ, ~1 ppm/giờ đến ~40 ppm/giờ, ~1 ppm/giờ đến ~10 ppm/giờ, ~2 ppm/giờ đến ~4 ppm/giờ, v.v.. Cụ thể, các dược phẩm giải phóng ra hydrazin với lượng ít hơn ~1 ppm/giờ.

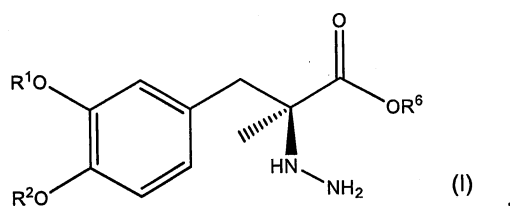
H. Sẵn sàng để sử dụng

Theo các phương án khác nữa, sáng chế đề cập đến lọ hoặc hộp hoặc đồ chứa hoặc bao đóng kín sẵn sàng để sử dụng thích hợp đối với đồ chứa dược phẩm bào chế dạng lỏng. Đồ chứa như vậy có thể dùng làm chức năng giữ dược phẩm lỏng chứa một hoặc nhiều tiền dược chất carbidopa và/hoặc một hoặc nhiều tiền dược chất L-dopa. Các lọ cũng có thể dùng để bảo quản dạng bột của (các) tiền dược chất carbidopa và/hoặc (các) tiền dược chất L-dopa, sao cho lọ có thể ở dạng sẵn sàng để sử dụng, trong đó việc hoàn nguyên với thể mang dạng nước dẫn đến sẵn sàng rút ra hoặc tiêm cho bệnh nhân.

I. Các dược phẩm phối hợp

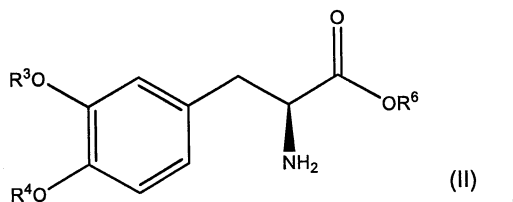
Như đã nêu ở trên, dược phẩm phối hợp chứa hợp chất thứ nhất và hợp chất thứ hai cũng được bộc lộ ở đây. Hợp chất thứ nhất hoặc muối được dụng của hợp chất này, và hợp chất thứ hai hoặc muối được dụng của hợp chất này cả hai đều có thể có mặt trong một dược phẩm hoặc có thể có mặt trong các dược phẩm riêng biệt. Nếu như ở dạng riêng biệt, chúng có thể được đồng sử dụng như được thảo luận đầy đủ hơn nữa trong bản mô tả này.

Do đó, theo một phương án, dược phẩm phối hợp chứa hợp chất thứ nhất tương ứng về cấu trúc với công thức (I):



hoặc muối được dụng của hợp chất này, trong đó mỗi gốc R^1 và R^2 được lựa chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, $-P(O)(OH)_2$, và $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; R^5 là C_1 - C_4 -alkyl; R^6 là hydro hoặc C_1 - C_4 -alkyl; và với điều kiện ít nhất một trong số R^1 và R^2 là $-P(O)(OH)_2$ hoặc $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; và

hợp chất thứ hai tương ứng với công thức cấu trúc (II):



hoặc muối được dụng của hợp chất này, trong đó mỗi gốc R^3 và R^4 được lựa chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, $-P(O)(OH)_2$, và $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; R^5 là C_1 - C_4 -alkyl; R^6 là hydro hoặc C_1 - C_4 -alkyl; và với điều kiện ít nhất một trong số R^3 và R^4 là $-P(O)(OH)_2$ hoặc $-R^5-O-P(O)(OH)_2$ được đề cập ở đây.

V. Các phương pháp điều trị

Phần mô tả còn mô tả các phương pháp điều trị bệnh Parkinson và các tình trạng kết hợp bao gồm bước dùng một lượng hữu hiệu của tiền dược chất carbidopa và tiền dược chất L-dopa cho bệnh nhân.

Theo một số phương án, phương pháp điều trị bệnh Parkinson và các tình trạng kết hợp bao gồm việc cung cấp liệu pháp cứu nguy để điều trị bệnh Parkinson và các

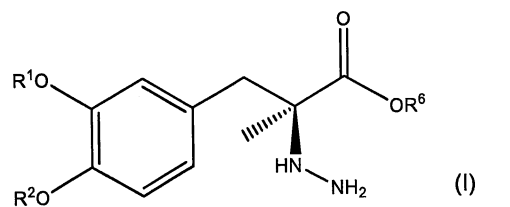
tình trạng kết hợp. Thuật ngữ “liệu pháp cứu nguy” như được sử dụng ở đây là liệu pháp điều trị cấp tính và ngắt quãng bất kỳ mà có thể được sử dụng để điều trị sự tái biến mất đột ngột các triệu chứng vận động (ví dụ, giai đoạn “tắt” đột ngột hoặc “tình trạng giảm tác dụng cuối liều” và các giai đoạn “bật/tắt” không thể dự đoán được). Bệnh nhân bị các biến chứng vận động mất khả năng có thể quay vòng chu kỳ giữa thời gian “tắt”, thời gian này được xác định là các giai đoạn vận động kém, chậm chạp, và cứng cơ, và thời gian “bật”, thời gian này được xác định là các giai đoạn kiểm soát hệ thống vận động tốt không có rối loạn vận động khó chịu.

Theo một số phương án, tiền dược chất carbidopa phosphat và tiền dược chất L-dopa được dùng cho bệnh nhân ở dạng dược phẩm chứa cả hai tiền dược chất. Theo các phương án khác, tiền dược chất carbidopa và tiền dược chất L-dopa được dùng riêng biệt cho bệnh nhân.

A. Hợp chất thứ nhất và hợp chất thứ hai và hỗn hợp của chúng

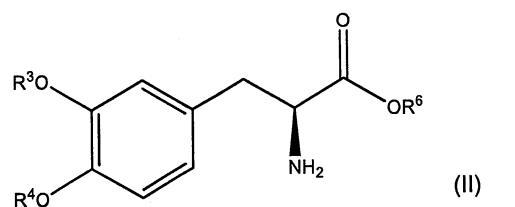
Phần mô tả còn bộc lộ phương pháp điều trị tình trạng bệnh ở đối tượng (ví dụ, bệnh nhân) cần được điều trị, trong đó phương pháp bao gồm bước dùng cho bệnh nhân dược phẩm phối hợp chứa hợp chất thứ nhất và hợp chất thứ hai, trong đó:

hợp chất thứ nhất tương ứng về cấu trúc với công thức (I):



hoặc muối dược dụng của hợp chất này, trong đó mỗi gốc R^1 và R^2 được lựa chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, $-P(O)(OH)_2$, và $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; R^5 là C_1 - C_4 -alkyl; R^6 là hydro hoặc C_1 - C_4 -alkyl; và với điều kiện ít nhất một trong số R^1 và R^2 là $-P(O)(OH)_2$ hoặc $-R^5-O-P(O)(OH)_2$;

hợp chất thứ hai tương ứng về cấu trúc với công thức (II):



hoặc muối được dùng của hợp chất này, trong đó mỗi gốc R^3 và R^4 được lựa chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, $-P(O)(OH)_2$, và $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; trong đó R^5 là C_1 - C_4 -alkyl; R^6 là hydro hoặc C_1 - C_4 -alkyl; và với điều kiện ít nhất một trong số R^3 và R^4 là $-P(O)(OH)_2$ hoặc $-R^5-O-P(O)(OH)_2$.

Theo một phương án, hợp chất thứ nhất và hợp chất thứ hai được dùng với lượng để cùng nhau tạo ra tác dụng điều trị cho đối tượng (ví dụ, bệnh nhân).

Theo một phương án, hợp chất thứ nhất tương ứng về cấu trúc với công thức (I-a), và hợp chất thứ hai tương ứng về cấu trúc với công thức (II-a).

Theo phương án khác, hợp chất thứ nhất tương ứng về cấu trúc với công thức (I-b), và hợp chất thứ hai tương ứng về cấu trúc với công thức (II-a).

Theo phương án khác, hợp chất thứ nhất tương ứng về cấu trúc với công thức (I-c), và hợp chất thứ hai tương ứng về cấu trúc với công thức (II-a).

Theo phương án khác, hợp chất thứ nhất tương ứng về cấu trúc với công thức (I-d), và hợp chất thứ hai tương ứng về cấu trúc với công thức (II-a).

Theo phương án khác, hợp chất thứ nhất tương ứng về cấu trúc với công thức (I-e), và hợp chất thứ hai tương ứng về cấu trúc với công thức (II-a).

Theo phương án khác, hợp chất thứ nhất tương ứng về cấu trúc với công thức (I-f), và hợp chất thứ hai tương ứng về cấu trúc với công thức (II-a).

Theo phương án khác, hợp chất thứ nhất tương ứng về cấu trúc với công thức (I-a), và hợp chất thứ hai tương ứng về cấu trúc với công thức (II-b).

Theo phương án khác, hợp chất thứ nhất tương ứng về cấu trúc với công thức (I-b), và hợp chất thứ hai tương ứng về cấu trúc với công thức (II-b).

Theo phương án khác, hợp chất thứ nhất tương ứng về cấu trúc với công thức (I-c), và hợp chất thứ hai tương ứng về cấu trúc với công thức (II-b).

Theo phương án khác, hợp chất thứ nhất tương ứng về cấu trúc với công thức (I-d), và hợp chất thứ hai tương ứng về cấu trúc với công thức (II-b).

Theo phương án khác, hợp chất thứ nhất tương ứng về cấu trúc với công thức (I-e), và hợp chất thứ hai tương ứng về cấu trúc với công thức (II-b).

Theo phương án khác, hợp chất thứ nhất tương ứng về cấu trúc với công thức (I-f), và hợp chất thứ hai tương ứng về cấu trúc với công thức (II-b).

Theo phương án khác, hợp chất thứ nhất tương ứng về cấu trúc với công thức (I-d), và hợp chất thứ hai tương ứng về cấu trúc với công thức (II-e).

Theo phương án khác, hợp chất thứ nhất tương ứng về cấu trúc với công thức (I-e), và hợp chất thứ hai tương ứng về cấu trúc với công thức (II-e).

Theo phương án khác, hợp chất thứ nhất tương ứng về cấu trúc với công thức (I-f), và hợp chất thứ hai tương ứng về cấu trúc với công thức (II-e).

B. Các tình trạng bệnh được điều trị

Theo một phương án, tình trạng bệnh được điều trị bằng cách dùng hợp chất thứ nhất và hợp chất thứ hai là bệnh Parkinson.

Theo phương án khác, tình trạng bệnh được điều trị bằng cách dùng hợp chất thứ nhất và hợp chất thứ hai là rối loạn giấc ngủ ở bệnh nhân bị bệnh Parkinson (tức là, phương pháp làm giảm rối loạn giấc ngủ ở bệnh nhân bị bệnh Parkinson).

Theo phương án khác, tình trạng bệnh được điều trị bằng cách dùng hợp chất thứ nhất và hợp chất thứ hai là chức năng vận động suy giảm ở bệnh nhân bị bệnh Parkinson (tức là, phương pháp cải thiện chức năng vận động ở bệnh nhân bị bệnh Parkinson).

Theo phương án khác, tình trạng bệnh được điều trị bằng cách dùng hợp chất thứ nhất và hợp chất thứ hai là mất chức năng ban đêm ở bệnh nhân bị bệnh Parkinson (tức là, phương pháp làm giảm các triệu chứng mất chức năng ban đêm ở bệnh nhân bị bệnh Parkinson).

Theo phương án khác, hợp chất thứ nhất và hợp chất thứ hai được dùng để điều trị tình trạng không ổn định về vận động ở bệnh nhân bị bệnh Parkinson.

Theo phương án khác, hợp chất thứ nhất và hợp chất thứ hai được dùng để điều trị rối loạn vận động ở bệnh nhân bị bệnh Parkinson.

Theo phương án khác, hợp chất thứ nhất và hợp chất thứ hai được dùng để làm chậm sự ập tới của tình trạng không ổn định về vận động ở bệnh nhân bị bệnh Parkinson.

Theo phương án khác, hợp chất thứ nhất và hợp chất thứ hai được dùng để làm chậm sự ập tới của rối loạn vận động ở bệnh nhân bị bệnh Parkinson.

C. Sử dụng dược phẩm

Phần mô tả còn mô tả phương pháp điều trị một tình trạng bệnh cần được điều trị, trong đó phương pháp bao gồm bước dùng cho đối tượng (ví dụ, bệnh nhân) một lượng có tác dụng trị liệu của dược phẩm theo sáng chế.

Theo một phương án, được phẩm được dùng chứa hợp chất thứ nhất tương ứng về cấu trúc với công thức (I-a), và hợp chất thứ hai tương ứng về cấu trúc với công thức (II-a).

Theo phương án khác, được phẩm được dùng chứa hợp chất thứ nhất tương ứng về cấu trúc với công thức (I-b), và hợp chất thứ hai tương ứng về cấu trúc với công thức (II-a).

Theo phương án khác, được phẩm được dùng chứa hợp chất thứ nhất tương ứng về cấu trúc với công thức (I-c), và hợp chất thứ hai tương ứng về cấu trúc với công thức (II-a).

Theo phương án khác, được phẩm được dùng chứa hợp chất thứ nhất tương ứng về cấu trúc với công thức (I-d), và hợp chất thứ hai tương ứng về cấu trúc với công thức (II-a).

Theo phương án khác, được phẩm được dùng chứa hợp chất thứ nhất tương ứng về cấu trúc với công thức (I-e), và hợp chất thứ hai tương ứng về cấu trúc với công thức (II-a).

Theo phương án khác, được phẩm được dùng chứa hợp chất thứ nhất tương ứng về cấu trúc với công thức (I-f), và hợp chất thứ hai tương ứng về cấu trúc với công thức (II-a).

Theo phương án khác, được phẩm được dùng chứa hợp chất thứ nhất tương ứng về cấu trúc với công thức (I-a), và hợp chất thứ hai tương ứng về cấu trúc với công thức (II-b).

Theo phương án khác, được phẩm được dùng chứa hợp chất thứ nhất tương ứng về cấu trúc với công thức (I-b), và hợp chất thứ hai tương ứng về cấu trúc với công thức (II-b).

Theo phương án khác, được phẩm được dùng chứa hợp chất thứ nhất tương ứng về cấu trúc với công thức (I-c), và hợp chất thứ hai tương ứng về cấu trúc với công thức (II-b).

Theo phương án khác, được phẩm được dùng chứa hợp chất thứ nhất tương ứng về cấu trúc với công thức (I-d), và hợp chất thứ hai tương ứng về cấu trúc với công thức (II-b).

Theo phương án khác, được phẩm được dùng chứa hợp chất thứ nhất tương ứng về cấu trúc với công thức (I-e), và hợp chất thứ hai tương ứng về cấu trúc với công thức (II-b).

Theo phương án khác, được phẩm được dùng chứa hợp chất thứ nhất tương ứng về cấu trúc với công thức (I-f), và hợp chất thứ hai tương ứng về cấu trúc với công thức (II-b).

Theo phương án khác, được phẩm được dùng chứa hợp chất thứ nhất tương ứng về cấu trúc với công thức (I-a), và hợp chất thứ hai tương ứng về cấu trúc với công thức (II-c).

Theo phương án khác, được phẩm được dùng chứa hợp chất thứ nhất tương ứng về cấu trúc với công thức (I-b), và hợp chất thứ hai tương ứng về cấu trúc với công thức (II-c).

Theo phương án khác, được phẩm được dùng chứa hợp chất thứ nhất tương ứng về cấu trúc với công thức (I-c), và hợp chất thứ hai tương ứng về cấu trúc với công thức (II-c).

Theo phương án khác, được phẩm được dùng chứa hợp chất thứ nhất tương ứng về cấu trúc với công thức (I-d), và hợp chất thứ hai tương ứng về cấu trúc với công thức (II-c).

Theo phương án khác, được phẩm được dùng chứa hợp chất thứ nhất tương ứng về cấu trúc với công thức (I-e), và hợp chất thứ hai tương ứng về cấu trúc với công thức (II-c).

Theo phương án khác, được phẩm được dùng chứa hợp chất thứ nhất tương ứng về cấu trúc với công thức (I-f), và hợp chất thứ hai tương ứng về cấu trúc với công thức (II-c).

Theo phương án khác, được phẩm được dùng chứa hợp chất thứ nhất tương ứng về cấu trúc với công thức (I-a), và hợp chất thứ hai tương ứng về cấu trúc với công thức (II-d).

Theo phương án khác, được phẩm được dùng chứa hợp chất thứ nhất tương ứng về cấu trúc với công thức (I-b), và hợp chất thứ hai tương ứng về cấu trúc với công thức (II-d).

Theo phương án khác, được phẩm được dùng chứa hợp chất thứ nhất tương ứng về cấu trúc với công thức (I-c), và hợp chất thứ hai tương ứng về cấu trúc với công thức (II-d).

Theo phương án khác, được phẩm được dùng chứa hợp chất thứ nhất tương ứng về cấu trúc với công thức (I-d), và hợp chất thứ hai tương ứng về cấu trúc với công thức (II-d).

Theo phương án khác, được phẩm được dùng chứa hợp chất thứ nhất tương ứng về cấu trúc với công thức (I-e), và hợp chất thứ hai tương ứng về cấu trúc với công thức (II-d).

Theo phương án khác, được phẩm được dùng chứa hợp chất thứ nhất tương ứng về cấu trúc với công thức (I-f), và hợp chất thứ hai tương ứng về cấu trúc với công thức (II-d).

Theo phương án khác, được phẩm được dùng chứa hợp chất thứ nhất tương ứng về cấu trúc với công thức (I-a), và hợp chất thứ hai tương ứng về cấu trúc với công thức (II-e).

Theo phương án khác, được phẩm được dùng chứa hợp chất thứ nhất tương ứng về cấu trúc với công thức (I-b), và hợp chất thứ hai tương ứng về cấu trúc với công thức (II-e).

Theo phương án khác, được phẩm được dùng chứa hợp chất thứ nhất tương ứng về cấu trúc với công thức (I-c), và hợp chất thứ hai tương ứng về cấu trúc với công thức (II-e).

Theo phương án khác, được phẩm được dùng chứa hợp chất thứ nhất tương ứng về cấu trúc với công thức (I-d), và hợp chất thứ hai tương ứng về cấu trúc với công thức (II-e).

Theo phương án khác, được phẩm được dùng chứa hợp chất thứ nhất tương ứng về cấu trúc với công thức (I-e), và hợp chất thứ hai tương ứng về cấu trúc với công thức (II-e).

Theo phương án khác, được phẩm được dùng chứa hợp chất thứ nhất tương ứng về cấu trúc với công thức (I-f), và hợp chất thứ hai tương ứng về cấu trúc với công thức (II-e).

D. Các tình trạng bệnh cần điều trị

Theo một phương án, tình trạng bệnh được điều trị bằng cách dùng dược phẩm là bệnh Parkinson.

Theo phương án khác, tình trạng bệnh được điều trị bằng cách dùng dược phẩm là rối loạn giấc ngủ ở bệnh nhân bị bệnh Parkinson (tức là, phương pháp làm giảm rối loạn giấc ngủ ở bệnh nhân bị bệnh Parkinson).

Theo phương án khác, tình trạng bệnh được điều trị bằng cách dùng dược phẩm là chức năng vận động suy giảm ở bệnh nhân bị bệnh Parkinson (tức là, phương pháp cải thiện chức năng vận động ở bệnh nhân bị bệnh Parkinson).

Theo phương án khác, dược phẩm được dùng để điều trị các tình trạng không ổn định về vận động ở bệnh nhân bị bệnh Parkinson.

Theo phương án khác, dược phẩm được dùng để điều trị rối loạn vận động ở bệnh nhân bị bệnh Parkinson.

Theo phương án khác, dược phẩm được dùng để làm chậm sự ập tới của tình trạng không ổn định về vận động ở bệnh nhân bị bệnh Parkinson.

Theo phương án khác, dược phẩm được dùng để làm chậm sự ập tới của rối loạn vận động ở bệnh nhân bị bệnh Parkinson.

Theo phương án khác, tình trạng bệnh được điều trị bằng cách dùng dược phẩm là mất chức năng ban đêm ở bệnh nhân bị bệnh Parkinson (tức là, phương pháp làm giảm các triệu chứng mất chức năng ban đêm ở bệnh nhân bị bệnh Parkinson).

E. Tỷ lệ trọng lượng và đường dùng

Nói chung, tỷ lệ trọng lượng của hợp chất thứ nhất (ví dụ, các tiền dược chất phosphat) và hợp chất thứ hai (ví dụ, các tiền dược chất phosphat) được dùng cho bệnh nhân (riêng biệt hoặc cùng nhau trong một dược phẩm duy nhất) nằm trong khoảng từ 1:1 đến khoảng 1:50, Theo một khía cạnh, tỷ lệ trọng lượng nằm trong khoảng từ 1:2 đến khoảng 1:15. Theo khía cạnh khác, tỷ lệ trọng lượng nằm trong khoảng từ 1:4 đến khoảng 1:10. Theo khía cạnh khác, tỷ lệ trọng lượng là khoảng 1:4. Theo khía cạnh khác, tỷ lệ trọng lượng là khoảng 1:7,5. Theo khía cạnh khác, tỷ lệ trọng lượng là khoảng 1:10.

Theo một phương án, hợp chất thứ nhất (ví dụ, các tiền dược chất phosphat) và hợp chất thứ hai (ví dụ, các tiền dược chất phosphat) được dùng cho bệnh nhân ở dạng dược phẩm rắn (hoặc các dược phẩm rắn). Theo một khía cạnh, dược phẩm thích hợp để dùng theo đường uống.

Theo một phương án, hợp chất thứ nhất (ví dụ, các tiền dược chất phosphat) và hợp chất thứ hai (ví dụ, các tiền dược chất phosphat) được dùng cho bệnh nhân ở dạng dược phẩm lỏng (hoặc các dược phẩm lỏng). Theo một khía cạnh, dược phẩm bao gồm nước và thích hợp để truyền.

Theo phương án khác, hợp chất thứ nhất (ví dụ, các tiền dược chất phosphat) và hợp chất thứ hai (ví dụ, các tiền dược chất phosphat) được dùng cho bệnh nhân ở dạng dược phẩm lỏng (riêng biệt hoặc trong cùng dược phẩm) mà dược phẩm này thích hợp để dùng theo đường trong dạ dày, dưới da, trong mũi, trong cơ hoặc theo đường trong tĩnh mạch. Theo một khía cạnh, (các) dược phẩm lỏng thích hợp để dùng theo đường trong dạ dày. Theo khía cạnh khác, (các) dược phẩm lỏng thích hợp để dùng theo đường dưới da. Theo khía cạnh khác, (các) dược phẩm lỏng thích hợp để dùng theo đường trong cơ. Theo khía cạnh khác, (các) dược phẩm lỏng thích hợp để dùng theo đường trong tĩnh mạch. Theo khía cạnh khác, (các) dược phẩm lỏng thích hợp để dùng theo đường trong mũi.

Theo phương án khác, hợp chất thứ nhất (ví dụ, các tiền dược chất phosphat) và hợp chất thứ hai (ví dụ, các tiền dược chất phosphat) được dùng via dùng theo đường ruột (ví dụ, trong hồng tràng, trong tá tràng) (riêng biệt hoặc trong cùng dược phẩm). Các hợp chất nêu trên có thể được dùng (hoặc "truyền") trực tiếp vào trong ruột, ví dụ, tá tràng hoặc hồng tràng bằng một ống đặt thường trực thông qua kỹ thuật mở thông dạ dày nội soi qua da, ví dụ, bằng một ống qua ngà ổ bụng bên ngoài và một ống bên trong ruột. Theo một khía cạnh, hợp chất thứ nhất (ví dụ, các tiền dược chất phosphat) và hợp chất thứ hai (ví dụ, các tiền dược chất phosphat) được dùng thông qua một ống được đặt bằng kỹ thuật mở thông dạ dày hồng tràng dưới màn hình X-quang. Theo khía cạnh khác, hợp chất thứ nhất (ví dụ, các tiền dược chất phosphat) và hợp chất thứ hai (ví dụ, các tiền dược chất phosphat) được dùng thông qua một ống đặt theo đường mũi - tá tràng tạm thời được luồn vào bệnh nhân ban đầu để xác định xem liệu bệnh nhân có đáp ứng thuận lợi với phương pháp điều trị hay không trước khi ống được đặt cố định.

Theo một số phương án, nếu hợp chất thứ nhất (ví dụ, các tiền dược chất phosphat) và hợp chất thứ hai (ví dụ, các tiền dược chất phosphat) được dùng theo đường ruột, việc dùng có thể được thực hiện sử dụng một bơm sách tay, như bơm được bán dưới tên thương mại, CADD-Legacy Duodopa.RTM. pump®. Cụ thể, hộp, túi hoặc lọ

chứa hợp chất thứ nhất (ví dụ, các tiền dược chất phosphat) và hợp chất thứ hai (ví dụ, các tiền dược chất phosphat) có thể được gắn vào bơm để tạo ra hệ phân phối. Sau đó, hệ phân phối được nối với ống thông mũi - tá tràng, cửa qua ngả ổ bụng, ống tá tràng hoặc ống hồng tràng để dùng theo đường ruột.

Theo một phương án, phương pháp bao gồm bước dùng hợp chất thứ nhất (ví dụ, các tiền dược chất phosphat) và hợp chất thứ hai (ví dụ, các tiền dược chất phosphat) (cùng nhau hoặc riêng biệt) cho bệnh nhân gần như liên tục trong thời gian ít nhất khoảng 12 giờ. Theo các khía cạnh bổ sung, hợp chất thứ nhất (ví dụ, các tiền dược chất phosphat) và hợp chất thứ hai (ví dụ, các tiền dược chất phosphat) được dùng gần như liên tục trong thời gian ít nhất khoảng 16 giờ, ít nhất khoảng 24 giờ, khoảng 2 ngày, khoảng 3 ngày, khoảng 4 ngày, khoảng 5 ngày, khoảng 6 ngày, khoảng một tuần hoặc lâu hơn. Cụ thể, hợp chất thứ nhất (ví dụ, các tiền dược chất phosphat) và hợp chất thứ hai (ví dụ, các tiền dược chất phosphat) có thể được dùng theo đường dưới da gần như liên tục trong thời gian ít nhất khoảng 16 giờ.

F. Việc định liều và nồng độ trong huyết tương

Theo một phương án, việc định liều của hợp chất thứ nhất (ví dụ, các tiền dược chất phosphat) và hợp chất thứ hai (ví dụ, các tiền dược chất phosphat) dùng cho bệnh nhân được hiệu chỉnh để tối ưu hóa đáp ứng lâm sàng đạt được bởi đối tượng (ví dụ, bệnh nhân), điều này có nghĩa là tối đa hóa thời gian Bất chức năng (functional ON-time) trong ngày bằng cách giảm thiểu đến mức thấp nhất số lượng và khoảng thời gian của các giai đoạn Tắt (OFF-time) (tức là, vận động chậm) và giảm thiểu đến mức thấp nhất thời gian Bất (ON-time) có rối loạn vận động giảm chức năng.

Theo một phương án, liều lượng hàng ngày của tiền dược chất L-dopa (tức là, hợp chất thứ hai) được dùng cho bệnh nhân theo các phương pháp theo sáng chế, ví dụ có thể nằm trong khoảng từ 20 đến khoảng 1000000mg, khoảng 20 đến khoảng 100000mg, khoảng 20 đến khoảng 10000mg, khoảng 20 đến khoảng 5000mg, khoảng 20mg đến khoảng 4000mg, khoảng 20mg đến khoảng 3000mg, khoảng 20mg đến khoảng 2000mg, hoặc khoảng 20mg đến khoảng 1000mg mỗi ngày. Cụ thể, tiền dược chất L-dopa phosphat, cụ thể hơn nữa tiền dược chất L-dopa 3'-monophosphat, tiền dược chất L-dopa 4'-monophosphat và/hoặc tiền dược chất L-dopa 3',4'-diphosphat được dùng theo các liều lượng hàng ngày nêu trên.

Theo một phương án, liều lượng hàng ngày của tiền dược chất carbidopa (tức là, hợp chất thứ nhất) dùng cho bệnh nhân theo các phương pháp theo sáng chế, ví dụ có thể nằm trong khoảng từ 0mg đến khoảng 2500mg, 0mg đến khoảng 1250mg, từ 0mg đến khoảng 1000mg, từ 0mg đến khoảng 750mg, từ 0mg đến khoảng 625mg, từ 0mg đến khoảng 500mg, từ 0mg đến khoảng 375mg, từ 0mg đến khoảng 250mg, hoặc từ 5mg đến khoảng 125mg mỗi ngày. Cụ thể, tiền dược chất carbidopa phosphat, cụ thể hơn nữa là tiền dược chất carbidopa 3'-monophosphat, tiền dược chất carbidopa 4'-monophosphat và/hoặc tiền dược chất carbidopa 3',4'-diphosphat được dùng theo các liều lượng hàng ngày nêu trên.

Theo một số phương án, lượng hợp chất thứ nhất và lượng hợp chất thứ hai được dùng sao cho khi kết hợp, chúng đủ để đạt được mức L-dopa huyết tương ở bệnh nhân ít nhất khoảng 100ng/mL. Theo một khía cạnh, mức L-dopa huyết tương ít nhất khoảng 200ng/mL. Theo khía cạnh khác, mức L-dopa huyết tương ít nhất khoảng 300ng/mL. Theo khía cạnh khác, mức L-dopa huyết tương ít nhất khoảng 400ng/mL. Theo khía cạnh khác, mức L-dopa huyết tương ít nhất khoảng 500 ng/mL. Theo khía cạnh khác, mức L-dopa huyết tương ít nhất khoảng 600 ng/mL. Theo khía cạnh khác, mức L-dopa huyết tương ít nhất khoảng 700 ng/mL. Theo khía cạnh khác, mức L-dopa huyết tương ít nhất khoảng 800 ng/mL. Theo khía cạnh khác, mức L-dopa huyết tương ít nhất khoảng 900 ng/mL. Theo khía cạnh khác, mức L-dopa huyết tương ít nhất khoảng 1000 ng/mL. Theo khía cạnh khác, mức L-dopa huyết tương ít nhất khoảng 1500 ng/mL. Theo khía cạnh khác, mức L-dopa huyết tương ít nhất khoảng 2000 ng/mL. Theo khía cạnh khác, mức L-dopa huyết tương ít nhất khoảng 3000 ng/mL. Theo khía cạnh khác, mức L-dopa huyết tương ít nhất khoảng 4000 ng/mL. Theo khía cạnh khác, mức L-dopa huyết tương ít nhất khoảng 5000 ng/mL. Theo khía cạnh khác, mức L-dopa huyết tương ít nhất khoảng 6000 ng/mL. Theo khía cạnh khác, mức L-dopa huyết tương ít nhất khoảng 7000 ng/mL. Theo khía cạnh khác, mức L-dopa huyết tương ít nhất khoảng 8000 ng/mL. Theo khía cạnh khác, mức L-dopa huyết tương ít nhất khoảng 9000 ng/mL. Cụ thể, hợp chất thứ nhất có thể là tiền dược chất carbidopa phosphat, cụ thể hơn nữa là tiền dược chất carbidopa 3'-monophosphat, tiền dược chất carbidopa 4'-monophosphat và/hoặc tiền dược chất carbidopa 3',4'-diphosphat. Cụ thể, hợp chất thứ hai có thể là tiền dược chất

L-dopa phosphat, cụ thể hơn nữa tiền dược chất L-dopa 3'-monophosphat, tiền dược chất L-dopa 4'-monophosphat và/hoặc tiền dược chất L-dopa 3',4'-diphosphat.

Theo một số phương án, lượng hợp chất thứ nhất và lượng hợp chất thứ hai được dùng sao cho khi kết hợp, chúng đủ để đạt được mức L-dopa huyết tương nằm trong khoảng từ 10ng/mL đến khoảng 9000ng/mL. Theo một khía cạnh, mức L-dopa huyết tương nằm trong khoảng từ 10ng/mL đến khoảng 8000ng/mL. Theo khía cạnh khác, mức L-dopa huyết tương nằm trong khoảng từ 25ng/mL đến khoảng 6000ng/mL. Theo khía cạnh khác, mức L-dopa huyết tương nằm trong khoảng từ 50ng/mL đến khoảng 4000ng/mL. Theo khía cạnh khác, mức L-dopa huyết tương nằm trong khoảng từ 100 ng/mL đến khoảng 2000 ng/mL. Theo khía cạnh khác, mức L-dopa huyết tương nằm trong khoảng từ 25 ng/mL đến khoảng 1200 ng/mL. Theo khía cạnh khác, mức L-dopa huyết tương nằm trong khoảng từ 10 ng/mL đến khoảng 500 ng/mL. Theo khía cạnh khác, mức L-dopa huyết tương nằm trong khoảng từ 25 ng/mL đến khoảng 500 ng/mL. Cụ thể, hợp chất thứ nhất có thể là tiền dược chất carbidopa phosphat, cụ thể hơn nữa là tiền dược chất carbidopa 3'-monophosphat, tiền dược chất carbidopa 4'-monophosphat và/hoặc tiền dược chất carbidopa 3',4'-diphosphat. Cụ thể, hợp chất thứ hai có thể là tiền dược chất L-dopa phosphat, cụ thể hơn nữa tiền dược chất L-dopa 3'-monophosphat, tiền dược chất L-dopa 4'-monophosphat và/hoặc tiền dược chất L-dopa 3',4'-diphosphat.

Theo một số phương án, các khoảng nồng độ L-dopa mô tả ở trên có thể được duy trì trong khoảng thời gian ít nhất khoảng 1 giờ, 2 giờ, 3 giờ, 4 giờ, 5 giờ, 6 giờ, 7 giờ, 8 giờ, 9 giờ, 10 giờ, 11 giờ, 12 giờ, 13 giờ, 14 giờ, 15 giờ, 16 giờ, 17 giờ, 18 giờ, 19 giờ, 20 giờ, 21 giờ, 22 giờ, 23 giờ hoặc khoảng thời gian ít nhất 24 giờ.

G. Các mức tiền dược chất L-dopa phosphat và tiền dược chất carbidopa phosphat trong huyết tương máu.

Đã phát hiện ra rằng, theo một số phương án, sau khi dùng hợp chất thứ nhất và hợp chất thứ hai, nồng độ bất ngờ của hợp chất thứ hai, tức là, tiền dược chất L-dopa phosphat, giữ nguyên trong huyết tương máu và không chuyển thành L-dopa. Ngoài ra, có thể có nồng độ bất ngờ của hợp chất thứ nhất, tức là, tiền dược chất carbidopa phosphat, nồng độ này giữ nguyên trong huyết tương máu và không chuyển thành carbidopa. Một cách bất ngờ, tiền dược chất L-dopa phosphat và/hoặc tiền dược chất

carbidopa phosphat có thể giữ nguyên trong huyết tương máu trong toàn bộ thời gian truyền liên tục hợp chất thứ nhất và/hoặc hợp chất thứ hai.

Do đó, theo một số phương án, việc dùng hợp chất thứ nhất và thứ hai dẫn đến mức tiền dược chất L-dopa phosphat trong huyết tương nằm trong khoảng từ 0ng/mL đến khoảng 3600ng/mL, từ khoảng 1ng/mL đến khoảng 3600ng/mL, hoặc từ khoảng 10ng/mL đến khoảng 3600ng/mL. Theo một khía cạnh, mức tiền dược chất L-dopa phosphat trong huyết tương nằm trong khoảng từ 10ng/mL đến khoảng 3200ng/mL. Theo khía cạnh khác, mức tiền dược chất L-dopa phosphat trong huyết tương nằm trong khoảng từ 25ng/mL đến khoảng 2800ng/mL. Theo khía cạnh khác, mức tiền dược chất L-dopa phosphat trong huyết tương nằm trong khoảng từ 50 ng/mL đến khoảng 2400 ng/mL. Theo khía cạnh khác, mức tiền dược chất L-dopa phosphat trong huyết tương nằm trong khoảng từ 10 ng/mL đến khoảng 2000 ng/mL. Theo khía cạnh khác, mức tiền dược chất L-dopa phosphat trong huyết tương nằm trong khoảng từ 25 ng/mL đến khoảng 1600 ng/mL. Theo khía cạnh khác, mức tiền dược chất L-dopa phosphat trong huyết tương nằm trong khoảng từ 25 ng/mL đến khoảng 1200 ng/mL. Theo khía cạnh khác, mức tiền dược chất L-dopa phosphat trong huyết tương nằm trong khoảng từ 10 ng/mL đến khoảng 800 ng/mL. Theo khía cạnh khác, mức tiền dược chất L-dopa phosphat trong huyết tương nằm trong khoảng từ 10 ng/mL đến khoảng 400 ng/mL. Theo khía cạnh khác, mức tiền dược chất L-dopa phosphat trong huyết tương nằm trong khoảng từ 10 ng/mL đến khoảng 200 ng/mL. Theo khía cạnh khác, mức tiền dược chất L-dopa phosphat trong huyết tương nằm trong khoảng từ 10 ng/mL đến khoảng 100 ng/mL.

Theo một số phương án, việc dùng hợp chất thứ nhất và thứ hai dẫn đến mức tiền dược chất carbidopa phosphat trong huyết tương nằm trong khoảng từ 0ng/mL đến khoảng 600ng/mL, từ khoảng 1ng/mL đến khoảng 600ng/mL hoặc từ khoảng 10ng/mL đến 600ng/mL. Theo một khía cạnh, mức tiền dược chất carbidopa phosphat trong huyết tương nằm trong khoảng từ 10ng/mL đến khoảng 500ng/mL. Theo khía cạnh khác, mức tiền dược chất carbidopa phosphat trong huyết tương nằm trong khoảng từ 10ng/mL đến khoảng 400ng/mL. Theo khía cạnh khác, mức tiền dược chất carbidopa phosphat trong huyết tương nằm trong khoảng từ 10ng/mL đến khoảng 300 ng/mL. Theo khía cạnh khác, mức tiền dược chất carbidopa phosphat trong huyết tương nằm trong khoảng từ

10ng/mL đến khoảng 200 ng/mL. Theo khía cạnh khác, mức tiền dược chất carbidopa phosphat trong huyết tương nằm trong khoảng từ 10ng/mL đến khoảng 100 ng/mL. Theo khía cạnh khác, mức tiền dược chất carbidopa phosphat trong huyết tương nằm trong khoảng từ 25 ng/mL đến khoảng 600 ng/mL. Theo khía cạnh khác, mức tiền dược chất carbidopa phosphat trong huyết tương nằm trong khoảng từ 25 ng/mL đến khoảng 500 ng/mL. Theo khía cạnh khác, mức tiền dược chất carbidopa phosphat trong huyết tương nằm trong khoảng từ 25 ng/mL đến khoảng 400 ng/mL. Theo khía cạnh khác, mức tiền dược chất carbidopa phosphat trong huyết tương nằm trong khoảng từ 25 ng/mL đến khoảng 300 ng/mL. Theo khía cạnh khác, mức tiền dược chất carbidopa phosphat trong huyết tương nằm trong khoảng từ 25 ng/mL đến khoảng 200 ng/mL. Theo khía cạnh khác, mức tiền dược chất carbidopa phosphat trong huyết tương nằm trong khoảng từ 25 ng/mL đến khoảng 100 ng/mL.

Các khoảng nồng độ tiền dược chất L-dopa phosphat và/hoặc các khoảng nồng độ tiền dược chất carbidopa phosphat trong huyết tương có thể được duy trì trong khoảng thời gian ít nhất khoảng 1 giờ, 2 giờ, 3 giờ, 4 giờ, 5 giờ, 6 giờ, 7 giờ, 8 giờ, 9 giờ, 10 giờ, 11 giờ, 12 giờ, 13 giờ, 14 giờ, 15 giờ, 16 giờ, 17 giờ, 18 giờ, 19 giờ, 20 giờ, 21 giờ, 22 giờ, 23 giờ, hoặc ít nhất 24 giờ. Ngoài ra, các khoảng nồng độ tiền dược chất L-dopa phosphat và/hoặc khoảng nồng độ tiền dược chất carbidopa phosphat có thể được duy trì ở các khoảng giãn cách ngày này qua ngày khác nêu trên, ví dụ, 2 ngày, 3 ngày, 4 ngày, 5 ngày, 6 ngày, 7 ngày, v.v.. Không bị ràng buộc bởi lý thuyết, điều này có thể giúp cho việc dùng liên tục hợp chất thứ nhất và thứ hai (cùng nhau hoặc riêng biệt).

Theo một số phương án, lượng hợp chất thứ nhất và lượng hợp chất thứ hai được dùng sao cho chúng đủ để duy trì được mức carbidopa huyết tương thấp hơn khoảng 2500ng/mL. Theo một khía cạnh, mức carbidopa huyết tương thấp hơn khoảng 2000ng/mL. Theo khía cạnh khác, mức carbidopa huyết tương thấp hơn khoảng 1500ng/mL. Theo khía cạnh khác, mức carbidopa huyết tương thấp hơn khoảng 1000 ng/mL. Theo khía cạnh khác, mức carbidopa huyết tương thấp hơn khoảng 500 ng/mL. Theo khía cạnh khác, mức carbidopa huyết tương thấp hơn khoảng 250 ng/mL. Theo khía cạnh khác, mức carbidopa huyết tương thấp hơn khoảng 100 ng/mL. Theo khía cạnh khác, mức carbidopa huyết tương thấp hơn khoảng 50 ng/mL. Theo khía cạnh khác, mức carbidopa huyết tương thấp hơn khoảng 25 ng/mL.

Theo một số phương án, các khoảng nồng độ carbidopa huyết tương mô tả ở trên được duy trì trong khoảng thời gian ít nhất khoảng: 1 giờ, 2 giờ, 3 giờ, 4 giờ, 5 giờ, 6 giờ, 7 giờ, 8 giờ, 9 giờ, 10 giờ, 11 giờ, 12 giờ, 13 giờ, 14 giờ, 15 giờ, 16 giờ, 17 giờ, 18 giờ, 19 giờ, 20 giờ, 21 giờ, 22 giờ, 23 giờ, hoặc ít nhất 24 giờ.

H. Tải nạp phosphoro

Theo một số phương án, lượng hợp chất thứ nhất và lượng hợp chất thứ hai có thể được dùng cho đối tượng và đạt được lượng phospho lấy vào ít hơn khoảng 2000 mg/ngày, hoặc ít hơn khoảng 2500 mg/ngày hoặc ít hơn khoảng 3000 mg/ngày. Giá trị 3000 mg/ngày là mức giới hạn trên lấy vào được chấp nhận có thể dung nạp được. Xem trong tài liệu DRI Dietary Reference Intakes for Calcium, Phosphorus, Vitamin D và Fluoride tại trang web có địa chỉ www.nap.edu/ctalog/5776, Theo các phương án khác, việc đưa các nồng độ trị liệu của hợp chất thứ nhất và thứ hai vào đối tượng dẫn đến tổng tải nạp phospho nằm trong khoảng từ 350 mg/ngày đến khoảng 550 mg/ngày, hoặc từ khoảng 400 mg/ngày đến khoảng 500 mg/ngày, hoặc từ khoảng 400 mg/ngày đến khoảng 450 mg/ngày, hoặc khoảng 427 mg/ngày. Lượng phospho lấy vào trung bình trong chế độ ăn của người dân Mỹ là xấp xỉ 1500 mg/ngày. Xem trong Ervin R.B., et al. 2004, Dietary intake of selected minerals for the United States population: 1999-2000, *Adv Data*. Apr 27;(341):1-5, Do đó, tiếp xúc tổng cộng của phospho từ việc sử dụng hợp chất thứ nhất và thứ hai có thể nằm trong khoảng từ 1850 mg/ngày đến khoảng 2000 mg/ngày, hoặc từ khoảng 1900 mg/ngày đến khoảng 1950 mg/ngày hoặc khoảng 1927 mg/ngày, lượng này thấp hơn đáng kể so với mức giới hạn trên lấy vào được chấp nhận có thể dung nạp được là 3000 mg/ngày.

VI. Sử dụng đồng thời và/hoặc liệu pháp điều trị bổ sung

Phương pháp điều trị được bộc lộ trong phần mô tả tùy ý có thể bao gồm thêm bước dùng một hoặc nhiều các tác nhân trị liệu trong điều trị bệnh Parkinson (ví dụ, tác nhân chống Parkinson) ngoài tiền dược chất L-dopa và tiền dược chất carbidopa. Theo một phương án, (các) tác nhân trị liệu bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm các chất ức chế men decarboxylaza khác với carbidopa (ví dụ, benserazide), các chất ức chế men catechol-O-methyl transferaza ("COMT") (ví dụ, entacapone và tolcapone), và các chất ức chế men monoamin oxidaza A ("MAO-A") hoặc các chất ức chế men monoamin oxidaza B ("MAO-B") (ví dụ, moclobemide, rasagiline, selegiline, và safinamide). Theo

một khía cạnh, (các) tác nhân trị liệu bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm các chất ức chế men decarboxylaza khác với carbidopa. Theo khía cạnh khác, (các) tác nhân trị liệu bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm các chất ức chế COMT, như entacapone. Theo khía cạnh khác, (các) tác nhân trị liệu bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm các chất ức chế MAO-A. Theo khía cạnh khác, (các) tác nhân trị liệu bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm các chất ức chế MAO-B.

Các tác nhân trị liệu bổ sung và hợp chất thứ nhất và thứ hai có thể được dùng cùng nhau hoặc riêng biệt; và cơ bản đồng thời hoặc tuần tự với nhau. Ngoài ra, các tác nhân trị liệu bổ sung và hợp chất thứ nhất và thứ hai có thể ở dạng bào chế riêng biệt mà chúng có thể giống nhau hoặc khác nhau. Ví dụ, entacapone có thể được sử dụng theo kiểu bổ sung và có thể được phân phối theo đường uống, và hợp chất thứ nhất và thứ hai thảo luận ở đây có thể được dùng theo đường dưới da (riêng biệt hoặc cùng nhau trong cùng được phẩm). Ngoài ra, các tác nhân trị liệu và hợp chất thứ nhất và thứ hai tùy ý có thể được đóng gói cùng nhau, ví dụ trong một ngăn chứa duy nhất hoặc trong nhiều ngăn chứa trong một bao gói bên ngoài duy nhất hoặc được trình bày đồng thời trong bao gói riêng biệt (“trình bày chung”).

Theo cách tương tự, được phẩm theo sáng chế tùy ý có thể chứa thêm một hoặc nhiều tác nhân trị liệu bổ sung trong điều trị bệnh Parkinson như đã mô tả ở trên.

VII. Các bộ kit

Sáng chế cũng đề cập đến các bộ kit bao gồm một hoặc nhiều dạng bào chế được chứa tiền dược chất carbidopa phosphat; các bộ kit bao gồm một hoặc nhiều dạng bào chế được chứa tiền dược chất L-dopa phosphat; và các bộ kit bao gồm một hoặc nhiều dạng bào chế được chứa cả hai tiền dược chất carbidopa phosphat và tiền dược chất L-dopa phosphat. Bộ kit tùy ý có thể bao gồm một hoặc nhiều tác nhân trị liệu bổ sung và/hoặc các hướng dẫn, ví dụ, các hướng dẫn về sử dụng bộ kit để điều trị cho bệnh nhân bị bệnh Parkinson và tình trạng kết hợp.

Theo một phương án, bộ kit bao gồm dạng bào chế dược thứ nhất, trong đó dạng bào chế dược thứ nhất chứa hợp chất thứ nhất tương ứng về cấu trúc với công thức (I), hoặc muối dược dụng của hợp chất này. Theo một khía cạnh, bộ kit bao gồm dạng bào chế dược thứ hai chứa hợp chất thứ hai tương ứng về cấu trúc với công thức (II), hoặc muối dược dụng của hợp chất này. Theo khía cạnh khác, dạng bào chế dược thứ nhất

còn chứa hợp chất thứ hai tương ứng về cấu trúc với công thức (II), hoặc muối được dùng của hợp chất này. Theo khía cạnh khác, dạng bào chế được thứ nhất và nếu có thể áp dụng được, dạng bào chế được thứ hai là các dạng bào chế được lỏng.

Khi dopamin là hợp chất đối xứng, các phương án khác nhau thảo luận ở trên tiềm năng có thể được làm thích ứng để sử dụng cùng với tiền dược chất D-dopa phosphat hoặc chất triệt quang của tiền dược chất D-dopa phosphat và tiền dược chất L-dopa phosphat thay cho tiền dược chất L-dopa phosphat.

VIII. Các dạng đa hình của tiền dược chất L-Dopa và tiền dược chất carbidopa

Các dạng tinh thể đặc biệt của tiền dược chất L-dopa và tiền dược chất carbidopa mô tả ở trên cũng đã được nhận dạng và được mô tả ở đây. Cụ thể hơn nữa, các dạng tinh thể như vậy là L-dopa 4'-monophosphat anhydrat (i), L-dopa 4'-monophosphat anhydrat (ii), L-dopa 3'-monophosphat, L-dopa 3',4'-diphosphat trihydrat, carbidopa 4'-monophosphat trihydrat, carbidopa 4'-monophosphat dihydrat, carbidopa 4'-monophosphat dehydrat, carbidopa 3'-monophosphat (i), carbidopa 3'-monophosphat (ii), và muối carbidopa 3',4'-diphosphat natri.

A. Các dạng đa hình tiền dược chất L-dopa

Tinh thể rắn L-dopa 4'-monophosphat anhydrat (i) có thể được nhận dạng bằng các đỉnh đặc trưng trong mẫu nhiễu xạ bột tia X của nó (Fig. 13). Một người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực hóa học phân tích sẽ có khả năng nhận dạng một cách dễ dàng L-dopa 4'-monophosphat anhydrat (i) rắn chỉ bằng một đỉnh đặc trưng nào đó trong mẫu nhiễu xạ bột tia X của nó. Do đó, theo một hoặc nhiều phương án, tinh thể L-dopa 4'-monophosphat anhydrat (i) được đề cập biểu thị ít nhất 1, ít nhất 2, ít nhất 3, ít nhất 4, ít nhất 5, ít nhất 6, ít nhất 7, ít nhất 8, ít nhất 9, ít nhất 10, ít nhất 11, ít nhất 12, ít nhất 13, ít nhất 14 hoặc 15 đỉnh đặc trưng trong mẫu nhiễu xạ bột tia X tại các giá trị hai theta bằng $10,261 \pm 0,20$, $12,053 \pm 0,20$, $13,759 \pm 0,20$, $14,932 \pm 0,20$, $16,147 \pm 0,20$, $16,718 \pm 0,20$, $17,34 \pm 0,20$, $19,254 \pm 0,20$, $20,654 \pm 0,20$, $22,078 \pm 0,20$, $23,599 \pm 0,20$, $24,198 \pm 0,20$, $25,898 \pm 0,20$, $26,338 \pm 0,20$, và $27,117 \pm 0,20$. Các thông số ô đơn vị tinh thể học của L-dopa 4'-monophosphat anhydrat (i) cũng thu được và được xác định khi: a bằng $7,0508 \text{ \AA}$, b bằng $10,6253 \text{ \AA}$, c bằng $14,7588 \text{ \AA}$, để tạo ra thể tích ô bằng $1105,68 \text{ \AA}^3$, trong đó mỗi một a, b, và c là độ dài đại diện của mạng tinh thể.

Tinh thể rắn L-dopa 4'-monophosphat anhydrat (ii) có thể được nhận dạng bằng các đỉnh đặc trưng trong mẫu nhiễu xạ bột tia X của nó (Fig. 14). Một người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực hóa học phân tích sẽ có khả năng nhận dạng một cách dễ dàng L-dopa 4'-monophosphat anhydrat (ii) rắn chỉ bằng một đỉnh đặc trưng nào đó trong mẫu nhiễu xạ bột tia X của nó. Do đó, theo một hoặc nhiều phương án, tinh thể L-dopa 4'-monophosphat anhydrat (ii) được đề cập biểu thị ít nhất 1, ít nhất 2, ít nhất 3, ít nhất 4, ít nhất 5, ít nhất 6, ít nhất 7, ít nhất 8, ít nhất 9, ít nhất 10, ít nhất 11, ít nhất 12, ít nhất 13, ít nhất 14 hoặc 15 đỉnh đặc trưng trong mẫu nhiễu xạ bột tia X tại các giá trị hai theta bằng $8,468 \pm 0,20$, $10,234 \pm 0,20$, $11,821 \pm 0,20$, $13,084 \pm 0,20$, $13,503 \pm 0,20$, $15,48 \pm 0,20$, $15,848 \pm 0,20$, $16,513 \pm 0,20$, $18,447 \pm 0,20$, $19,346 \pm 0,20$, $20,239 \pm 0,20$, $21,139 \pm 0,20$, $24,221 \pm 0,20$, $24,865 \pm 0,20$, $25,647 \pm 0,20$.

Tinh thể rắn L-dopa 3'-monophosphat có thể được nhận dạng bằng các đỉnh đặc trưng trong mẫu nhiễu xạ bột tia X của nó (Fig. 15). Một người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực hóa học phân tích sẽ có khả năng nhận dạng một cách dễ dàng L-dopa 3'-monophosphat rắn chỉ bằng một đỉnh đặc trưng nào đó trong mẫu nhiễu xạ bột tia X của nó. Do đó, theo một hoặc nhiều phương án, tinh thể L-dopa 3'-monophosphat được đề cập biểu thị ít nhất 1, ít nhất 2, ít nhất 3, ít nhất 4, ít nhất 5, ít nhất 6, ít nhất 7, ít nhất 8, ít nhất 9, ít nhất 10, ít nhất 11, ít nhất 12, ít nhất 13, ít nhất 14 hoặc 15 đỉnh đặc trưng trong mẫu nhiễu xạ bột tia X tại các giá trị hai theta bằng $8,662 \pm 0,20$, $11,286 \pm 0,20$, $15,079 \pm 0,20$, $15,678 \pm 0,20$, $16,786 \pm 0,20$, $17,288 \pm 0,20$, $18,438 \pm 0,20$, $19,682 \pm 0,20$, $20,946 \pm 0,20$, $22,188 \pm 0,20$, $22,671 \pm 0,20$, $23,088 \pm 0,20$, $24,144 \pm 0,20$, $24,744 \pm 0,20$, và $25,383 \pm 0,20$.

Tinh thể rắn L-dopa 3',4'-diphosphat trihydrat có thể được nhận dạng bằng các đỉnh đặc trưng trong mẫu nhiễu xạ bột tia X của nó (Fig. 16). Một người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực hóa học phân tích sẽ có khả năng nhận dạng một cách dễ dàng L-dopa 3',4'-diphosphat trihydrat rắn chỉ bằng một đỉnh đặc trưng nào đó trong mẫu nhiễu xạ bột tia X của nó. Do đó, theo một hoặc nhiều phương án, tinh thể L-dopa 3',4'-diphosphat trihydrat được đề cập biểu thị ít nhất 1, ít nhất 2, ít nhất 3, ít nhất 4, ít nhất 5, ít nhất 6, ít nhất 7, ít nhất 8, ít nhất 9, ít nhất 10, ít nhất 11, ít nhất 12, ít nhất 13, ít nhất 14 hoặc 15 đỉnh đặc trưng trong mẫu nhiễu xạ bột tia X tại các giá trị hai theta bằng $7,118 \pm 0,20$, $10,342 \pm 0,20$, $11,355 \pm 0,20$, $12,161 \pm 0,20$, $14,201 \pm 0,20$, $17,36 \pm 0,20$,

17,632±0,20, 19,196±0,20, 19,444±0,20, 20,83±0,20, 21,504±0,20, 22,491±0,20, 23,085±0,20, 24,487±0,20, và 25,11±0,20.

B. Các dạng đa hình tiền được chất carbidopa

Tinh thể rắn carbidopa 4'-monophosphat trihydrat có thể được nhận dạng bằng các đỉnh đặc trưng trong mẫu nhiễu xạ bột tia X của nó (Fig. 17). Một người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực hóa học phân tích sẽ có khả năng nhận dạng một cách dễ dàng carbidopa 4'-monophosphat trihydrat rắn chỉ bằng một đỉnh đặc trưng nào đó trong mẫu nhiễu xạ bột tia X của nó. Do đó, theo một hoặc nhiều phương án, a tinh thể carbidopa 4'-monophosphat trihydrat được đề cập biểu thị ít nhất 1, ít nhất 2, ít nhất 3, ít nhất 4, ít nhất 5, ít nhất 6, ít nhất 7, ít nhất 8, ít nhất 9, ít nhất 10, ít nhất 11, ít nhất 12, ít nhất 13, ít nhất 14 hoặc 15 đỉnh đặc trưng trong mẫu nhiễu xạ bột tia X tại các giá trị hai theta bằng 7,484±0,20, 10,05±0,20, 11,971±0,20, 13,085±0,20, 14,923±0,20, 16,095±0,20, 16,85±0,20, 17,359±0,20, 17,635±0,20, 19,269±0,20, 19,544±0,20, 21,842±0,20, 22,578±0,20, 22,921±0,20, và 23,822±0,20. Các thông số ô đơn vị tinh thể học của carbidopa 4'-monophosphat trihydrat cũng thu được và được xác định khi: a bằng 7,0226 Å, b bằng 9,4565 Å, c bằng 23,615 Å, để tạo ra thể tích ô bằng 1568,25 Å³, trong đó mỗi một a, b, và c là độ dài đại diện của mạng tinh thể.

Tinh thể rắn carbidopa 4'-monophosphat dihydrat có thể được nhận dạng bằng các đỉnh đặc trưng trong mẫu nhiễu xạ bột tia X của nó (Fig. 18). Một người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực hóa học phân tích sẽ có khả năng nhận dạng một cách dễ dàng carbidopa 4'-monophosphat dihydrat rắn chỉ bằng một đỉnh đặc trưng nào đó trong mẫu nhiễu xạ bột tia X của nó. Do đó, theo một hoặc nhiều phương án, a tinh thể carbidopa 4'-monophosphat dihydrat được đề cập biểu thị ít nhất 1, ít nhất 2, ít nhất 3, ít nhất 4, ít nhất 5, ít nhất 6, ít nhất 7, ít nhất 8, ít nhất 9, ít nhất 10, ít nhất 11, ít nhất 12, ít nhất 13, ít nhất 14 hoặc 15 đỉnh đặc trưng trong mẫu nhiễu xạ bột tia X tại các giá trị hai theta bằng 7,925±0,20, 10,28±0,20, 12,344±0,20, 15,002±0,20, 15,841±0,20, 16,158±0,20, 17,565±0,20, 18,506±0,20, 19,058±0,20, 19,473±0,20, 19,702±0,20, 20,188±0,20, 20,668±0,20, 22,37±0,20, và 24,167±0,20.

Tinh thể rắn carbidopa 4'-monophosphat dehydrat có thể được nhận dạng bằng các đỉnh đặc trưng trong mẫu nhiễu xạ bột tia X của nó (Fig. 19). Một người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực hóa học phân tích sẽ có khả năng nhận dạng một cách dễ dàng

carbidopa 4'-monophosphat dehydrat rắn chỉ bằng một đỉnh đặc trưng nào đó trong mẫu nhiễu xạ bột tia X của nó. Do đó, theo một hoặc nhiều phương án, tinh thể carbidopa 4'-monophosphat dehydrat được đề cập biểu thị ít nhất 1, ít nhất 2, ít nhất 3, ít nhất 4, ít nhất 5, ít nhất 6, ít nhất 7, ít nhất 8, ít nhất 9, hoặc ít nhất 10 đỉnh đặc trưng trong mẫu nhiễu xạ bột tia X tại các giá trị hai theta bằng $9,492 \pm 0,20$, $10,528 \pm 0,20$, $15,356 \pm 0,20$, $15,907 \pm 0,20$, $16,165 \pm 0,20$, $17,933 \pm 0,20$, $18,737 \pm 0,20$, $19,429 \pm 0,20$, $21,176 \pm 0,20$, và $22,626 \pm 0,20$.

Tinh thể rắn carbidopa 3'-monophosphat (i) có thể được nhận dạng bằng các đỉnh đặc trưng trong mẫu nhiễu xạ bột tia X của nó (Fig. 20). Một người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực hóa học phân tích sẽ có khả năng nhận dạng một cách dễ dàng carbidopa 3'-monophosphat (i) rắn chỉ bằng một đỉnh đặc trưng nào đó trong mẫu nhiễu xạ bột tia X của nó. Do đó, theo một hoặc nhiều phương án, a tinh thể carbidopa 3'-monophosphat (i) được đề cập biểu thị ít nhất 1, ít nhất 2, ít nhất 3, ít nhất 4, ít nhất 5, ít nhất 6, ít nhất 7, ít nhất 8, ít nhất 9, hoặc ít nhất 10 đỉnh đặc trưng trong mẫu nhiễu xạ bột tia X tại các giá trị hai theta bằng $9,171 \pm 0,20$, $13,539 \pm 0,20$, $14,23 \pm 0,20$, $15,589 \pm 0,20$, $15,979 \pm 0,20$, $18,394 \pm 0,20$, $18,832 \pm 0,20$, $19,315 \pm 0,20$, $22,143 \pm 0,20$, và $22,81 \pm 0,20$.

Tinh thể rắn carbidopa 3'-monophosphat (ii) có thể được nhận dạng bằng các đỉnh đặc trưng trong mẫu nhiễu xạ bột tia X của nó (Fig. 21). Một người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực hóa học phân tích sẽ có khả năng nhận dạng một cách dễ dàng carbidopa 3'-monophosphat (ii) rắn chỉ bằng một đỉnh đặc trưng nào đó trong mẫu nhiễu xạ bột tia X của nó. Do đó, theo một hoặc nhiều phương án, tinh thể carbidopa 3'-monophosphat (ii) được đề cập biểu thị ít nhất 1, ít nhất 2, ít nhất 3, ít nhất 4, ít nhất 5, ít nhất 6, ít nhất 7, ít nhất 8, ít nhất 9, hoặc ít nhất 10 đỉnh đặc trưng trong mẫu nhiễu xạ bột tia X tại các giá trị hai theta bằng $4,433 \pm 0,20$, $8,917 \pm 0,20$, $9,654 \pm 0,20$, $13,192 \pm 0,20$, $15,288 \pm 0,20$, $15,747 \pm 0,20$, $17,886 \pm 0,20$, $19,291 \pm 0,20$, $20,554 \pm 0,20$, và $21,797$.

Muối carbidopa 3',4'-diphosphat natri tinh thể rắn có thể được nhận dạng bằng các đỉnh đặc trưng trong mẫu nhiễu xạ bột tia X của nó (Fig. 22). Một người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực hóa học phân tích sẽ có khả năng nhận dạng một cách dễ dàng muối carbidopa 3',4'-diphosphat natri rắn chỉ bằng một đỉnh đặc trưng nào đó trong mẫu nhiễu xạ bột tia X của nó. Do đó, theo một hoặc nhiều phương án, muối carbidopa 3',4'-

diphosphat natri kết tinh được đề cập biểu thị ít nhất 1, ít nhất 2, ít nhất 3, ít nhất 4, ít nhất 5, ít nhất 6, ít nhất 7, ít nhất 8, ít nhất 9, ít nhất 10, ít nhất 11, ít nhất 12, ít nhất 13, ít nhất 14 hoặc 15 đỉnh đặc trưng trong mẫu nhiễu xạ bột tia X tại các giá trị hai theta bằng $5,852 \pm 0,20$, $6,861 \pm 0,20$, $7,338 \pm 0,20$, $11,159 \pm 0,20$, $11,729 \pm 0,20$, $12,953 \pm 0,20$, $13,714 \pm 0,20$, $14,381 \pm 0,20$, $14,686 \pm 0,20$, $15,479 \pm 0,20$, $16,676 \pm 0,20$, $17,179 \pm 0,20$, $17,592 \pm 0,20$, $18,861 \pm 0,20$ và $20,305 \pm 0,20$.

Dược phẩm và dược phẩm phối hợp chứa các dạng đa hình L-dopa và carbidopa mô tả ở trên cũng được dự định. Do đó, theo một hoặc nhiều phương án, dược phẩm và dược phẩm phối hợp chứa các dạng đa hình L-dopa và carbidopa mô tả ở trên được đề cập. Cụ thể, phương pháp điều trị bệnh Parkinson bằng cách dùng dược phẩm chứa một hoặc nhiều dạng đa hình L-dopa và carbidopa được nhận dạng bằng các đỉnh đặc trưng trong các mẫu nhiễu xạ bột tia X của một hình vẽ bất kỳ trong số các hình vẽ trên các Fig. 13–22 được đề cập.

Phân tích nhiễu xạ bột tia X (PXRD) của các mẫu được tiến hành theo cách sau. Các mẫu để phân tích nhiễu xạ tia X được điều chế bằng cách trải mẫu theo một lớp mỏng trên giá giữ mẫu và dàn phẳng nhẹ nhàng mẫu bằng lam kính. Ví dụ, mẫu có thể đã được nghiền thành bột mịn bằng cối và chày hoặc bằng các lam kính thủy tinh đối với các mẫu với lượng giới hạn. Các mẫu được hoạt động theo một trong ba cấu hình: giá giữ khối lớn hình tròn, tấm thạch anh nền cốt 0 hoặc giá đỡ bàn soi nóng (lắp tương tự vào tấm nền cốt 0).

Các mẫu nhiễu xạ được tập hợp sử dụng máy nhiễu xạ Inel G3000 có trang bị bộ phận tạo đơn sắc germani chùm tới để cung cấp bức xạ Cu- $K_{\alpha 1}$. Thiết bị phát sinh tia X được vận hành tại điện thế 40 kV và dòng điện 30mA. Máy nhiễu xạ Inel G3000 được trang bị bộ dò nhạy vị trí giám sát mọi dữ liệu nhiễu xạ đồng thời. Bộ dò được hiệu chuẩn bằng cách tập hợp chùm trực tiếp được làm yếu trong thời gian 7 giây theo các khoảng giãn cách 1 độ trong phạm vi góc 2 theta 90 độ. Việc hiệu chuẩn được kiểm tra dựa vào tiêu chuẩn tham chiếu vị trí đường silicon (NIST 640c). Các mẫu được đặt lên giá giữ mẫu bằng nhôm và được dàn phẳng bằng lam kính thủy tinh.

Theo cách khác, nhiễu xạ bột tia X có thể được thực hiện sử dụng máy nhiễu xạ Rigaku Miniflex (30kV và 15mA; nguồn tia X: Đồng; Khoảng: góc 2 Theta 2,00-40,00°; tốc độ quét: 1-5 độ/phút) hoặc máy nhiễu xạ Scintag X1 hoặc X2 (ống tia X tiêu cự bình

thường 2kW với bộ dò trạng thái rắn germani nito lỏng hoặc làm lạnh Peltier; 45kV và 40mA; nguồn tia X: Đồng; Khoảng: góc 2 Theta 2,00-40,00°; tốc độ quét: 1-5 độ/phút).

Các vị trí đỉnh của mẫu nhiễu xạ bột tia X đặc trưng được thông báo liên quan đến các vị trí góc (2 theta) với độ biến thiên cho phép $\pm 0,20^\circ$. Độ biến thiên $\pm 0,10^\circ$ được dự định sử dụng khi so sánh hai mẫu nhiễu xạ bột tia X. Trong thực hành, nếu đỉnh mẫu nhiễu xạ từ một mẫu được ấn định nằm trong khoảng các vị trí góc (2 theta) mà đây là vị trí đỉnh đo được $\pm 0,20^\circ$ và đỉnh mẫu nhiễu xạ từ mẫu khác được ấn định nằm trong khoảng các vị trí góc (2 theta) mà là vị trí đỉnh đo được $\pm 0,20^\circ$ và nếu các khoảng vị trí đỉnh này chồng nhau, thì hai đỉnh được coi là có cùng vị trí góc (2 theta). Ví dụ, nếu đỉnh mẫu nhiễu xạ từ một mẫu được xác định có vị trí đỉnh $5,20^\circ$ cho các mục đích so sánh, thì độ biến thiên có thể cho phép cho phép đỉnh được ấn định là vị trí nằm trong khoảng $5,00^\circ$ - $5,40^\circ$. Nếu đỉnh so sánh từ mẫu nhiễu xạ khác được xác định có vị trí đỉnh $5,35^\circ$ và độ biến thiên có thể cho phép cho phép đỉnh được ấn định vị trí nằm trong khoảng $5,15^\circ$ - $5,55^\circ$, thì hai đỉnh đang so sánh được coi là có cùng vị trí góc (2 theta) vì có sự chồng nhau giữa hai khoảng vị trí đỉnh.

Phân tích nhiễu xạ tia X tinh thể đơn của các mẫu được tiến hành theo cách sau. Các mẫu để phân tích nhiễu xạ tia X được điều chế bằng cách kết hợp các tinh thể đơn lựa chọn vào các chốt thủy tinh bằng chất kết dính epoxy. Dữ liệu nhiễu xạ tia X được tập hợp sử dụng hệ thống Bruker SMART có bộ dò vùng APEX (50kv và 40mA; nguồn tia X: Mo). Dữ liệu được tập hợp ở nhiệt độ -100°C .

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ không làm giới hạn sau đây được đưa ra để minh họa đầy đủ cho sáng chế. Những chữ viết tắt sử dụng trong các ví dụ dưới đây bao gồm những chữ viết tắt sau:

“DBU” có nghĩa là 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-undec-7-en.

“DCM” có nghĩa là diclometan.

“EDTA” có nghĩa là axit etylendiamintetraaxetic.

“FCC” có nghĩa là phương pháp sắc ký cột nhanh.

“HPLC” có nghĩa là phương pháp sắc ký lỏng áp lực cao

“IPA” có nghĩa là isopropanol.

“LC-MS” có nghĩa là phương pháp sắc ký lỏng - phổ khối.

“m-CPBA” có nghĩa là axit meta-cloperoxybenzoic.

“MTBE” có nghĩa là metyl tertiary butyl ete.

“pa” có nghĩa là diện tích đỉnh.

“THF” có nghĩa là tetrahydrofuran.

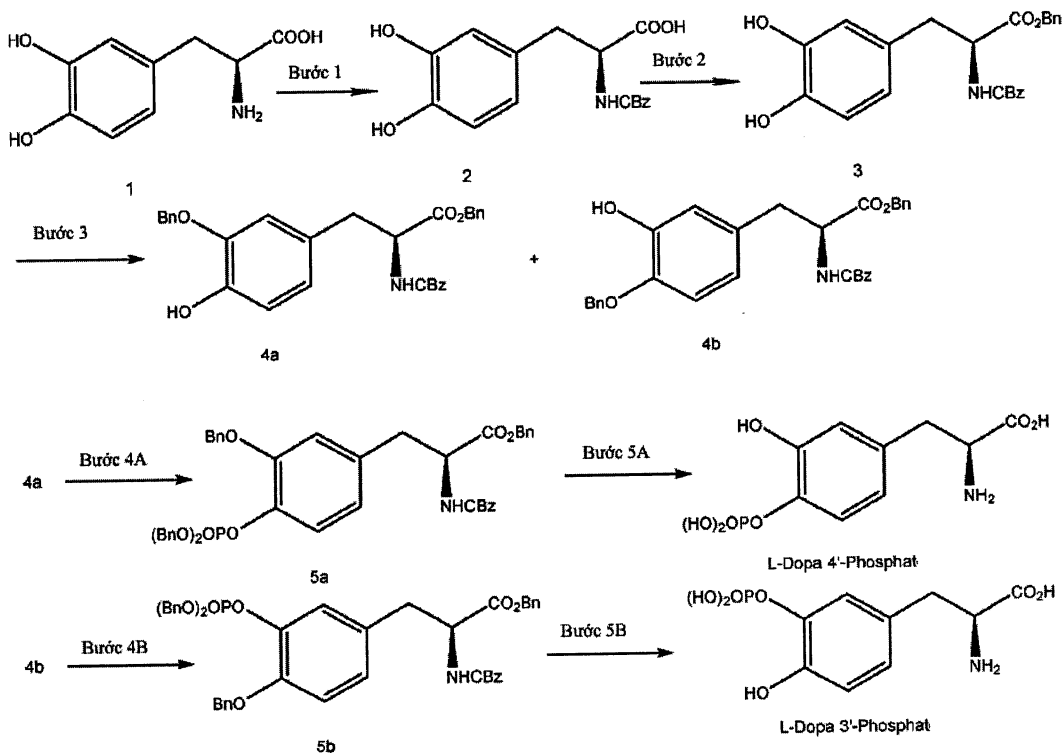
“TLC” có nghĩa là phương pháp sắc ký lớp mỏng.

“ $t_{1/2}$ ” có nghĩa là thời gian bán thải sinh học, tức là, thời gian cần thiết để một nửa lượng thuốc hoặc được chất khác đã đưa vào sinh vật sống được chuyển hóa hoặc thải trừ bằng các quy trình sinh học thông thường.

Ví dụ 1: Tổng hợp các L-Dopa Monophosphat

L-dopa 3'-monophosphat và L-dopa 4'-monophosphat được điều chế như được thể hiện trong sơ đồ 1 dưới đây:

Sơ đồ 1



Cụ thể, L-dopa 3'-monophosphat và L-dopa 4'-monophosphat được điều chế như mô tả trong các bước từ 1 đến 5B dưới đây.

Bước 1

Dung dịch chứa natri hydroxit (40g, 1,0mol) trong nước (300mL) được bổ sung từng giọt vào huyền phù chứa hợp chất 1 (100g, 0,5mol) trong nước (300mL) trong thời gian 20 phút ở nhiệt độ 0°C. Benzylchloroformat (103,9g, 0,6mol) trong dioxan (400mL) được bổ sung từng giọt vào huyền phù trong thời gian 30 phút ở nhiệt độ 0°C và sau đó, khối phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16 giờ. Tiến hành giám sát sự hoàn thành phản ứng bằng phương pháp TLC. Sau khi tiêu thụ hoàn toàn nguyên liệu khởi đầu, khối phản ứng được bazơ hóa tới độ pH = 10 sử dụng natri hydroxit 10% (200mL) và được chiết bằng MTBE (500mL). Lớp hữu cơ được tách riêng và được loại ra. Lớp nước được axit hóa tới độ pH = 2 sử dụng HCl 6N (150mL) và được chiết bằng MTBE (500mL X 2). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (500mL), dung dịch natri clorua bão hòa (500mL), làm khô trên natri sulfat, và cô trong chân không ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 45°C đến 50°C để tạo ra hợp chất thô 2 là chất lỏng nhớt (120g, 72%).

Bước 2

Xesi cacbonat (123g, 0,37mol) được bổ sung theo hai lô vào dung dịch chứa hợp chất 2 (250g, 0,75mol) trong dimetylformamit (2L) ở nhiệt độ 0°C. Benzyl bromua (90,3mL, 0,75mol) được bổ sung từng giọt vào hỗn hợp này trong thời gian 30 phút ở nhiệt độ 0°C và sau đó, khối phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16 giờ. Tiến hành giám sát sự hoàn thành phản ứng bằng phương pháp TLC. Sau khi tiêu thụ hoàn toàn nguyên liệu khởi đầu, khối phản ứng được pha loãng bằng nước (5L) và được chiết bằng MTBE (1L X 2). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (1L), dung dịch natri clorua bão hòa (0,5L), làm khô trên natri sulfat, và cô trong chân không ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 45°C đến 50°C để tạo ra hợp chất thô 4 là chất lỏng nhớt (250g).

Bước 3

Xesi cacbonat (698,5g, 2,14mol) được bổ sung theo 4 lô vào dung dịch chứa hợp chất 3 (900g, 2,14mol) trong dimetylformamit (7,2L) ở nhiệt độ 0°C. Benzyl bromua (512mL, 4,28mol) được bổ sung từng giọt vào hỗn hợp này trong thời gian một giờ ở nhiệt độ 0°C và sau đó, khối phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16 giờ. Tiến hành giám sát sự hoàn thành phản ứng bằng phương pháp TLC. Sau

khi tiêu thụ hoàn toàn nguyên liệu khởi đầu, khối phản ứng được pha loãng bằng nước (15L) và được chiết bằng MTBE (3L X 2). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (3L), dung dịch natri clorua bão hòa (1,5L), làm khô trên natri sulfat, và cô trong chân không ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 45°C đến 50°C để tạo ra sản phẩm thô là chất lỏng nhớt (1Kg).

Sản phẩm thô tạo ra được trộn với sản phẩm thô từ các mẻ nêu trên (tổng cộng 1,6Kg) và được tinh chế lặp đi lặp lại bằng phương pháp sắc ký cột nhanh trên silicagel (230-400 lỗ) sử dụng etyl axetat 10-20 trong ete dầu mỏ để tạo ra các hợp chất 4a (270g) và 4b (255g).

Bước 4A

Kali tert-butoxit (65,6g, 0,58mol) được bổ sung theo 4 lô vào dung dịch chứa hợp chất 4a (200g, 0,39mol) trong tetrahydrofuran (2,0L) ở nhiệt độ 0°C. Dung dịch dibenzylphosphoryl clorua 10% khối lượng/khối lượng trong toluen (2,31Kg, 0,78mol) được bổ sung từng giọt vào hỗn hợp này trong thời gian 30 phút ở nhiệt độ 0°C và sau đó, khối phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Tiến hành giám sát sự hoàn thành phản ứng bằng phương pháp sắc ký lớp mỏng. Sau khi tiêu thụ hoàn toàn nguyên liệu khởi đầu, khối phản ứng được làm lạnh xuống nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 5°C và được làm dừng bằng nước (1,0L). Lớp hữu cơ được tách riêng và lớp nước được chiết bằng toluen (500mL). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (1L), dung dịch NaCl bão hòa (500mL), làm khô trên natri sulfat, và cô trong chân không ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 45°C đến 50°C. Sản phẩm thô tạo ra được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel (230-400 lỗ) sử dụng etyl axetat 30%-40% trong ete dầu mỏ để tạo ra hợp chất 5a là chất lỏng nhớt (185g, 61,6%).

Bước 4B

Kali tert-butoxit (68,9g, 0,61mol) được bổ sung theo 4 lô vào dung dịch chứa hợp chất 4b (210g, 0,41mol) trong tetrahydrofuran (2,2L) ở nhiệt độ 0°C. Dung dịch dibenzylphosphoryl clorua 10% khối lượng/khối lượng trong toluen (2,43Kg, 0,82mol) được bổ sung từng giọt vào hỗn hợp này trong thời gian 30 phút ở nhiệt độ 0°C. Sau khi bổ sung xong, khối phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Tiến hành giám sát sự hoàn thành phản ứng bằng phương pháp sắc ký lớp mỏng. Sau khi hoàn thành phản ứng, khối phản ứng được làm lạnh xuống nhiệt độ nằm trong

khoảng từ 0°C đến 5°C và được làm dừng bằng nước (1,0 L). Lớp hữu cơ được tách riêng và lớp nước được chiết bằng toluen (500mL). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (1L), dung dịch NaCl bão hòa (500mL), làm khô trên natri sulfat, và cô trong chân không ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 45°C đến 50°C. Sản phẩm thô thu được từ mẻ này được trộn với sản phẩm thô (45g) từ mẻ khác và được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel (230-400 lỗ) sử dụng etyl axetat 30%-40% trong ete dầu mỏ để tạo ra hợp chất 5b là chất lỏng nhớt (250g, 65%).

Bước 5A

Pd/C 10% (30g, 50% ẩm) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất 5a (100g, 0,13mol) trong etanol và nước (1L, 4:1) trong môi trường nitơ. Bình phản ứng được tạo chân không và làm sạch bằng khí hydro ba lần và sau đó, được hydro hóa với áp lực 4Kg/cm² (xấp xỉ 4 atmôphe) trong thời gian 16 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành, nước (500mL) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và chất xúc tác được loại ra bằng cách lọc qua đệm lọc xenluloza K100 (đường kính 520mm). Phần dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô tạo ra được khuấy với etanol (60mL), lọc và làm khô trong điều kiện hút để thu được axit (S-2-amino-3-(3-hydroxy-4-(phosphonooxy)phenyl)-propanoic; L-dopa (4-phosphat) (17g, 47%) là chất rắn màu trắng nhạt. ¹H NMR (300 MHz, D₂O) δ 7,1 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,7 (s, 1H), 6,68 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,1 (q, *J* = 5,1 Hz, 1H), 3,15 (dd, *J* = 14,7 Hz, 4,5 Hz, 1H), 3,0 – 2,93 (m, 1H); MS (LCMS) *m/z* 278 [M+H]⁺.

Bước 5B

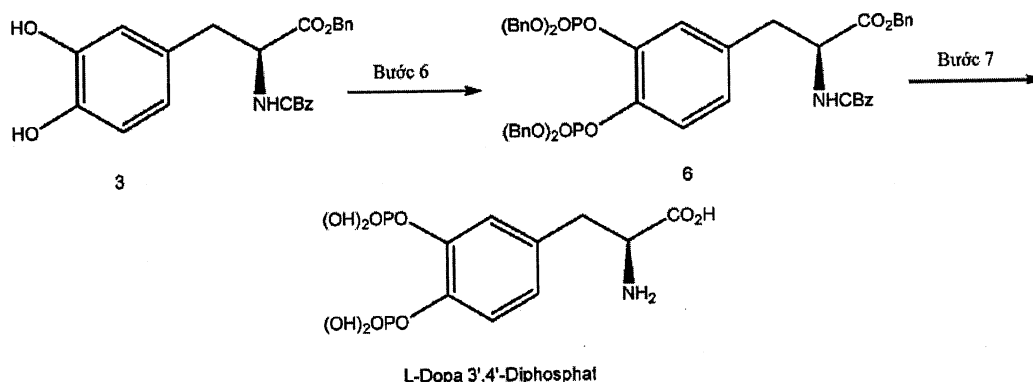
Pd/C 10% (30g, độ ẩm 50%) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất 5b (100g, 0,13mol) trong etanol và nước (1L, 4:1) trong môi trường nitơ. Bình phản ứng được tạo chân không và làm sạch bằng khí hydro ba lần và sau đó, được hydro hóa với áp lực 4Kg/cm² (xấp xỉ 4 atmôphe) trong thời gian 16 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành, nước (500mL) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và chất xúc tác được loại ra bằng cách lọc qua đệm lọc xenluloza K100 (đường kính 520mm). Phần dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô tạo ra được khuấy với etanol (60mL), lọc và làm khô trong điều kiện hút để thu được axit (S-2-amino-3-(4-hydroxy-3-(phosphonooxy)phenyl)-propanoic; L-dopa (3-phosphat) (21g, 58,5%) là chất rắn màu trắng nhạt. ¹H NMR (300 MHz, D₂O) δ 7,06 (s, 1H), 6,85 (s, 2H), 4,08 (q, *J* = 4,8 Hz,

1H), 3,16 (dd, $J = 14,7$ Hz, 5,1 Hz, 1H), 3,0 – 2,92 (m, 1H); MS (LCMS) m/z 278 [M+H]⁺.

Ví dụ 2: Tổng hợp L-Dopa Diphosphat

L-dopa 3',4'-diphosphat được điều chế như được thể hiện trong sơ đồ 2 dưới đây:

Sơ đồ 2



Cụ thể, L-dopa 3',4'-diphosphat được điều chế như mô tả trong các bước 6 và 7 dưới đây.

Bước 6

Xesi cacbonat (484g, 1,48mol) được bổ sung theo hai lô vào dung dịch chứa hợp chất 3 (250g, 0,59mol) trong dimetylformamit (2,5L) ở nhiệt độ 0°C. Dung dịch 10% trọng lượng/trọng lượng của dibenzylphosphoryl clorua trong toluen (3,52Kg, 1,18mol) được bổ sung từng giọt vào hỗn hợp này trong thời gian một giờ ở nhiệt độ 0°C và sau đó, khối phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Tiến hành giám sát sự hoàn thành phản ứng bằng phương pháp TLC. Sau khi tiêu thụ hoàn toàn nguyên liệu khởi đầu, khối phản ứng được làm lạnh xuống nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 5°C và được làm dừng bằng nước (5L). Lớp hữu cơ được tách riêng và lớp nước được chiết bằng toluen (1L). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (1L), dung dịch natri clorua bão hòa (0,5L), làm khô trên natri sulfat, lọc và cô trong chân không ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 45°C đến 50°C. Sản phẩm thô tạo ra được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel (230-400 lỗ) sử dụng etyl axetat 10%-15% trong ete dầu mỏ để tạo ra hợp chất 6 là chất lỏng nhớt dính (240g) có độ tinh khiết trung bình.

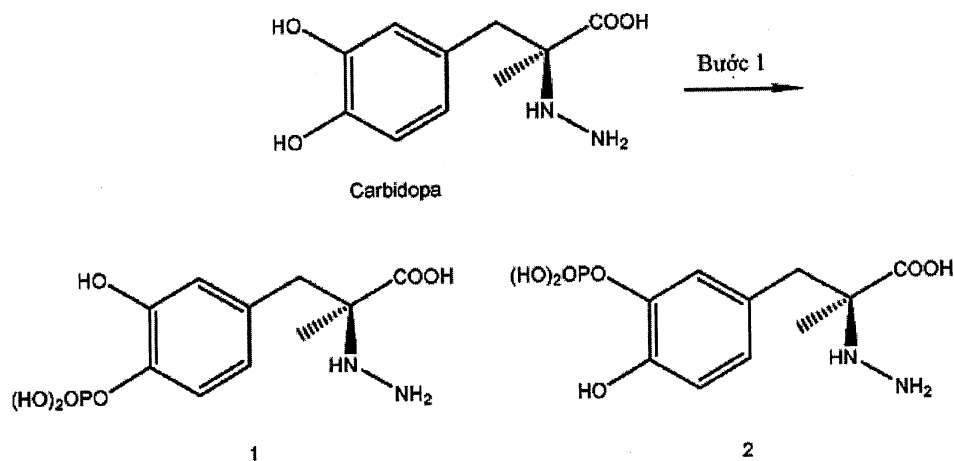
Bước 7

Pd/C 10% (20g, độ ẩm 50%) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất 6 (50g, 0,05mol) trong THF (500mL) trong môi trường nitơ. Bình phản ứng được tạo chân không và làm sạch bằng khí hydro ba lần và sau đó, được hydro hóa với áp lực 6Kg trong thời gian 8 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành, nước (250mL) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và chất xúc tác được loại ra bằng cách lọc qua đệm lọc xenluloza K100 (520mm diameter). Phần dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô tạo ra được khuấy với etanol (30mL), lọc và làm khô trong điều kiện hút để tạo ra L-dopa (3,4-phosphat) (12,8g, 64%, độ tinh khiết hiệu chỉnh) là chất rắn màu trắng nhạt. ^1H NMR (300 MHz, D_2O) δ 7,21 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,95 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 4,23 (q, $J = 2,7$ Hz, 1H), 3,24 (dd, $J = 15$ Hz, 4,8 Hz, 1H), 3,08 – 3,01 (m, 1 H); MS (LCMS) m/z 358 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 3: Tổng hợp Carbidopa Monophosphat

Carbidopa 3'-phosphat và carbidopa 4'-phosphat được điều chế như được thể hiện trong sơ đồ 3 dưới đây:

Sơ đồ 3



Cụ thể, carbidopa 3'-phosphat và carbidopa 4'-phosphat được điều chế như mô tả trong bước 1 dưới đây.

Bước 1

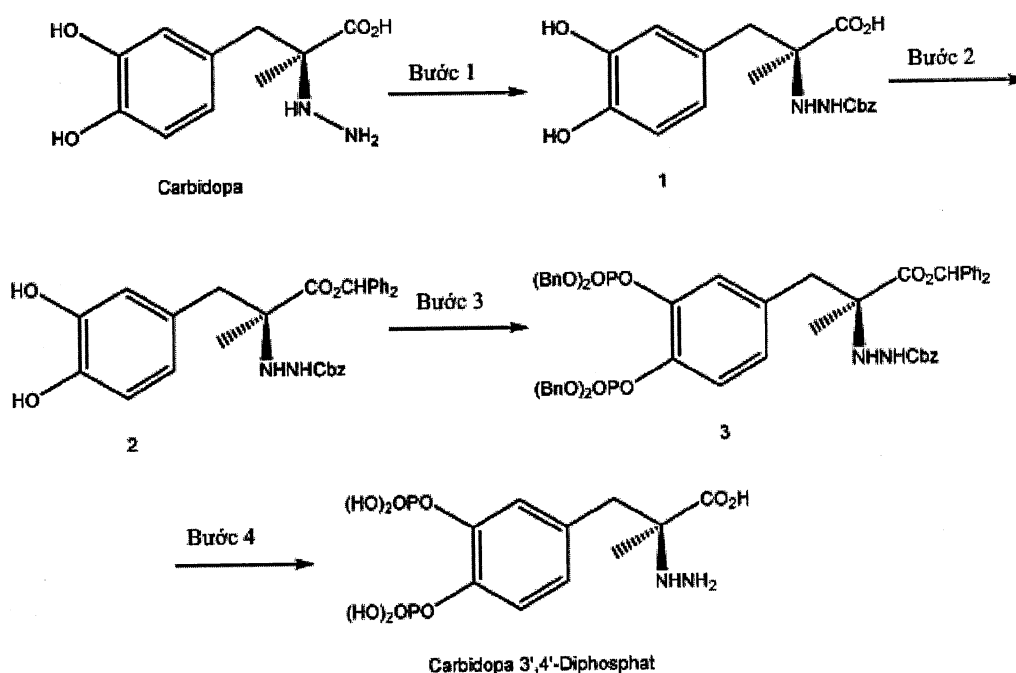
Hỗn hợp đặc của phospho pentoxit (2,325g, 16,38mmol) và axit phosphoric (85% nước, 1,79mL, 26,2mmol) được gia nhiệt tới nhiệt độ 100°C trong thời gian 15 phút sinh

ra dung dịch màu trong. Dung dịch được làm nguội xuống 50°C và carbidopa monohydrat (0,400g, 1,64mmol) được bổ sung vào đó. Sau thời gian 3 giờ, dung dịch được làm mát xuống nhiệt độ trong phòng, được khuấy trong thời gian 14 giờ, và sau đó, làm ấm lên nhiệt độ 35°C. Sau thời gian 24 giờ, dung dịch được làm mát xuống nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong thời gian 60 giờ. Nước (2mL, phát nhiệt ở nhiệt độ 50°C) được bổ sung vào đó, dung dịch được khuấy trong thời gian 5 phút, và sau đó, được phân tích bằng phương pháp HPLC (cột Agilent Poroshell 120 EC-C18 # 693975-902 4,6 x 150mm, 1mL/phút dung dịch nước 0,1% H₃PO₄/CH₃CN, gradient 3 phút tỷ lệ 97:3, 4 phút tới tỷ lệ 70:30, gradient 2 phút tới tỷ lệ 0:100, duy trì 1 phút, phát hiện tại 220nm) thể hiện: carbidopa (6,7 phút): 2,6 pa%, phosphat 1 (5,1 phút): 38,2 pa%, phosphat 2 (5,7 phút): 37,7 pa%, diphosphat (2,3 phút): 5,9 pa%. Dung dịch nước được pha loãng bằng nước (5X), sau đó được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế (cột Kromasil Phenyl 3cm ID x 25cm, 5 micron, 30mL/ phút axit formic 0,1%/CH₃CN, gradient 10 phút tỷ lệ 97:3, 5 phút tới tỷ lệ 93:7, gradient 0,5 phút tới tỷ lệ 100:0, phát hiện tại 277 nm). Các phần tinh khiết của các monophosphat riêng biệt được kết hợp, được cô trên thiết bị làm bay hơi kiểu quay (nhiệt độ bề 35°C) tới 10mL mỗi phần, sau đó làm đông khô, thu được carbidopa 4'-phosphat 1 (152mg, hiệu suất 30%) và carbidopa 3'-phosphat 2 (137mg, hiệu suất 27%) là bột vô định hình màu trắng. Carbidopa 3'-monophosphat: ¹H NMR (400 MHz, Đoteri Oxit) δ 7,20 (dd, J = 8,2, 1,2 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,77 (dd, J = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 3,19 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 2,99 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 1,52 (s, 3H); MS (ESI) m/z 307 [M+H]⁺. Carbidopa 4'-monophosphat: ¹H NMR (400 MHz, Đoteri Oxit) δ 7,14 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,01 – 6,83 (m, 2H), 3,19 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 3,00 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 1,52 (s, 3H); MS (ESI) m/z 307 [M+H]⁺.

Ví dụ 4a: Tổng hợp Carbidopa Diphosphat

Carbidopa 3',4'-diphosphat được điều chế như được thể hiện trong sơ đồ 4a dưới đây:

Sơ đồ 4a



Cụ thể, carbidopa 3',4'-diphosphat được điều chế như mô tả trong các bước từ 1 đến 4 dưới đây.

Bước 1

Huyền phù đặc của carbidopa monohydrat (20,0g, 82mmol), natri bicarbonat (7,57g, 90mmol), nước (200mL), và THF (100mL) được làm lạnh xuống nhiệt độ nằm trong khoảng từ 5°C đến 10°C và N-(benzyloxycarbonyloxy)suxinimit (20,4g, 82mmol) được bổ sung vào đó. Hỗn hợp được làm ấm tới nhiệt độ môi trường và trở thành dung dịch gần như đồng nhất trong thời gian 5 giờ, khi LC-MS chứng tỏ phản ứng gần như hoàn thành. Dung dịch được pha loãng bằng MTBE (100mL), các lớp được tách riêng, và lớp hữu cơ được chiết bằng dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa (100mL). Lớp nước được axit hóa bằng HCl 2N (160mL) và lớp nước axit được chiết bằng MTBE (2 x 100mL). Trong quá trình chiết ngược lần hai, một lượng nhỏ sản phẩm bắt đầu kết tủa. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (20mL) và chất rắn còn lại được rửa trôi bằng phễu tách bằng MTBE (20mL). Hỗn hợp tạo ra được cô còn 43g khối lượng tổng cộng và THF 10%/MTBE (60mL) được bổ sung vào đó. Hỗn hợp không khuấy được do quá đặc, do đó lượng MTBE bổ sung (60mL tới 6 thể tích THF 5%/MTBE)

được bổ sung vào đó. Sau đó, huyền phù đặc màu trắng tạo ra được gia nhiệt tới nhiệt độ 50°C. Huyền phù đặc được làm mát xuống nhiệt độ môi trường trong thời gian một giờ và sau đó, được khuấy trong thời gian 14 giờ. Chất rắn màu trắng được lọc, rửa bằng THF 5%/MTBE (20mL), và làm khô trong hệ thống sấy chân không (50°C), thu được hợp chất axit (S)-2-(2-((benzyloxy)carbonyl)-hydrazinyl)-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-2-methylpropanoic cùng với THF (tỷ lệ 4:3) (31,1g, 71,9mmol, hiệu suất 91%) là chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,66 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 8,18 (br s, 1H), 7,49 – 7,17 (m, 5H), 6,59 (dd, *J* = 5,0, 3,0 Hz, 2H), 6,44 (dd, *J* = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 5,04 (s, 2H), 2,73 (d, *J* = 13,4 Hz, 1H), 2,59 (d, *J* = 13,3 Hz, 1H), 1,07 (s, 3H); MS (ESI) *m/z* 361 [M+H]⁺.

Bước 2

Dung dịch chứa benzophenon hydrazone (20,0g, 102mmol) trong DCM (100mL) được làm lạnh xuống nhiệt độ < 0°C và iot (0,052g, 0,204mmol) và 1,1,3,3-tetramethylguanidin (25,6mL, 204mmol) được bổ sung vào đó. *m*-CPBA (30,5g, 132mmol) được bổ sung theo từng phần ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -10°C đến 0°C trong thời gian 5 phút (phát nhiệt, chậu nước đá khô/axeton để đối chứng). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 12°C trong thời gian 15 phút và sau đó, rửa bằng nước (3 x 200mL). Hỗn hợp tạo ra được làm khô (Na₂SO₄), được cô tới còn tổng thể tích 76mL và được súc rửa trong bình Erlenmeyer thể tích 125mL bằng 16mL DCM bổ sung, để tạo ra xấp xỉ 1M dung dịch màu tím đậm của (diazometylen)dibenzen. Trong một bình riêng biệt, huyền phù đặc của hợp chất axit (S)-2-(2-((benzyloxy)carbonyl)hydrazinyl)-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-2-methylpropanoic với tetrahydrofuran (tỷ lệ 4:3) (30,7g, 74,0mmol) trong IPA (300mL) được làm lạnh xuống nhiệt độ dưới 10°C và dung dịch (diazometylen)dibenzen (78mL, 78mmol) được bổ sung vào đó. Hỗn hợp tạo ra được làm ấm tới nhiệt độ trong phòng và LC-MS chứng tỏ phản ứng ngừng lại sau thời gian 30 phút. Diphenyldiazometan bổ sung (0,2 đương lượng, 14mL) được bổ sung vào đó và tiếp tục khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau thời gian 35 phút, dung dịch diphenyldiazometan còn lại (9mL) được bổ sung vào đó. Sau thời gian 2giờ, 20 phút, màu tím vẫn còn và phương pháp LC-MS chứng tỏ rằng, phản ứng đã hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được cô còn xấp xỉ 60mL và dung dịch nước CH₃CN 20% (300mL) được bổ sung vào đó. Hỗn hợp được rửa bằng

xyclohexan (10 x 300mL), etyl axetat (450mL) được bổ sung vào đó và hỗn hợp được rửa bằng dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa (150mL) và nước muối (60mL). Hỗn hợp được làm khô (Na₂SO₄) và cô thu được (S)-benzyl 2-(1-(benzhydryloxy)-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-2-metyl-1-oxopropan-2-yl)hydrazin-cacboxylat (39,4g, 74,8mmol, hiệu suất >99%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,65 (br s, 2H), 8,19 (br s, 1H), 7,43 – 7,20 (m, 15H), 6,70 (s, 1H), 6,55 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,45 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,20 (dd, *J* = 7,9, 2,0 Hz, 1H), 4,95 (d, *J* = 3,4 Hz, 2H), 2,81 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 2,67 (d, *J* = 13,7 Hz, 1H), 1,17 (d, *J* = 3,1 Hz, 3H); MS (ESI) *m/z* 549 [M+Na]⁺.

Bước 3

Dung dịch chứa (S)-benzyl 2-(1-(benzhydryloxy)-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-2-metyl-1-oxopropan-2-yl)hydrazincacboxylat (39,4g, 74,8mmol) và CH₃CN (394mL) được làm lạnh xuống nhiệt độ dưới 0°C và DBU (27,1mL, 180mmol) và tetrabenzyl pyrophosphat (89g, 165mmol) được bổ sung vào đó ở nhiệt độ dưới 0°C. Sau thời gian 40 phút, nước (400mL) được bổ sung vào đó để thu được dung dịch hai pha. Các lớp được tách riêng, lớp ở đáy (dầu màu vàng) được rửa (xấp xỉ 100mL) bằng CH₃CN/nước lạnh tỷ lệ 1:1 (2 x 100mL), sau đó pha loãng bằng etyl axetat (400mL), và rửa bằng nước muối (80mL). Hỗn hợp được làm khô (Na₂SO₄) và cô. Tiến hành phương pháp sắc ký cột nhanh (50-100% MTBE/heptan) thu được (S)-benzyl 2-(1-(benzhydryloxy)-3-(3,4-bis((bis(benzyloxy)phosphoryl)oxy)phenyl)-2-metyl-1-oxopropan-2-yl)hydrazin-cacboxylat (67,2g, 64,2mmol, hiệu suất 86%) là dầu màu trong. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,45 – 7,16 (m, 35H), 7,06 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,88 (dd, *J* = 8,7, 2,0 Hz, 1H), 6,71 (s, 1H), 5,12 (ddt, *J* = 9,9, 7,0, 3,9 Hz, 10H), 4,99 – 4,80 (m, 2H), 2,95 – 2,76 (m, 2H), 1,11 (d, *J* = 1,8 Hz, 3H); MS (ESI) *m/z* 1069 [M+Na]⁺.

Bước 4

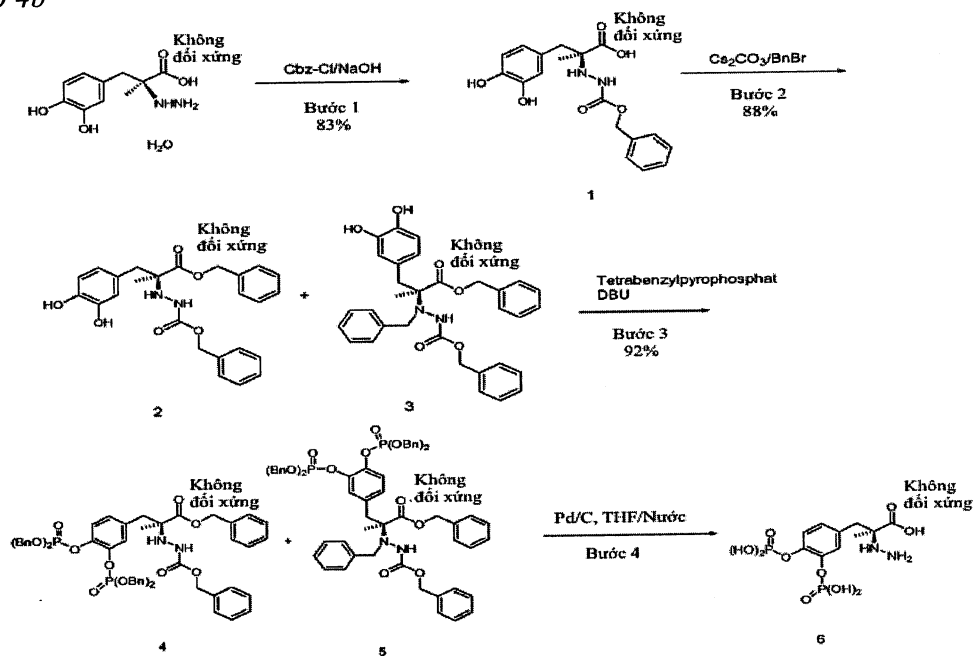
Dung dịch chứa (S)-benzyl 2-(1-(benzhydryloxy)-3-(3,4-bis((bis(benzyloxy)-phosphoryl)oxy)phenyl)-2-metyl-1-oxopropan-2-yl)hydrazincacboxylat (60,6g, 57,9mmol) trong THF (550mL) được bổ sung vào Pd/C 5% (JM#9 ẩm) (12,1g, 56,9mmol) trong một bình áp lực bằng thép không gỉ thể tích 2L. Hỗn hợp được lắc dưới áp suất 60 psi của hydro ở nhiệt độ 22°C trong thời gian 2 giờ. Nhiệt độ khởi đầu là 12,4°C (dung dịch đã được bảo quản trong tủ lạnh) và nhiệt độ Tmax là 31,6°C. Sau đó, nước (khử ion, 275mL) được bổ sung vào đó và quá trình hydro hóa được tiếp tục trong

thời gian 17 giờ nữa. Hỗn hợp được lọc qua màng nylon với 100mL dung dịch rửa bằng THF-nước tỷ lệ 1:1. Hỗn hợp được pha loãng bằng MTBE (100mL) và các lớp được tách riêng. Lớp nước được rửa bằng MTBE (3 x 100mL), sau đó được cô trên thiết bị làm bay hơi kiểu quay (nhiệt độ bề 35°C) còn 100g khối lượng tổng cộng, và được làm đông khô trong thời gian 3 ngày thành dạng thủy tinh màu trắng. Chất rắn vô định hình được phá vỡ và được làm đông khô trong thời gian một ngày để loại bỏ các vệt nước bổ sung, thu được carbidopa diphosphat (22,3g, >99%) vẫn chứa từ 10 đến 15% trọng lượng nước theo phương pháp chuẩn độ Karl Fischer (hiệu suất 85% đã hiệu chỉnh). ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,15 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,89 (dd, $J = 8,1, 2,1$ Hz, 1H), 3,00 – 2,82 (m, 2H), 1,31 (s, 3H); MS (ESI) m/z 387 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Bằng phương pháp HPLC (cột Agilent Poroshell 120 EC-C18 # 693975-902 4,6 x 150mm, 1 mL/phút dung dịch nước H_3PO_4 0,1%/CH₃CN, gradient 3 phút tỷ lệ 97,5:2,5, 4 phút tới tỷ lệ 70:30, gradient 2 phút tới tỷ lệ 0:100, duy trì 1 phút, phát hiện tại 220nm), nguyên liệu có độ tinh khiết 96,4% (% diện tích đỉnh tại 220nm; thời gian duy trì diphosphat = 2,37 phút).

Ví dụ 4b: Tổng hợp Carbidopa Diphosphat

Carbidopa 3',4'-diphosphat được điều chế như được thể hiện trong sơ đồ 4b dưới đây:

Sơ đồ 4b



Cụ thể, carbidopa 3',4'-diphosphat được điều chế như mô tả trong các bước từ 1 đến 4 dưới đây.

Bước 1

Bổ sung dung dịch chứa natri hydroxit (7,24g, 183mmol) trong nước (76mL) từng giọt trong thời gian 20 phút ở nhiệt độ $<5^{\circ}\text{C}$ vào huyền phù của S(-)-Carbidopa (25g, 92mmol) trong nước (76mL). Sau khi bổ sung kiềm, hỗn hợp được khuấy trong thời gian 15 phút hoặc cho tới khi hỗn hợp phản ứng trở thành dung dịch. Bổ sung benzylchloroformat (18,67g, 110mmol) trong THF (101mL) từng giọt trong thời gian 30 phút ở nhiệt độ $<10^{\circ}\text{C}$ vào dung dịch này và sau đó, hỗn hợp phản ứng được để làm ấm lên đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong thời gian 1 giờ. Sau thời gian 1 giờ, 0,2 đương lượng bổ sung của benzylchloroformat (3,74g, 3,12mmol) được bổ sung vào đó và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong thời gian 1,5 giờ ở nhiệt độ 25°C . Sau thời gian 1,5 giờ, hỗn hợp phản ứng (pH=5,75) được bazơ hóa tới độ pH=9 sử dụng natri hydroxit 10% và được chiết bằng MTBE (3x150mL). Lớp hữu cơ được tách riêng và được loại ra. Lớp nước (pH=8,6) được axit hóa tới độ pH=2,75 sử dụng HCl 6N và được chiết bằng MTBE (3x 150mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa (150mL), làm khô trên magie sulfat và được cô một phần (75%) trong chân không. Bổ sung 250mL THF vào dung dịch này và lại được cô một phần (75%) trong chân không. Bổ sung 250mL MTBE vào dung dịch màu vàng và cô tới còn 50% theo thể tích. Huyền phù đặc màu trắng tạo ra được làm lạnh xuống nhiệt độ 0°C , lọc và chất rắn được rửa bằng MTBE lạnh để có được 32,31g (chất rắn màu trắng) của hợp chất 1 (hiệu suất 84,5% trọng lượng/trọng lượng, diện tích đỉnh 95,6%, PAY 83%).

Bước 2

Xesi cacbonat (2,3g, 7,08mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất 2 (5,0g, 11,79mmol) trong DMF (50mL) ở nhiệt độ 2°C . Hỗn hợp được khuấy trong thời gian 10 phút. Bổ sung benzyl bromua (2,0g, 11,79mmol, 1,4mL) từng giọt trong thời gian 10 phút ở nhiệt độ 2°C vào hỗn hợp này. Sau khi bổ sung, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong thời gian 64 giờ. Sau thời gian 64 giờ, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (150mL) và được chiết bằng MTBE (3x 150mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (50mL), nước muối (50mL), làm khô (MgSO_4), lọc

và cô đề thu được 5,36g của các hợp chất 2 và 3 với hiệu suất 88%. Hợp chất 2: MS (ESI) m/z 451 $[M+H]^+$, hợp chất 3, MS (ESI) m/z 541 $[M+H]^+$.

Bước 3

Bổ sung tetrabenzyl pyrophosphat (29,9g, 54,4mmol) ở nhiệt độ -14°C vào dung dịch chứa các hợp chất 2 và 3 (9,8g, 21,75mmol) trong ACN (100mL). DBU (8,61mL, 56,6mmol) được bổ sung từng giọt vào hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ -7°C . Sau đó, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ $<0^{\circ}\text{C}$ trong thời gian 30 phút. Sau thời gian 30 phút, hỗn hợp phản ứng được làm ấm lên nhiệt độ trong phòng. Sau thời gian 1 giờ, hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng nước (300mL), được chiết bằng MTBE (2x 150mL), rửa bằng nước (150mL), nước muối (150mL), làm khô (MgSO_4), lọc và cô để thu được 24,69g của các hợp chất 4 và 5 với hiệu suất 92%. Hợp chất 4, MS (ESI) m/z 972 $[M+H]^+$.

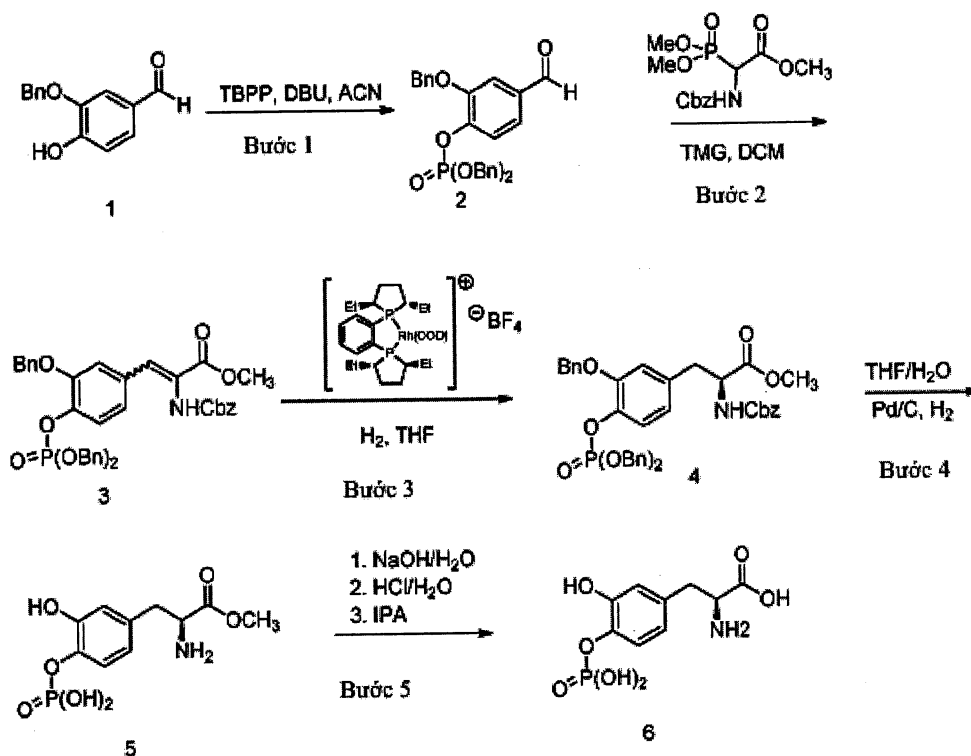
Bước 4

Tetrahydrofuran (10,00mL) được bổ sung vào các hợp chất 4 và 5 (1,026g, 0,980mmol) và Pd/C 5% (JM#9 độ ẩm 50%) (0,199g, 1,870mmol, 0,10g trọng lượng khô) trong bình thủy tinh lỏng Barnstead thể tích 20mL. Hỗn hợp được khuấy trong điều kiện áp suất 80 psig của hydro ở nhiệt độ 25°C trong thời gian 1,5 giờ. Nước (5,00mL) được bổ sung vào đó và hỗn hợp được hydro hóa trong thời gian 1,5 giờ nữa. Sau đó, sau thời gian 1,5 giờ, hỗn hợp được lọc qua màng polypropylen, 2,5mL MTBE được bổ sung vào đó, hỗn hợp được lắc trong một phễu tách, và lớp nước bên dưới được dẫn chảy nhỏ giọt. Dung dịch nước được rửa hai lần bằng 2,5mL MTBE, thu được thể tích giảm đáng kể (THF và toluen được kéo vào trong MTBE). Dung dịch nước không màu (lớp nước) được làm đông khô trong thời gian 3 ngày, thu được 385mg sản phẩm mong muốn (diện tích đỉnh 93,9%) hợp chất 6.

Ví dụ 5: Tổng hợp L-Dopa 4'-Monophosphat theo cách khác

L-Dopa 4'-monophosphat được điều chế như được thể hiện trong sơ đồ 5 dưới đây:

Sơ đồ 5



Cụ thể, L-Dopa 4'-monophosphat được điều chế như mô tả trong các bước từ 1 đến 5 dưới đây.

Bước 1

Bổ sung tetrabenzyl diphosphat (TBPP) (24,8g, 46,0mmol) ở nhiệt độ 25°C vào dung dịch chứa 3-(benzyloxy)-4-hydroxybenzaldehyt, hợp chất 1, (10,0g, 43,8mmol) trong axetonitril (100mL). Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh xuống nhiệt độ 4°C và DBU (7,67g, 50,4mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng. Sau khi bổ sung, hỗn hợp phản ứng được làm ấm lên nhiệt độ trong phòng và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng (~20-25°C) trong thời gian 60 phút. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng nước (400mL) và được chiết bằng MTBE (3x 100mL). Lóp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa (150mL), nước (150mL), dung dịch natri clorua bão hòa (150mL), và được cô để có được hợp chất 2 (20,7g, độ tinh khiết 96,5%, hiệu suất 93%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,92 (s, 1H), 7,67 (dd, *J* = 1,8, 0,9 Hz, 1H), 7,54 (dd, *J* = 8,1, 1,8 Hz, 1H), 7,48 – 7,39 (m, 3H), 7,35 – 7,22 (m, 13H), 5,22 (s, 2H), 5,09 (dd, *J* = 8,2, 2,1 Hz, 4H).

Bước 2

Bổ sung 1,1,3,3-tetramethylguanidin (TMG) (11,78g, 102mmol) vào dung dịch chứa (+/-)-benzyloxycarbonyl- α -phosphonoglyxin trimetyleste (31,1g, 94mmol) và dibenzyl (2-(benzyloxy)-4-formylphenyl) phosphat, hợp chất 2, (44,3g, độ tinh khiết 94%, 85mmol) trong 443mL DCM ở nhiệt độ 2°C. Hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Ngày tiếp theo, hỗn hợp phản ứng được rửa bằng 3x 222mL nước và được cô để có được 68,9g hợp chất 3, sau đó hợp chất 3 được tạo huyền phù đặc bằng 40,5g silicagel 60 trong 689mL etyl axetat trong thời gian 1 giờ và được lọc. Dịch lọc được cô để thu được 73,4g hợp chất 3 là dầu. Sau đó, hợp chất 3 được kết tủa ở nhiệt độ 4°C, và được tạo huyền phù đặc trong 350mL MTBE ở nhiệt độ 4°C trong thời gian 1 giờ. Sau đó, huyền phù đặc được lọc và chất rắn được rửa bằng MTBE lạnh. Chất rắn được làm khô trong hệ thống sấy chân không ở nhiệt độ 40°C qua đêm để thu được 50,4g hợp chất 3 (độ tinh khiết 99,6%, hiệu suất 85%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,60 (t, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,44 – 7,18 (m, 23H), 5,10 (qd, *J* = 5,9, 2,6 Hz, 8H), 3,72 (s, 3H).

Bước 3

Nạp vào trong một bình phản ứng 2,0 gal bằng hợp chất 3, methyl 3-(3-(benzyloxy)-4-((bis(benzyloxy)phosphoryl)oxy)phenyl)-2-(((benzyloxy)carbonyl)amino)acrylat (446,31g, 521mmol) trong 3,6L THF. Dung dịch này được phun bằng khí N₂ trong thời gian 30 phút. Nạp vào một bình phản ứng 2,0 gal khác bằng 1,2-bis[(2*S*,5*S*)-2,5-diethylphospholano]benzen(1,5-xyclooctadien)rodi(I) tetrafloroborat (3,44g, 5,21mmol) và được làm sạch bằng N₂ 10 lần, sau đó phun bằng N₂ trong thời gian 30 phút. Sau đó, dung dịch nguyên liệu khởi đầu được chuyển vào trong bình phản ứng này sử dụng áp lực N₂. Các đường dẫn được làm sạch bằng H₂, sau đó bình phản ứng được làm sạch bằng H₂ ba lần. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 35°C dưới áp suất 100 psig của H₂. Sau thời gian 20 giờ, HPLC đã chứng minh hợp chất 4, với 99% ee. Sau đó, dung dịch phản ứng được chuyển vào trong dụng cụ chiết tách thể tích 12L và 3,6L etyl axetat được bổ sung vào đó. Dung dịch được rửa 2x bằng 3,7L xystein 5% trọng lượng/natri bicarbonat 8%, tiếp theo bằng 3,6L dung dịch nước NaCl 5% trọng lượng. Lớp hữu cơ được tách riêng và được khuấy với 43,4g cacbon hoạt hóa ENO-PC ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường N₂ qua đêm. Hỗn hợp được lọc và

phần dịch lọc được cô để có được hợp chất 4 (420,1g, (dầu), độ tinh khiết 88% trọng lượng/trọng lượng, hiệu suất 100%, độ tinh khiết không đối xứng: 99% ee. Sản phẩm thô (S)-metyl 3-(3-(benzyloxy)-4-((bis(benzyloxy)phosphoryl)oxy)phenyl)-2-(((benzyloxy)carbonyl)amino)propanoat, hợp chất 4, được sử dụng, nguyên như vậy trong bước tiếp theo. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,85 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,46 – 7,16 (m, 21H), 7,09 (dd, J = 8,2, 1,4 Hz, 1H), 6,81 (dd, J = 8,2, 1,9 Hz, 1H), 5,09 – 4,98 (m, 8H), 4,31 (ddd, J = 10,2, 8,1, 5,0 Hz, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,08 – 2,78 (m, 2H).

Bước 4

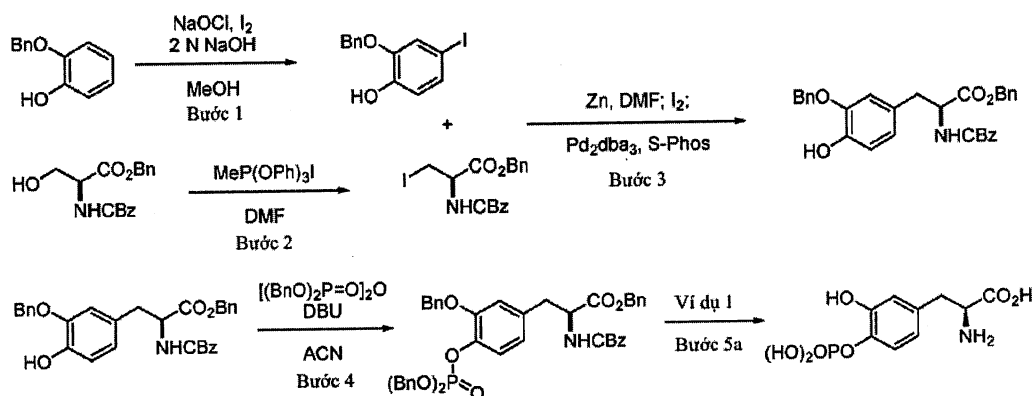
Bổ sung 10% trọng lượng trên cơ sở khô của Pd/C 5% (1,33g, chất xúc tác chứa 63,6% H₂O) vào thiết bị hydro hóa Parr thể tích 150mL. Nạp 2,9% trọng lượng dung dịch nước natri bicacbonat (20,7g) vào bình phản ứng. Hợp chất 4 (5,70g, hiệu lực 85%) được hòa tan trong THF (48,5mL, 10mL/g chất nền) và sau đó, được chuyển sang bình phản ứng. Tạo áp lực bình phản ứng bằng khí argon tới áp suất 60 psig và áp suất thông khí tới 10 psig; tiến hành làm sạch áp lực argon tổng cộng 6 lần. Theo cách tương tự, làm sạch áp lực bình phản ứng bằng hydro 3 lần (làm đầy tới áp suất 50 psig, thông khí áp suất 5 psig). Làm đầy lại bình phản ứng tới áp suất 50 psig của H₂ và lắc với tốc độ 750 vòng/phút ở nhiệt độ 25°C trong thời gian ít nhất 2 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, lọc dung dịch hai pha để loại bỏ chất xúc tác. Rửa bình phản ứng và lọc bánh kết bằng nước (4,1mL, 2mL/g liên quan đến hiệu suất theo lý thuyết của sản phẩm). Hỗn hợp phản ứng hai pha được pha loãng bằng 16mL MTBE. Lọc nước được loại ra và rửa bằng 16mL MTBE. Sau đó, lớp nước được chuyển vào bình thể tích 250mL và lượng đủ dung dịch nước HCl 6M được bổ sung để điều chỉnh độ pH 1,8. Khuấy trộn dung dịch thật mạnh, sau đó bổ sung iPrOH (73mL) để tạo ra hợp phần dung môi cuối cùng là iPrOH/nước tỷ lệ 3:1. Huyền phù đặc được khuấy qua đêm. Huyền phù đặc kết tinh được lọc và các chất rắn ẩm dạng bánh được rửa bằng iPrOH. Chất rắn màu trắng được làm khô trong hệ thống sấy chân không ở nhiệt độ 50°C để thu được hợp chất 5 (1,72g, chất rắn kết tinh, hiệu suất 85%). ^1H NMR (400 MHz, Đoteri Oxit) δ 7,25 (dt, J = 8,3, 1,1 Hz, 1H), 6,87 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 6,80 (dd, J = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 4,41 (ddd, J = 7,9, 5,4, 0,7 Hz, 1H), 3,87 (d, J = 0,7 Hz, 3H), 3,36 – 3,08 (m, 2H).

Bước 5

Bổ sung 22,89mL (4,0 đương lượng) NaOH 6N vào dung dịch chứa hợp chất 5, (S)-metyl 2-amino-3-(3-hydroxy-4-(phosphonooxy)phenyl)propanoat, (10,0g, 34,3mmol) trong 40mL nước ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 15-20°C. Khi độ pH đạt tới 7-8, dung dịch được chuyển qua dụng cụ lọc để làm trong. Sau khi làm trong, tiếp tục điều chỉnh độ pH. Sau khi bổ sung kiềm, hỗn hợp rxn được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong thời gian 60 phút (pH=12,06). Sau thời gian 60 phút, hỗn hợp phản ứng được axit hóa bằng 4,0 đương lượng HCL 6N (137mmol, 22,89mL). Độ pH cuối cùng được điều chỉnh tới 1,8. Sau thời gian 10 phút, hỗn hợp rxn trở nên vẩn đục và 200mL IPA được bổ sung vào đó. Huyền phù đặc được khuấy trong thời gian 30 phút và chất rắn được lọc và rửa bằng IPA. Chất rắn được làm khô trong hệ thống sấy chân không ở nhiệt độ 40°C qua đêm để thu được hợp chất 6, axit (S)-2-amino-3-(3-hydroxy-4-(phosphonooxy)phenyl)propanoic (7,85g, độ tinh khiết 99%, hiệu suất 87%, 99,6% ee). ¹H NMR (400 MHz, Đoteri Oxit) δ 7,24 (dd, *J* = 8,3, 1,3 Hz, 1H), 6,91 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 6,83 (dd, *J* = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 4,25 (dd, *J* = 8,0, 5,2 Hz, 1H), 3,35 – 3,05 (m, 2H).

Ví dụ 6: Tổng hợp L-Dopa 4'-Monophosphat theo cách khác

L-Dopa 4'-monophosphat được điều chế như được thể hiện dưới đây:



Bước 1

Dung dịch chứa 2-(benzyloxy)phenol (63,7mL, 364mmol) trong MeOH (1050mL) được làm lạnh xuống nhiệt độ -10°C và natri iodua (54,5g, 364mmol) và natri hydroxit (382mL, 764mmol) được bổ sung (NaOH trong thời gian 5 phút, nhiệt độ 10°C và dung dịch đậm màu bằng bổ sung NaOH). Làm lạnh trở lại xuống < 5°C và bổ sung

natri hypoclorit (247mL, 400mmol) từng giọt, duy trì nhiệt độ < 5 °C. Sau thời gian 10 phút, loại ra 500mL MeOH bằng cách làm bay hơi kiểu quay, sau đó bổ sung MTBE (730mL) và HCl 2N (909mL, 1818mmol), rửa bằng Na₂S₂O₃ 1N (130mL x 3; nhẹ hơn mỗi một lần) và nước muối (64mL), làm khô (Na₂SO₄), cô và xối rửa bằng xyclohexan (100mL) thành chất rắn thô màu vàng. Bổ sung xyclohexan (130mL), gia nhiệt tới nhiệt độ 55°C (dung dịch màu vàng), sau đó làm lạnh từ từ, kết hạt ở nhiệt độ 45°C (~ 50mg dung dịch) và 40°C (~ 50mg, huyền phù đặc hiện hình). Tiếp tục làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng (~20-25°C) và khuấy mạnh qua đêm. Lọc, rửa bằng xyclohexan (64mL), thu được nguyên liệu thu hoạch 1 (69,93g, 59%, rất tinh khiết theo phương pháp ¹H NMR, chất rắn màu trắng hơi nhạt). Cô các dung dịch cái tới ~70mL, kết tinh, già hóa trong 1 giờ và nguyên liệu dính thâm màu sẽ kết tủa cùng với sản phẩm. Bổ sung MTBE (7mL), nghiền siêu âm (thích hợp để làm biến màu), khuấy trong thời gian 20 phút và lọc. Rửa bằng MTBE 10%/xyclohexan (32mL), thu được nguyên liệu thu hoạch 2 (4,65g, một ít tạp chất theo phương pháp ¹H NMR). Nói chung, 2-(benzyloxy)-4-iodophenol phân lập (74,6g, 229mmol, hiệu suất 62,9%). ¹H NMR (501 MHz, DMSO-d₆) δ 9,33 (s, 1H), 7,49 – 7,42 (m, 2H), 7,42 – 7,35 (m, 2H), 7,35 – 7,29 (m, 1H), 7,24 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,09 (dd, J = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 6,64 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,09 (s, 2H).

Bước 2

Dung dịch chứa (S)-benzyl 2-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-3-hydroxypropanoat (150g, 455mmol) trong DMF (750mL) được làm lạnh xuống nhiệt độ 0°C và metyltriphenoxyposphoni iodia (247g, 547mmol) được bổ sung vào đó (không tỏa nhiệt). Sau thời gian 20 phút ở nhiệt độ nằm trong khoảng giữa 5 và -5°C, hoàn thành bằng phương pháp LC-MS. Sau thời gian 30 phút, bổ sung natri bicacbonat (19,13g, 228mmol) và MTBE (750mL, nhiệt độ 8°C), sau đó bổ sung nước từ từ (750mL, bay hơi ít CO₂ ngay khi bổ sung), duy trì nhiệt độ < 20°C. Rửa vào phễu tách bằng nước bổ sung (750mL, tổng cộng 1,5L, 10 thể tích) và MTBE (750mL, tổng cộng 1,5L, 10 thể tích), độ pH ~ 8. Tách riêng các lớp, rửa lớp hữu cơ bằng nước muối (300mL), và kiểm tra các lớp bằng phương pháp LC-MS. Làm khô (Na₂SO₄), cô tới thể tích tối thiểu (401g khối lượng tổng cộng) và bổ sung MeOH (3,0L, dung dịch màu vàng). Bổ sung nước (1,5L) trong thời gian 30 phút, kết mầm tinh với nguyên liệu kết tinh phân lập trước đó (0,1% trọng lượng, 150mg) sau khi 2 thể tích, 300mL nước đã

được bổ sung vào đó (không hòa tan). Huyền phù đặc dần dần xuất hiện, sau đó nhanh chóng cô đặc sau khi đã bổ sung 650mL nước vào đó. Sau khi khuấy ở nhiệt độ môi trường trong thời gian 30 phút, lọc huyền phù đặc màu trắng, rửa bằng MeOH/nước tỷ lệ 2:1 (300mL dịch rửa huyền phù đặc, 300mL dịch rửa thay thế) và giữ lại trên thủy tinh frit bởi môi trường chân không trong thời gian 12 giờ. Bổ sung MeOH (2,25L, 15 thể tích) vào miếng đông kết ẩm, khuấy mạnh trong thời gian 30 phút để phá vỡ huyền phù đặc, sau đó bổ sung nước (1,125L) trong thời gian 30 phút, khuấy thêm 15 phút nữa và lọc, rửa bằng MeOH/nước tỷ lệ 2:1 (300mL dịch thay thế). Làm khô chất rắn màu trắng trong hệ thống sấy chân không ở nhiệt độ 50°C tới khối lượng ổn định, thu được (R)-benzyl 2-(((benzyloxy)cacbonyl)amino)-3-iodopropanoat (173g, 394mmol, hiệu suất 86%). Phương pháp chuẩn độ K_f titration chứng minh 253 ppm nước. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,96 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,44 – 7,14 (m, 10H), 5,10 (d, $J = 33,8$ Hz, 4H), 4,38 (td, $J = 8,7, 4,6$ Hz, 1H), 3,55 (dd, $J = 10,3, 4,6$ Hz, 1H), 3,37 (t, $J = 9,7$ Hz, 1H). MS (ESI) m/z 457 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$.

Bước 3

Huyền phù đặc chứa kẽm (47,0g, 719mmol) và DMF (325mL) được khuấy trong một bình thót cổ đáy tròn 3 cổ thể tích 2L bằng cách khuấy từ. Huyền phù đặc màu xám được làm lạnh xuống nhiệt độ 16°C trong chậu nước đá và iot (7,60g, 29,9mmol) được bổ sung vào đó (lớp bề mặt chuyển từ màu vàng sang màu trong ngay khi tỏa nhiệt ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 16 đến 27°C). Làm lạnh trở lại 10°C và bổ sung (R)-benzyl 2-(((benzyloxy)cacbonyl)amino)-3-iodopropanoat (105g, 240mmol) theo từng phần vào đó trong thời gian 10 phút ở nhiệt độ < 25 °C. Sau thời gian 10 phút bổ sung ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20 đến 25°C, LCMS chứng minh kẽm đã xen vào hoàn toàn (làm dừng bằng phần phân ước HCl 2N). Bổ sung $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,457g, 0,499mmol), 2-dixyclohexylphosphino-2',6'-dimetoxybiphenyl (0,410g, 0,998mmol), và 2-(benzyloxy)-4-iodophenol (65,1g, 200mmol) theo một phần (không tỏa nhiệt) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng (khởi đầu = 2:30). Sau thời gian 1 giờ, sự phát nhiệt đến 27°C được quan sát thấy, do đó làm lạnh trở lại trong chậu nước ở nhiệt độ trong phòng 20-25°C và khuấy qua đêm. Sau thời gian 15 giờ, 40 phút, phương pháp LC-MS chứng minh phản ứng đầy đủ và hoàn toàn. Bổ sung MTBE (650mL) và silic oxit (65g), khuấy trong 15 phút, và lọc huyền phù đặc màu xám, rửa chất rắn màu xám bằng MTBE (325

+ 130mL). Rửa dịch lọc màu vàng bằng dung dịch nước NH_4Cl bão hòa (325mL, gia nhiệt đến nhiệt độ 27°C với lượng nhỏ H_2 thoát ra, ở độ pH $\sim 5-6$) và nước muối (130mL), làm khô (Na_2SO_4), cô, và tiến hành phương pháp FCC (cột 800g, DCM/heptan 50-100%, sau đó tới MTBE/DCM 10%; chỉ duy nhất tách các tạp chất đậm màu không phân cực và nguyên liệu cơ sở, nâng cấp HPLC pa% từ 91 lên 93 pa%) thu được (S)-benzyl 3-(3-(benzyloxy)-4-hydroxyphenyl)-2-(((benzyloxy)carbonyl)amino)propanoat (106g, 207mmol, hiệu suất 104%) là dầu màng vàng nhạt. ^1H NMR chứng minh khối lượng dư chủ yếu là CBz alanin Bn este từ proton hóa alkyl-kẽm dư trong quá trình xử lý. Sử dụng không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo, hiệu suất định lượng giả định. ^1H NMR (501 MHz, DMSO- d_6) δ 8,86 (s, 1H), 7,80 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,47 – 7,41 (m, 2H), 7,41 – 7,08 (m, 13H), 6,94 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,70 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,63 (dd, $J = 8,0, 1,9$ Hz, 1H), 5,15 – 4,93 (m, 6H), 4,27 (ddd, $J = 9,7, 7,9, 5,5$ Hz, 1H), 2,93 (dd, $J = 13,8, 5,5$ Hz, 1H), 2,78 (dd, $J = 13,8, 9,8$ Hz, 1H). MS (ESI) m/z 512 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Bước 4

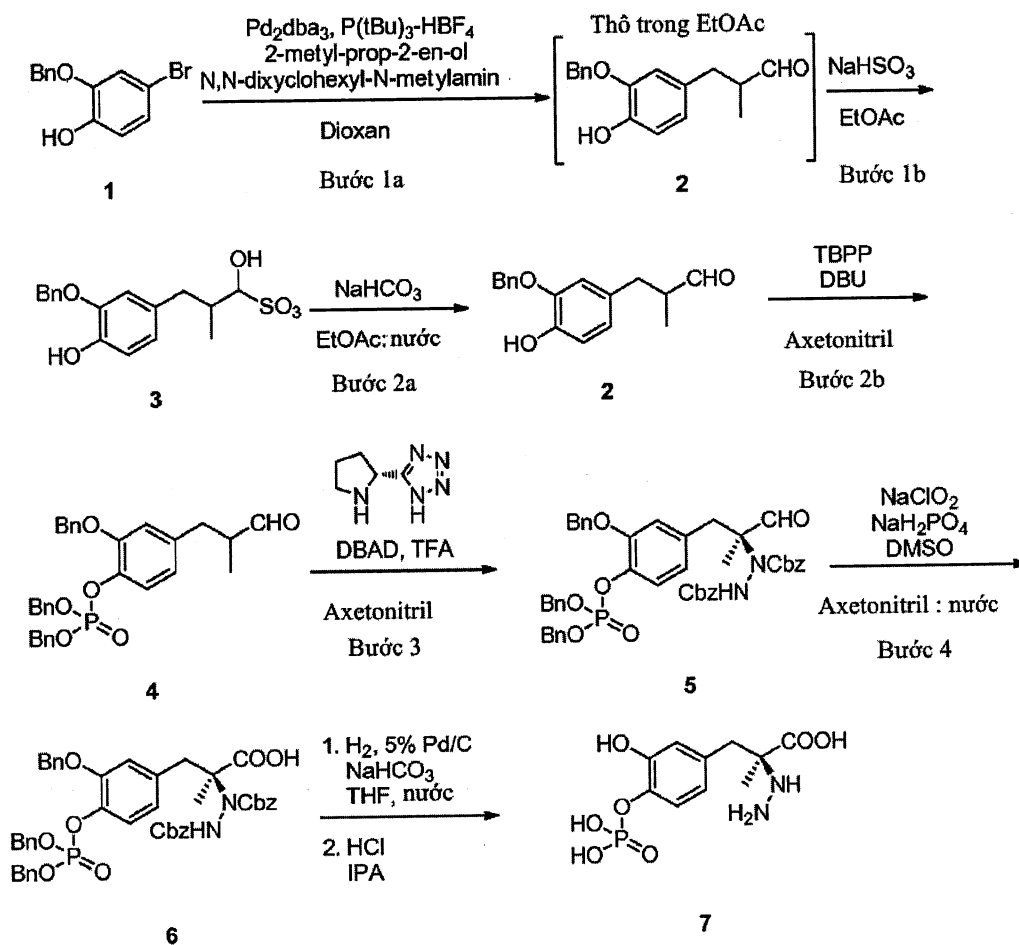
Dung dịch chứa (S)-benzyl 3-(3-(benzyloxy)-4-hydroxyphenyl)-2-(((benzyloxy)carbonyl)amino)propanoat (102g, 200mmol) trong ACN (510mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng và tetrabenzyl pyrophosphat (118g, 220mmol) được bổ sung vào đó. Làm lạnh trong chậu nước đá và bổ sung DBU (45,2mL, 300mmol) trong thời gian 10 phút, duy trì nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20 đến 25°C . Sau thời gian 30 phút, phương pháp LC-MS chứng minh phản ứng hoàn toàn. Bổ sung MTBE (1,0L) và nước (510mL), tách riêng các lớp (mất rất ít nước trong phương pháp LCMS), và rửa lớp hữu cơ bằng nước muối (3 x 200mL). Làm khô (Na_2SO_4), cô, và tiến hành phương pháp FCC (chia làm hai phần; mỗi phần được tinh chế trên cột 800g với việc rửa giải gradient bằng MTBE/heptan 25-75%, sau đó kết hợp) thu được (S)-benzyl 3-(3-(benzyloxy)-4-((bis(benzyloxy)phosphoryl)oxy)phenyl)-2-(((benzyloxy)carbonyl)amino)propanoat (132g, 171mmol, hiệu suất 86%) là dầu màu hổ phách. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,87 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,43 – 7,17 (m, 26H), 7,07 (dd, $J = 8,2, 1,3$ Hz, 1H), 6,79 (dd, $J = 8,3, 1,9$ Hz, 1H), 5,14 – 4,91 (m, 10H), 4,38 (ddd, $J = 10,0, 8,0, 5,2$ Hz, 1H), 3,05 (dd, $J = 13,8, 5,2$ Hz, 1H), 2,88 (dd, $J = 13,8, 10,1$ Hz, 1H). MS (ESI) m/z 789 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$.

Việc điều chế levodopa 4'-monophosphat được hoàn thành như bước 5a trong ví dụ 1.

Ví dụ 7: Tổng hợp Carbidopa 4'-Monophosphat theo cách khác

Carbidopa 4'-monophosphat được điều chế như được thể hiện trong sơ đồ 7 dưới đây:

Sơ đồ 7



Cụ thể, Carbidopa 4'-monophosphat được điều chế như mô tả trong các bước từ 1 đến 5 dưới đây.

Bước 1

Nạp vào bình thót cổ đáy tròn ba cổ thể tích 500mL bằng hợp chất 1 (25,04g, 90mmol), tris(dibenzylideneaxeton)paladi (1,23g, 1,343mmol), tri-tert-butylphosphoni tetraflorurat (875g, 3,02mmol), và thanh khuấy. Một cặp nhiệt điện, bộ ngưng hồi lưu,

và nút hãm được bố trí trên ba cổ của bình thót cổ. Bình thót cổ được làm sạch bằng nitơ trong thời gian 1 giờ. Trong thời gian này, bình thót cổ thứ hai được nạp bằng dioxan (200,0mL), 2-metylprop-2-en-1-ol (8,30mL, 99mmol), và N-xyclohexyl-N-metylxyclohexanamin (30,0mL, 140mmol), và bình thót cổ này được thổi khí nitơ trong thời gian 1 giờ. Sau đó, dung dịch dioxan được chuyển bằng ống thông vào trong bình thót cổ chứa hợp chất 1, paladi và phối tử. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt tới nhiệt độ 100°C trong thời gian 1 giờ. Sau thời gian này, phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ 35°C và pha loãng bằng etyl axetat (250mL) và HCl 1,0M (250mL). Hỗn hợp hai pha được khuấy trong thời gian 10 phút và tách pha. Dung dịch hữu cơ được lấy ra khỏi bình phản ứng và pha nước được đưa trở lại. Etyl axetat (150mL) được bổ sung vào nguyên liệu lỏng và hỗn hợp được lắc trong thời gian 10 phút. Lốp nước được dẫn lưu ra khỏi phản ứng, và etyl axetat ban đầu được đưa trở lại bình phản ứng. Hỗn hợp kết hợp này được rửa (2 x 10 phút bằng cách khuấy) bằng hỗn hợp N-axetylxystein 5%/natri bicacbonat 8%. Sau khi tách riêng nước thải sau mỗi lần rửa, dung dịch hữu cơ màu vàng được lọc qua đất diatomit Celite®. Tiến hành chuẩn độ Karl Fischer đối với hỗn hợp phản ứng hữu cơ cho thấy rằng, lượng nước là 3,3% trọng lượng. Dung dịch hữu cơ màu vàng được đưa trở lại bình phản ứng và khuấy khi natri bisulfit (18,67g, 179mmol) được bổ sung vào đó. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt tới nhiệt độ 40°C trong thời gian 13 giờ. Sau thời gian này, chất kết tủa được lọc và chất rắn được rửa bằng etyl axetat (3 x 100mL) để thu được chất rắn màu trắng với hiệu suất 64,2%. Hiệu lực của nguyên liệu được khẳng định là 60,0% bằng phương pháp quang phổ Q-NMR. Phương pháp 1H NMR (400 MHz, D2O, các chất đồng phân không đối quang tỷ lệ 1:1): δ ppm 7,48-7,36 (m, 5H), 6,92 (m, 1H), 6,86 (dd, J = 8,0, 4,0 Hz, 1H), 6,76 (dd, J = 8,0, 4,0 Hz, 1H), 5,21-5,19 (m, 2H), 4,27-4,25 (m, 1H), 3,10-3,05 (m, 0,5H), 2,68-2,63 (m, 0,5H), 2,52-2,49 (m, 0,5H), 2,38-2,16 (m, 1,5H), 0,94 (d, J = 8,0 Hz, 1,5H), 0,84 (d, J = 8,0 Hz, 1,5 H).

Bước 2a

Bình thót cổ đáy tròn 3 cổ thể tích 500mL có bố trí cặp nhiệt điện và bộ phận khuấy ở phía trên được nạp hợp chất 3 (15,05g, 63,3% trọng lượng/trọng lượng, 23,2mol), natri bicacbonat (16,97g, 202mmol), nước (155mL) và etyl axetat (140mL). Huyền phù hai pha tạo ra được khuấy mạnh ở nhiệt độ 25°C. Sau khi tiêu thụ hoàn toàn

nguyên liệu khởi đầu, phản ứng được chuyển sang phễu tách và các lớp được tách riêng. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (75mL). Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat, và được cô trong chân không để tạo ra hợp chất 2 là chất rắn màu trắng (6,22g, 62,9%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 9,68 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,46-7,32 (m, 5H), 6,86 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,68 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 5,58 (s, 1H), 5,08 (s, 2H), 2,98 (dd, J = 13,6, 6,0 Hz, 1H), 2,65-2,56 (m, 1H), 2,53 (dd, J = 13,6, 8,0 Hz, 1H), 1,05 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Bước 2b

Bổ sung hợp chất 2 (6,29g, 23,22mmol), tiếp theo bằng axetonitril (63mL) vào bình thót cổ 3 cổ thể tích 250mL có bố trí cặp nhiệt điện và bộ phận khuấy ở phía trên. Sau đó, tetrabenzyl pyrophosphat (13,54g, 24,38mmol) được bổ sung ở nhiệt độ 25°C vào đó. Phản ứng được làm lạnh xuống nhiệt độ 2,1°C trong chậu nước đá và DBU (4,55mL, 30,2mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng từng giọt và dung dịch tạo ra được khuấy ở nhiệt độ 2°C. Sau khi tiêu thụ hoàn toàn nguyên liệu khởi đầu, khối phản ứng được pha loãng bằng nước (65mL) và được chiết bằng MTBE (130mL). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (65mL), dung dịch natri clorua 5% (30mL), làm khô trên natri sulfat, và được cô trong chân không để tạo ra hợp chất thô 4 là dầu màu vàng (11,38g, 92,4%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 9,75 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,46-7,42 (m, 2H), 7,36-7,23 (m, 13H), 7,17 (dd, J = 8,0, 1,2 Hz, 1H), 6,81 (dd, J = 2,0, 1,2 Hz, 1H), 6,72 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 5,11 (s, 2H), 5,10 (s, 2H), 5,07 (s, 2H), 3,05 (dd, J = 13,6, 5,6 Hz, 1H), 2,69-2,59 (m, 1H), 2,56 (dd, J = 13,6, 8,0 Hz, 1H), 1,09 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

Bước 3

Bổ sung (R)-5-(pyrrolidin-2-yl)-1H-tetrazol (0,15g, 1,07mmol) và axetonitril (40mL) vào bình thót cổ đáy tròn 3 cổ thể tích 500mL có bố trí cặp nhiệt điện. Sau đó, TFA (0,084mL, 1,07mmol) được bổ sung vào đó, tiếp theo bằng (E)-dibenzyl diazen-1,2-dicacboxylat (8,25g, 27,7mmol). Sau đó, dung dịch chứa hợp chất 4 (11,4g, 21,49mmol) trong axetonitril (70mL) được bổ sung thông qua ống thông. Dung dịch tạo ra được khuấy ở nhiệt độ 25°C. Sau khi tiêu thụ hoàn toàn nguyên liệu khởi đầu, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng axetonitril (88mL) và nước (58mL) được bổ sung vào để kết tủa sản phẩm. Huyền phù đặc tạo ra được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 25°C và

sau đó, lọc và rửa bằng 28% trọng lượng nước trong axetonitril (30mL) để tạo ra hợp chất 5 (8,9g, hiệu suất 50%) là chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 9,72 (s, 1H), 7,42-7,17 (m, 25H), 7,09-7,05 (m, 1H), 6,67-6,34 (m, 2H), 5,80 (bs, 1H), 5,30-4,80 (m, 10H), 3,39-3,21 (m, 1H), 2,92-2,77 (m, 1H), 1,14-1,00 (bs, 3H).

Bước 4

Bình thót cổ đáy tròn ba cổ thể tích 100mL được lắp cặp nhiệt điện và được nạp bằng hợp chất 5 (5,10g, 6,15mmol), axetonitril (50,0mL), và dimetyl sulfoxit (DMSO) (1,00mL, 14,1mmol). Huyền phù màu trắng được khuấy và 2,0mL dung dịch nước chứa natri dihydrophosphat monohydrat (1,78g, 12,90mmol) được điều chế và bổ sung vào phản ứng. Sau khi bổ sung, 2,0mL dung dịch nước chứa natri clorit (2,88g (80% trọng lượng), 25,5mmol) được bổ sung từng giọt trong thời gian 90 giây. Phản ứng vẫn đục chuyển sang màu vàng nhạt và vàng đậm hơn và trở thành màu trong khi phản ứng tiếp tục. Sau thời gian 90 phút, phản ứng được làm dừng bằng 6,0mL dung dịch nước chứa natri sulfit (1,60g, 12,7mmol). Phản ứng được khuấy trong thời gian 20 phút sau khi bổ sung sulfit. Sau thời gian này, phản ứng được rót vào trong phễu tách và bình thót cổ đáy tròn được rửa bằng 50mL isopropyl axetat và 50mL nước. Các lớp nước và lớp hữu cơ được tách riêng. Lớp hữu cơ được rửa bằng 50mL nước. Nhũ tương tạo ra khi lắc các lớp. Tại thời điểm này, 20mL nước muối tiếp theo được bổ sung và các pha được tách riêng khi nhũ tương biết mất. 50mL khác của isopropyl axetat được bổ sung vào phản ứng, và bình thót cổ được đặt lên thiết bị làm bay hơi kiểu quay cho tới khi hỗn hợp phản ứng xuất hiện vẫn đục. Tổng thể tích của hỗn hợp phản ứng sau khi chưng cất là ~10mL. Bình phản ứng được đặt vào trong tủ lạnh 4°C trong thời gian 16 giờ. Sau thời gian này, chất rắn màu trắng tạo ra được tập hợp, rửa bằng 20mL isopropyl axetat, và làm khô trong chân không để thu được hợp chất 6 với hiệu suất 75,0%, ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 7,58-7,14 (m, 26H), 7,01-6,84 (m, 1H), 6,41-6,29 (m, 1H), 5,46-4,64 (m, 10H), 3,80-3,49 (m, 1H), 3,02-2,94 (m, 1H), 1,19 (br s, 3 H).

Bước 5

Tiến hành nạp 5% trọng lượng trên cơ sở sấy khô của Pd/C 5% (63,6% H_2O , 15,0g), nước (182mL) và 5% trọng lượng dung dịch nước natri bicarbonat (215mL) vào bình phản ứng Parr dung tích 1 galông. Bổ sung dung dịch THF (1090mL) chứa hợp chất 6 (109g, hiệu lực 85%) vào huyền phù chất xúc tác lỏng. Bình phản ứng được lắp

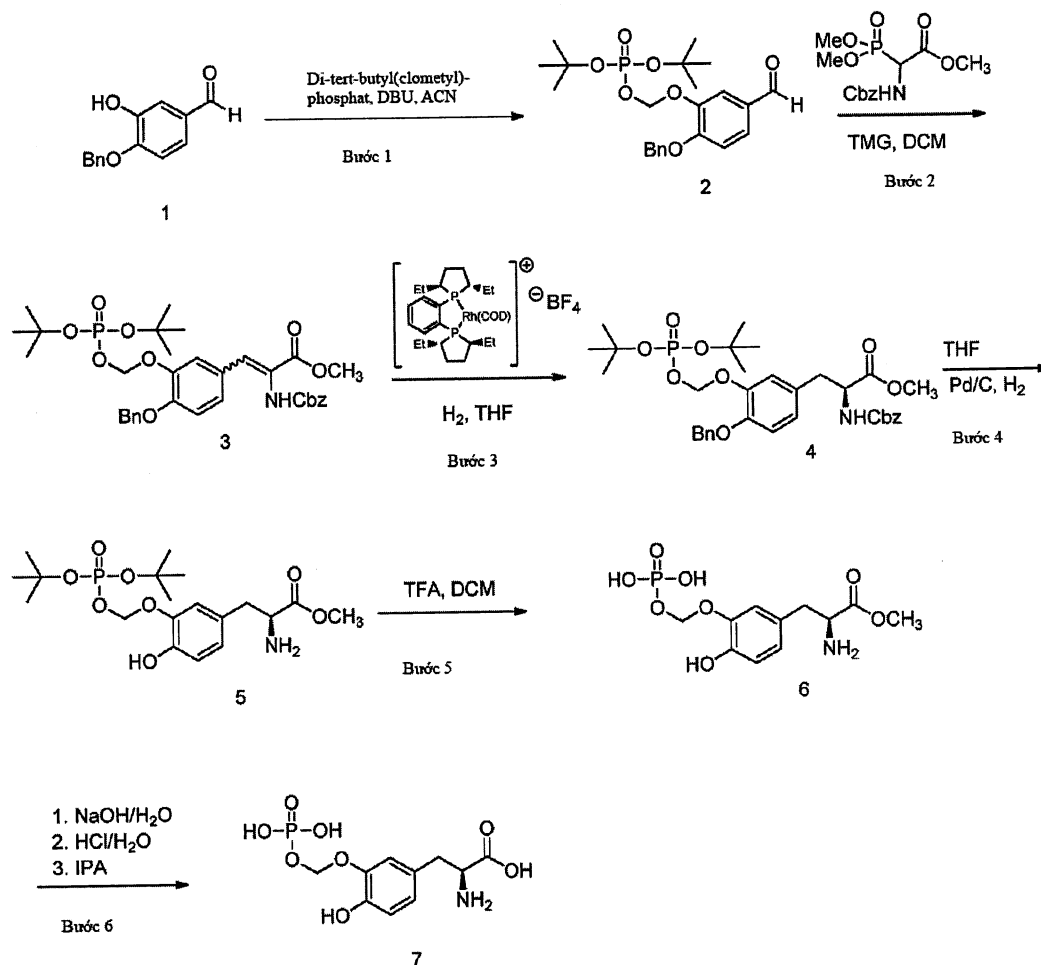
ráp và được làm tro bằng nitơ, tiếp theo bằng cách làm sạch bằng khí hydro (áp suất làm sạch 4 x 30 psig). Sau đó, bình phản ứng được điều áp lại tới 30 psig bằng hydro. Bình phản ứng được lắc mạnh ở nhiệt độ 25°C trong thời gian ít nhất 1 giờ. Khi đạt được sự chuyển đổi phản ứng hoàn toàn, hydro được cho thoát ra và bình phản ứng được làm tro bằng nitơ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng hai pha được lọc để loại bỏ chất xúc tác, tiếp theo bằng cách rửa bằng nước (93mL). Hỗn hợp phản ứng hai pha được pha loãng bằng MTBE (370mL). Hỗn hợp được khuấy trong thời gian 15 phút, sau đó để lắng trong thời gian 10 phút (lưu ý, sản phẩm được chứa trong lớp nước). Tách riêng các lớp và rửa lớp nước bằng MTBE (370mL) như đã mô tả ở trên.

Sử dụng lượng dung dịch nước HCl 6M đủ, dung dịch được axit hóa tới độ pH 1,9. Kết mầm tinh dung dịch nước bằng 0,1% trọng lượng của hợp chất 7 để kích thích sự tạo mầm. Bổ sung isopropanol (1326mL) vào huyền phù mầm đặc và trộn kết hợp trong thời gian ít nhất 5 giờ ở nhiệt độ môi trường. Huyền phù đặc được lọc để tập hợp sản phẩm, tái tuần hoàn các dung dịch cái khi rửa nếu cần thiết. Rửa các chất rắn kết bánh ẩm bằng isopropanol (370mL). Các chất rắn sản phẩm được hong khô gió trên phễu trong thời gian 2 giờ. Phân lập 38,5g hợp chất 7 ở dạng trihydrat (hiệu suất đã hiệu chỉnh hiệu lực 97,2%). ¹H NMR (400 MHz, D₂O): δ ppm 7,21 (d, J = 8,0 Hz), 6,87 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,77 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 3,19 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 3,00 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 1,54 (s, 3H).

Ví dụ 8: Tổng hợp L-Dopa 3'-Phonoxymetyl Este

L-dopa 3'-phonoxymetyl este được điều chế như được thể hiện trong sơ đồ 8 dưới đây:

Sơ đồ 8



Cụ thể, L-dopa 3'-phenoxyethyl este được điều chế như mô tả trong các bước từ 1 đến 6 dưới đây.

Bước 1

Bổ sung di-tert-butyl(4-chloromethyl)phosphat (12,53g, 46,0mmol) ở nhiệt độ 25°C vào dung dịch chứa 4-(benzyloxy)-4-hydroxybenzaldehyt, hợp chất 1, (10,0g, 43,8mmol) trong axetonitril (133mL). Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh xuống nhiệt độ 4°C và DBU (7,67g, 50,4mmol) được bổ sung vào đó. Sau khi bổ sung, hỗn hợp phản ứng được làm ấm lên nhiệt độ trong phòng (~20-25°C) và sau đó, gia nhiệt tới nhiệt độ 50°C trong thời gian 39 giờ. Sau thời gian 22 giờ, hỗn hợp phản ứng được làm mát xuống nhiệt độ trong phòng và được làm dừng bằng nước (400mL) và chiết bằng MTBE (3x 100mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa (150mL), nước (150mL),

dung dịch natri clorua bão hòa (150mL), và cô để thu được hợp chất 2 (19,48g, độ tinh khiết 49%, hiệu suất 50%). Sản phẩm thô được đưa sang cột silicagel sử dụng gradient bằng etyl axetat-hexan để thu được 8,08g hợp chất 2 (độ tinh khiết 94%, hiệu suất 40%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,85 (s, 1H), 7,66 (dd, J = 8,3, 1,9 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,49 – 7,44 (m, 2H), 7,43 – 7,32 (m, 4H), 5,65 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 5,25 (s, 2H), 1,36 (d, J = 0,6 Hz, 18H).

Bước 2

Bổ sung 1,1,3,3-tetramethylguanidin (TMG) (2,0g, 17,60mmol) vào dung dịch chứa (+/-)-benzyloxycarbonyl-alpha-phosphonoglyxin trimetyleste (5,35g, 16,14mmol) và 2-(benzyloxy)-5-formylphenoxy)metyl di-tert-butyl phosphat, hợp chất 2, (6,78g, 14,67mmol) trong 70mL DCM ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Ngày tiếp theo, hỗn hợp phản ứng được rửa bằng 3x 35mL nước và được cô để thu được 13,11g sản phẩm thô. Sau đó, sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel sử dụng gradient bằng etyl axetat-hexan để thu được 7,34g hợp chất 3 (độ tinh khiết 81%, hiệu suất 62%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,50 – 7,28 (m, 13H), 7,21 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 5,59 (d, J = 11,9 Hz, 2H), 5,18 (s, 2H), 5,09 (d, J = 12,1 Hz, 2H), 3,69 (s, 3H), 1,35 (d, J = 0,5 Hz, 18H).

Bước 3

Nạp vào trong bình phản ứng parr thể tích 120ml bằng metyl 3-(4-(benzyloxy)-3-(((di-tert-butoxyphosphoryl)oxy)metoxy)phenyl)-2-(((benzyloxy)carbonyl)amino)acrylat, hợp chất 3, (7,34g, 9,07mmol) và 1,2-bis[(2*S*,5*S*)-2,5-diethylphospholano]benzen(1,5-xyclooctadien)rodi(I) tetraflororat (0,060g, 0,091mmol) và tetrahydrofuran (59,5mL). Hỗn hợp được làm sạch bằng H_2 và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 35°C dưới áp suất 100 psig của H_2 trong thời gian 20 giờ. Sau thời gian 20 giờ, hỗn hợp phản ứng được cô và tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel sử dụng gradient bằng etyl axetat-hexan để thu được 5,44g hợp chất 4 (độ tinh khiết 76%, hiệu suất 69%, 98% ee). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,80 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,48 – 7,25 (m, 10H), 7,04 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,89 (dd, J = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 5,55 (dd, J = 11,6, 1,6 Hz, 2H), 5,08 (s, 2H), 4,99 (d, J = 2,7 Hz, 2H), 4,22 (ddd, J = 9,8, 7,9, 5,2 Hz, 1H),), 3,62 (s, 3H), 3,03 – 2,67 (m, 2H), 1,37 (d, J = 1,2 Hz, 18H).

Bước 4

Nạp vào bình phản ứng parr thể tích 50mL bằng Pd/C 5% (JM #9) (0,418g, 2,311mmol). (S)-metyl 3-(4-(benzyloxy)-3-(((di-tert-butoxyphosphoryl)oxy)metoxy)phenyl)-2-(((benzyloxy)carbonyl)amino)propanoat, hợp chất 4, (2,0g, 2,311mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (15,2mL). Dung dịch này được nạp vào trong bình phản ứng và làm sạch bằng argon, tiếp theo bằng H₂. Hỗn hợp phản ứng được khuấy dưới áp suất 50 psig của H₂ ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Sau thời gian 1 giờ, chất xúc tác được lọc và rửa bằng THF. Dung dịch được cô và tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel sử dụng etyl axetat-metanol để thu được 1,04g hợp chất 4, (độ tinh khiết 95%, hiệu suất 98%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,13 (s, 1H), 6,88 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 6,74 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,71 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 5,50 (d, *J* = 11,4 Hz, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,49 (t, *J* = 6,6 Hz, 1H), 2,81 – 2,58 (m, 2H), 1,70 (s, 2H), 1,39 (d, *J* = 0,6 Hz, 18H).

Bước 5

(S)-metyl 2-amino-3-(3-(((di-tert-butoxyphosphoryl)oxy)metoxy)-4-hydroxyphenyl)propanoat, hợp chất 5, (1,04g, 2,34mmol) trong 10mL DCM ở nhiệt độ 5°C được bổ sung 876uL (5,0 đương lượng) axit trifloaxetic từng giọt. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 25°C cho tới khi hoàn thành. Sau thời gian 60 phút, nguyên liệu khởi đầu được tiêu thụ và sản phẩm tạo thành lớp DCM. Sản phẩm, hợp chất 6, được chiết từ lớp DCM với 3mL nước. Sau đó, lớp nước được dùng như vậy trong bước tiếp theo. LC/MS [M+1]=322,1

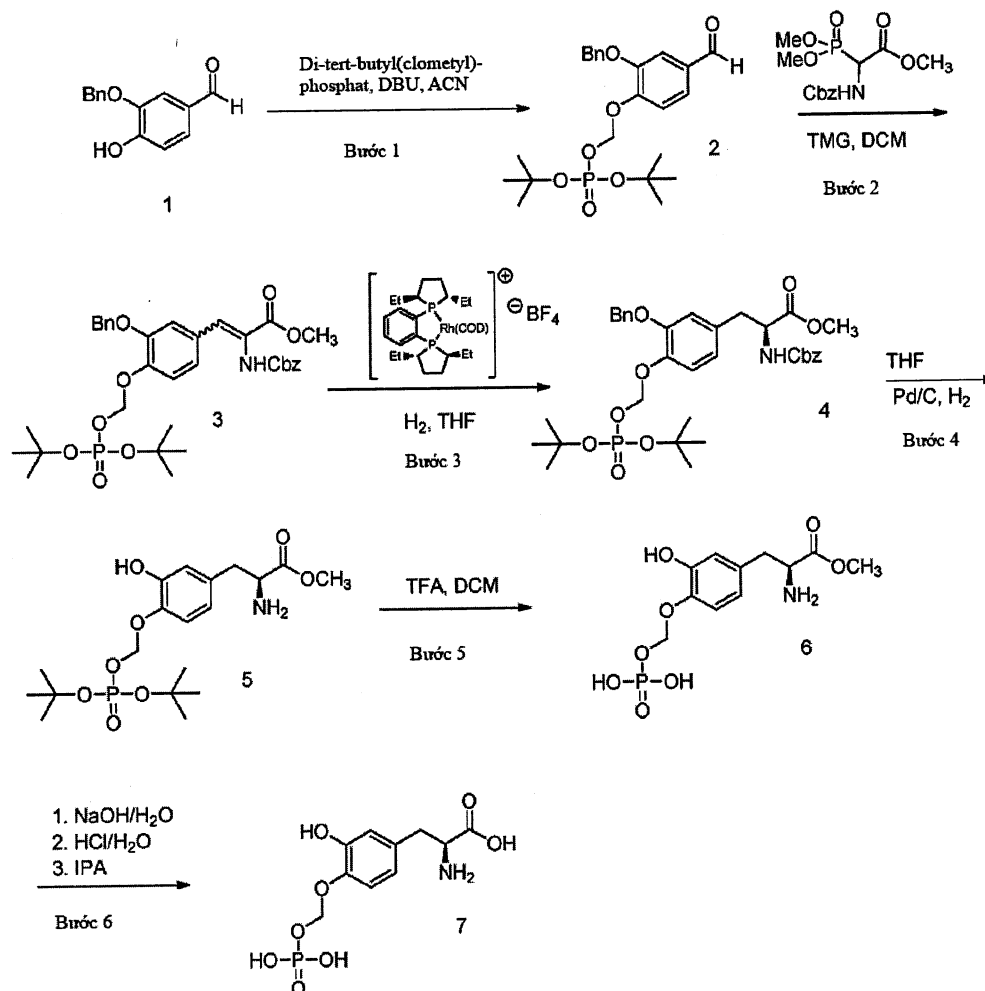
Bước 6

(S)-metyl 2-amino-3-(4-hydroxy-3-((phosphonooxy)metoxy)phenyl)propanoat, hợp chất 6, (752mg, 2,341mmol) trong 4mL nước ở nhiệt độ 5°C được bổ sung 2,62mL NaOH 6N từng giọt trong thời gian 5 phút tới độ pH = 12,5. Hỗn hợp rxn được khuấy ở nhiệt độ 25°C cho tới khi hoàn thành. Sau thời gian 60 phút, hỗn hợp phản ứng được axit hóa bằng HCL 6N tới độ pH = 1,9. Bổ sung IPA vào dung dịch này cho tới khi sản phẩm kết tủa trong khi duy trì độ pH = 1,9. Sản phẩm, hợp chất 7, được lọc và rửa bằng IPA để thu được 630mg, với độ tinh khiết 90%. ¹H NMR (400 MHz, Đoteri Oxit) δ 7,17 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 6,99 – 6,96 (m, 1H), 6,94 (dd, *J* = 8,3, 1,8 Hz, 1H), 5,57 (d, *J* = 12,6 Hz, 2H), 4,16 (dd, *J* = 7,9, 5,1 Hz, 1H), 3,33 – 3,05 (m, 2H).

Ví dụ 9: Tổng hợp L-Dopa 4'-Phonoxymetyl Este

L-dopa 4'-phonoxymetyl este được điều chế như được thể hiện trong sơ đồ 9 dưới đây:

Sơ đồ 9



Cụ thể, L-dopa 4'-phonoxymetyl este được điều chế như mô tả trong các bước từ 1 đến 6 dưới đây.

Bước 1

Bổ sung di-tert-butyl(4-chloromethyl)phosphat (12,53g, 46,0mmol) ở nhiệt độ 25°C vào dung dịch chứa 3-(benzyloxy)-4-hydroxybenzaldehyt, hợp chất 1, (10,0g, 43,8mmol) trong axetonitril (133mL). Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh xuống nhiệt độ 4°C và DBU (7,67g, 50,4mmol) được bổ sung vào đó. Sau khi bổ sung, hỗn hợp phản ứng được

làm ấm lên nhiệt độ trong phòng (~20-25°C) và sau đó, gia nhiệt tới nhiệt độ 50°C trong thời gian 22 giờ. Sau thời gian 22 giờ, hỗn hợp phản ứng được làm mát xuống nhiệt độ trong phòng và được làm dừng bằng nước (400mL) và chiết bằng MTBE (3x 100mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa (150mL), nước (150mL), dung dịch natri clorua bão hòa (150mL), và cô để thu được hợp chất 2 (20,0g, độ tinh khiết 70%, hiệu suất 73%). Sản phẩm thô được chuyển sang cột silicagel sử dụng gradient bằng etyl axetat-hexan để thu được 8,77g hợp chất 2 (độ tinh khiết 91%, hiệu suất 41%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,87 (s, 1H), 7,59 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H), 7,49 – 7,45 (m, 2H), 7,43 – 7,31 (m, 4H), 5,72 (d, *J* = 12,7 Hz, 2H), 5,20 (s, 2H), 1,37 (d, *J* = 0,6 Hz, 18H).

Bước 2

Bổ sung 1,1,3,3-tetramethylguanidin (2,09g, 18,16mmol) vào dung dịch chứa (+/-)-benzyloxycarbonyl- α -phosphonoglyxin trimetyleste (5,51g, 16,64mmol) và (2-(benzyloxy)-4-formylphenoxy)metyl di-*tert*-butyl phosphat, hợp chất 2, (7,49g, 15,13mmol) trong 75mL DCM ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Ngày tiếp theo, hỗn hợp phản ứng được rửa bằng 3x 35mL nước và được cô để thu được 13,11g sản phẩm thô. Sau đó, sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel sử dụng gradient bằng etyl axetat-hexan để thu được 8,37g hợp chất 3 (độ tinh khiết 85%, hiệu suất 72%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,54 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,50 – 7,21 (m, 13H), 7,16 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 5,63 (d, *J* = 12,1 Hz, 2H), 5,09 (d, *J* = 19,1 Hz, 4H), 3,71 (s, 3H), 1,37 (d, *J* = 0,5 Hz, 18H).

Bước 3

Nạp vào trong bình phản ứng parr thể tích 120ml bằng metyl 3-(3-(benzyloxy)-4-(((di-*tert*-butoxyphosphoryl)oxy)methoxy)phenyl)-2-(((benzyloxy)carbonyl)amino)acrylat (8,37g, 10,85mmol) và 1,2-bis[(2*S*,5*S*)-2,5-diethylphospholano]benzen(1,5-xyclooctadien)rodi(I) tetrafloroborat (0,072g, 0,109mmol) và tetrahydrofuran (70,5mL). Hỗn hợp được làm sạch bằng H₂ và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 35°C dưới áp suất 100 psig của H₂ trong thời gian 20 giờ. Sau thời gian 20 giờ, hỗn hợp phản ứng được cô và tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel sử dụng gradient bằng etyl axetat-hexan để thu được 6,34g hợp chất 4 (độ

tinh khiết 78%, hiệu suất 69%, 97% ee). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,80 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,54 – 7,22 (m, 10H), 7,12 – 6,97 (m, 2H), 6,80 (dd, J = 8,2, 2,0 Hz, 1H), 5,54 (d, J = 11,3 Hz, 2H), 5,13 – 4,90 (m, 4H), 4,25 (ddd, J = 10,1, 8,1, 5,0 Hz, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,04 – 2,73 (m, 2H), 1,35 (d, J = 0,5 Hz, 18H).

Bước 4

Nạp vào trong bình phản ứng parr thể tích 50mL bằng Pd/C 5% (JM #9) (0,429g, 2,372mmol). (S)-metyl 3-(3-(benzyloxy)-4-(((di-tert-butoxyphosphoryl)oxy)metoxy)phenyl)-2-(((benzyloxy)carbonyl)amino)propanoat, hợp chất 4, (2,0g, 2,372mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (THF) (15,6mL). Dung dịch này được nạp vào trong bình phản ứng và làm sạch bằng argon, tiếp theo bằng H_2 . Hỗn hợp phản ứng được khuấy dưới áp suất 50 psig của H_2 ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Sau thời gian 1 giờ, chất xúc tác được lọc và rửa bằng THF. Dung dịch được cô và tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel sử dụng etyl axetat-metanol để thu được 1,08g hợp chất 4, (độ tinh khiết 94%, hiệu suất 99%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,20 (s, 1H), 6,95 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,54 (dd, J = 8,2, 2,1 Hz, 1H), 5,49 (d, J = 11,3 Hz, 2H), 3,57 (s, 3H), 3,50 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 2,79 – 2,59 (m, 2H), 1,72 (2, 2H), 1,38 (d, J = 0,5 Hz, 18H).

Bước 5

(S)-metyl 2-amino-3-(4-(((di-tert-butoxyphosphoryl)oxy)metoxy)-3-hydroxyphenyl)propanoat, hợp chất 5, (1,08g, 2,34mmol) trong 11mL DCM ở nhiệt độ 5°C được bổ sung 901uL (5,0 đương lượng) axit trifloaxetic từng giọt. Hỗn hợp rxn được khuấy ở nhiệt độ 25°C cho tới khi hoàn thành. Sau thời gian 60 phút, nguyên liệu khởi đầu được tiêu thụ và sản phẩm tạo thành lớp DCM. Sản phẩm, hợp chất 6, được chiết từ lớp DCM với 3mL nước. Sau đó, lớp nước được dùng như vậy trong bước tiếp theo. LC/MS $[M+1]=322,1$

Bước 6

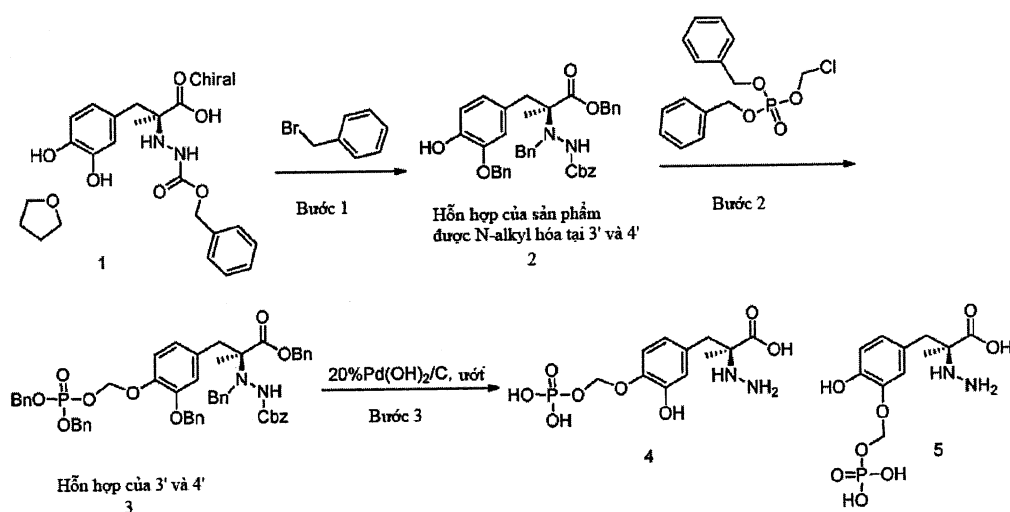
(S)-metyl 2-amino-3-(3-hydroxy-4-((phosphonooxy)metoxy)phenyl)propanoat, hợp chất 6, (752mg, 2,341mmol) trong 3mL nước ở nhiệt độ 5°C được bổ sung NaOH 6N từng giọt trong thời gian 5 phút tới độ pH = 12,5. Hỗn hợp rxn được khuấy ở nhiệt độ 25°C cho tới khi hoàn thành. Sau thời gian 60 phút, hỗn hợp phản ứng được axit hóa bằng HCL 6N tới độ pH = 1,9. Bổ sung IPA vào dung dịch này cho tới khi sản phẩm kết

tủa trong khi duy trì độ pH = 1,9. Sản phẩm, hợp chất 7, được lọc và rửa bằng IPA để thu được 850mg, với độ tinh khiết 88%. ^1H NMR (400 MHz, Đoteri Oxit) δ 7,09 (dd, J = 8,2, 0,7 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,73 (dt, J = 8,3, 1,3 Hz, 1H), 5,43 (dd, J = 12,6, 0,7 Hz, 2H), 4,08 – 3,97 (m, 1H), 3,21 – 2,89 (m, 2H).

Ví dụ 10: Tổng hợp Carbidopa 3'-Phonoxymetyl este và Carbidopa 4'-Phonoxymetyl Este

Carbidopa 3'-phonoxymetyl este và Carbidopa 4'-phonoxymetyl este được điều chế như được thể hiện trong sơ đồ 10 dưới đây:

Sơ đồ 10



Cụ thể, Carbidopa 3'-phonoxymetyl este và Carbidopa 4'-phonoxymetyl este được điều chế như mô tả trong các bước từ 1 đến 3 dưới đây.

Bước 1: Điều chế (S)-benzyl 2-benzyl-2-(1-(benzyloxy)-3-(3-(benzyloxy)-4-hydroxyphenyl)-2-metyl-1-oxopropan-2-yl)hydrazinacboxylat (hỗn hợp của 3' và 4')
Hợp chất 2

Bổ sung hợp chất axit (S)-2-(2-((benzyloxy)cacbonyl)hydrazinyl)-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-2-metylpropanoic cùng với tetrahydrofuran (tỷ lệ 1:1), hợp chất 1, (10g, 84% trọng lượng, 19,42mmol) và 100mL DMF vào trong bình thót cổ đáy tròn thể tích 500mL. Xesi cacbonat (11,39g, 35mmol) được bổ sung vào đó và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 15 phút. Hỗn hợp được làm lạnh trong chậu nước đá. Benzyl bromua (7,38mL, 62,2mmol) được bổ sung theo từng phần vào

đó. Hỗn hợp được khuấy trong chậu nước đá qua đêm. Huyền phù đặc được lọc, và bánh lọc được rửa bằng metyl t-butyl ete. Phần dịch lọc được trộn kết hợp với nước, và các lớp được tách riêng. Lớp nước được chiết bằng metyl t-butyl ete. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat khan và cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh sử dụng cột silic oxit 220g (0-30% etyl axetat trong heptan) để thu được hợp chất 2 là dầu đặc không màu (1,20g, 9,8%).

MS (ESI+) 631,1

Bước 2. Điều chế (S)-benzyl 2-benzyl-2-(1-(benzyloxy)-3-(3-(benzyloxy)-4-(((bis(benzyloxy)phosphoryl)oxy)methoxy)phenyl)-2-methyl-1-oxopropan-2-yl)hydrazinacboxylat (hỗn hợp của 3' và 4') (Hợp chất 3)

Bổ sung dibenzyl (clometyl) phosphat (1,632g, 4,99mmol), (S)-benzyl 2-benzyl-2-(1-(benzyloxy)-3-(3-(benzyloxy)-4-hydroxyphenyl)-2-methyl-1-oxopropan-2-yl)hydrazinacboxylat, hợp chất 2, (2,1g, 3,33mmol) và 25mL axetonitril vào trong bình thót cổ đáy tròn thể tích 100mL. Hỗn hợp được làm lạnh trong chậu nước đá. Bổ sung 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (0,745mL, 4,99mmol) vào đó và hỗn hợp được khuấy trong chậu nước đá trong thời gian 30 phút, sau đó ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat hai lần. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước và nước muối, làm khô trên natri sulfat khan và cô. Sản phẩm thô được tinh chế trước tiên bằng phương pháp sắc ký nhanh sử dụng cột silic oxit 120g (0-50% etyl axetat trong heptan), tiếp theo bằng phương pháp RP-HPLC (60-100% axetonitril trong TFA 0,1%/nước trên cột Phenomex C18 5u) để thu được hợp chất 3 là dầu không màu (247mg, 8%).

LC/MS (APCI+) m/z= 921,2(M+H)

Bước 3. Điều chế axit (S)-2-hydrazinyl-3-(3-hydroxy-4-((phosphonooxy)methoxy)phenyl)-2-methylpropanoic (Hợp chất 4) và axit (S)-2-hydrazinyl-3-(4-hydroxy-3-((phosphonooxy)methoxy)phenyl)-2-methylpropanoic (Hợp chất 5)

(S)-benzyl 2-benzyl-2-(1-(benzyloxy)-3-(3-(benzyloxy)-4-(((bis(benzyloxy)phosphoryl)oxy)methoxy)phenyl)-2-methyl-1-oxopropan-2-yl)hydrazinacboxylat, hợp chất 3, (240mg, 0,261mmol), 10mL tetrahydrofuran và 5mL nước được bổ sung vào Pd(OH)₂/C 20%, ẩm (50mg, 0,036mmol) trong một bình áp lực thể tích 50ml. Hỗn hợp được khuấy trong thời gian 1 giờ tại áp suất 50 psi và ở nhiệt độ

trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được lọc. Phần dịch lọc được trộn kết hợp với nước, được chiết bằng metyl t-butyl ete hai lần. Pha nước được làm khô bằng thiết bị làm đông khô. Phần cô được tinh chế bằng phương pháp RP-HPLC (0-10% axit formic 0,1%/axetonitril trong axit formic 0,1%/nước trên cột Kromacil Phenyl 3,0cm IDx25cm, 5u). Hai chất đồng phân được tách riêng. Các phân tập hợp lần lượt được kết hợp và làm khô bằng thiết bị làm đông khô để thu được hợp chất 4 và hợp chất 5, mỗi hợp chất này là chất rắn xốp màu trắng.

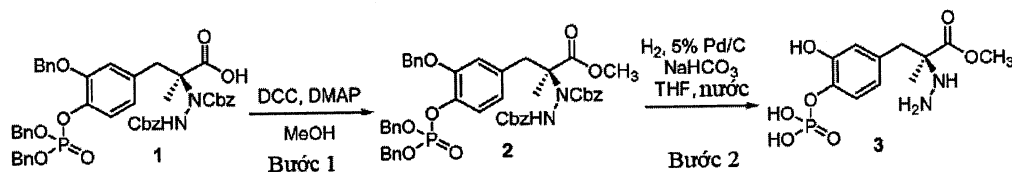
Hợp chất 4 (16,5mg, 16,1%): ^1H NMR (501 MHz, DMSO- d_6) δ 6,94 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,62 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 6,54 (dd, $J = 8,1, 2,1$ Hz, 1H), 5,28 (d, $J = 14,6$ Hz, 2H), 2,86 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H), 2,78 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H), 1,26 (s, 3H). MS (ESI+) 337,0

Hợp chất 5 (30,9mg, 30,2%): ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,00 (s, 1H), 6,68 (m, 2H), 5,32 (m, 2H), 2,91 – 2,77 (m, 2H), 1,26 (s, 3H). MS (ESI+) 337,0

Ví dụ 11: Tổng hợp Carbidopa 4'-Monophosphat Metyl Este

Carbidopa 4'-monophosphat metyl este được điều chế như được thể hiện trong sơ đồ 11 dưới đây:

Sơ đồ 11



Bước 1

Bình thót cổ đáy tròn thể tích 100mL được nạp bằng axit (S)-3-(3-(benzyloxy)-4-((bis(benzyloxy)phosphoryl)oxy)phenyl)-2-(1,2-bis((benzyloxy)carbonyl)hydrazinyl)-2-methylpropanoic (3,03g, 3,59mmol) (1), DCC (889g, 4,31mmol), 25mL metanol và có bố trí thanh khuấy. Bổ sung 4-(dimethylamino)pyridin (88mg, 0,720mmol) theo một phần vào hỗn hợp đang khuấy này và phản ứng được khuấy trong thời gian 48 giờ nữa. Sau thời gian này, dung môi được loại ra trên thiết bị làm bay hơi kiểu quay để lại phần cặn màu vàng nhạt. Phần cặn còn lại được tạo huyền phù trong axetonitril (40mL) và khuấy ở nhiệt độ 5°C trong thời gian 2 giờ. Sau đó, huyền phù được lọc qua đệm silicagel, rửa giải bằng 400mL axetonitril. Loại bỏ axetonitril trên thiết bị làm bay hơi kiểu quay thu được dầu màu vàng nhạt với hiệu suất 94%, dầu này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo. LC/MS $[\text{M}+\text{H}]$: 859,40.

Bước 2

Bình phản ứng Parr thể tích 150ml được nạp bằng Pd/C 5% (0,794mg, 3,36mmol). Chất xúc tác được tạo huyền phù đặc trong nước (4,83mL) và 5% trọng lượng dung dịch nước natri bicacbonat (5,61mL, 3,36mmol). Bổ sung tetrahydrofuran (29mL), dung dịch chứa (S)-dibenzyl 1-(3-(3-(benzyloxy)-4-((bis(benzyloxy)phosphoryl)oxy)phenyl)-1-metoxo-2-metyl-1-oxopropan-2 yl)hydrazin-1,2-dicacboxylat (2,89g, 3,36mmol) (2) vào huyền phù đặc này. Bình phản ứng được đẩy kín và làm sạch bằng argon (4 x 40 psig), sau đó bằng H₂ (4 x 50 psig). Sau đó, bình phản ứng được tái tạo áp lực tới áp suất 50 psig của H₂ và khuấy ở nhiệt độ môi trường trong thời gian 60 phút. Sau thời gian này, hỗn hợp phản ứng hai pha được lọc qua đất diatomit Celite®, sử dụng nước (2,2mL) để rửa và lọc phần còn lại trong bình phản ứng. Hỗn hợp hai pha được pha loãng bằng MTBE (8mL), khuấy trong thời gian 5 phút, và rót vào phễu tách. Lớp nước được tách riêng và rửa bằng DCM (3 x 30mL). Lớp nước được tập hợp và làm khô trên thiết bị làm đông khô để thu được hợp chất 3 với hiệu suất 68% là chất rắn màu trắng nhạt. ¹H NMR (400 MHz, D₂O): δ 1,46 (s, 3H), 2,92 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 3,05 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 6,65-6,72 (m, 2H), 7,11 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H).

Ví dụ 12: Các nghiên cứu về độ ổn định của tiền dược chất phosphat

Các nghiên cứu về độ ổn định 1 ngày

Các tiền dược chất L-dopa phosphat và tiền dược chất carbidopa phosphat được đánh giá trong một nghiên cứu về độ ổn định. Dung dịch nước chứa các tiền dược chất (80µg/mL) được giảm sát theo dõi trong một khoảng giá trị độ pH tại các điều kiện bảo quản ở môi trường xung quanh suốt một ngày để chứng minh khả năng định liều trong quá trình truyền. Bảng 12-A dưới đây thông báo các kết quả của nghiên cứu này khẳng định rằng, các tiền dược chất có độ ổn định tốt ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian một ngày.

Bảng 12-A: Nghiên cứu về độ ổn định (các tiền dược chất)

Hợp chất	Độ pH	% còn lại Sau thời gian một ngày
L-dopa 3'-phosphat	7,0	> 99%
L-dopa 4'-phosphat	7,0	> 99%
L-dopa 3', 4'-diphosphat	7,0	> 99%
Carbidopa 3'-phosphat	6,5	> 94%
Carbidopa 4'-phosphat	6,8	> 98%
Carbidopa 3', 4'-diphosphat	6,8	> 97%

Ngoài ra, dung dịch kết hợp các diphosphat của mỗi một hợp chất (L-dopa 3', 4'-diphosphat ở mức 35mg/mL và carbidopa 3', 4'-diphosphat ở mức 8,7mg/mL) được giám sát trong thời gian một ngày ở nhiệt độ trong phòng. Mẫu này được làm sạch bằng nitơ để loại bỏ oxy. Bảng 12-B dưới đây thông báo các kết quả của nghiên cứu này khẳng định độ ổn định tốt đối với dung dịch hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng với việc làm sạch bằng nitơ trong thời gian một ngày.

Bảng 12-B: Nghiên cứu về độ ổn định (Hỗn hợp diphosphat)

Hợp chất	Độ pH	% còn lại Sau thời gian một ngày
L-dopa 3', 4'-diphosphat	6,2	> 99%
Carbidopa 3', 4'-diphosphat		> 99%

Các nghiên cứu về độ ổn định 7 ngày

Ngoài ra, dung dịch hỗn hợp L-dopa 4'-monophosphat ở mức 200mg/mL và carbidopa 4'-monophosphat ở mức 50mg/mL được giám sát trong thời gian 7 ngày ở nhiệt độ trong phòng. Các mẫu này được điều chế cần và không cần làm sạch bằng nitơ để loại bỏ oxy. Bảng 12-C dưới đây thông báo các kết quả của nghiên cứu này khẳng định độ ổn định tốt đối với dung dịch kết hợp ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 7 ngày.

Bảng 12-C: Các nghiên cứu về độ ổn định (Hỗn hợp 4' Monophosphat)

Hợp chất	Độ pH	Làm sạch hoặc không được làm sạch	% còn lại Sau thời gian 7 ngày
L-dopa 4'-monophosphat	7,4	Làm sạch bằng nito	> 99%
Carbidopa 4'-monophosphat			> 99%
L-dopa 4'-monophosphat		Không được làm sạch	> 99%
Carbidopa 4'-monophosphat			> 97%

Ví dụ 13: Các nghiên cứu về độ hòa tan của tiền dược chất phosphat

Các tiền dược chất L-dopa phosphat và tiền dược chất carbidopa phosphat được đánh giá trong nghiên cứu về độ hòa tan. Các giá trị về độ hòa tan của các tiền dược chất phosphat trong nước trong các điều kiện môi trường được xác định bằng các đánh giá bằng mắt thường. Bảng 13-A thông báo các kết quả của nghiên cứu, bao gồm cả các giá trị đo được của L-dopa và carbidopa.

Bảng 13-A: Nghiên cứu về độ hòa tan

Hợp chất	Độ pH	Dạng trạng thái rắn	Độ hòa tan (mg/mL)
L-dopa	4 – 7	Tinh thể	< 6
L-dopa 3'-phosphat	7,0	Tinh thể	> 161
L-dopa 4'-phosphat	7,4	Tinh thể	> 400
L-dopa 3', 4'-diphosphat	5,5	Vô định hình	> 330
Carbidopa	4 – 7	Tinh thể monohydrat	< 4
Carbidopa 3'-phosphat	7,1	Vô định hình	> 96
Carbidopa 4'-phosphat	7,4	Vô định hình	> 200
Carbidopa 3', 4'-diphosphat	5,5	Vô định hình	> 247

Fig. 1 chứng minh độ hòa tan tăng lên của L-dopa 4'-monophosphat và carbidopa 4'-monophosphat so với L-dopa và carbidopa.

Ví dụ 14: Các nghiên cứu về sự giải phóng hydrazin

Các dung dịch kết hợp L-dopa 4'-monophosphat ở mức 50mg/mL và carbidopa 4'-monophosphat ở mức 12,5mg/mL được giám sát theo dõi về sự giải phóng hydrazin

trong thời gian 7 ngày. Các dung dịch này được điều chế ở độ nằm trong khoảng từ pH 5 đến pH 8, được làm sạch bằng nitơ để loại bỏ oxy và được duy trì ở nhiệt độ trong phòng. Đã phát hiện ra rằng, có sự giảm nhiều về sự giải phóng hydrazin ở độ pH khoảng 7,4, như được thể hiện ở hình vẽ trên Fig.2. Lượng hydrazin giải phóng từ Duopa® cũng được xác định dùng cho các mục đích so sánh. Như được thể hiện ở Fig. 3, tỷ lệ 4:1 của dung dịch L-dopa 4'-monophosphat và carbidopa 4'-monophosphat ở độ pH khoảng 7,4 bất ngờ có sự giải phóng hydrazin thấp hơn nhiều so với Duopa®.

Ví dụ 15: Các nghiên cứu về chuyển hóa sinh học *in vitro*

Sự chuyển hóa sinh học *in vitro* của các tiền dược chất L-dopa phosphat thành L-dopa và các tiền dược chất carbidopa phosphat thành carbidopa được đánh giá trong một số nghiên cứu. Một cách tóm tắt, các tiền dược chất L-dopa và carbidopa phosphat (2,5 μ g/mL) được ủ với dung dịch đồng nhất mô hoặc các phần từ chuột, lợn con, hoặc người, bao gồm máu, dung dịch đồng nhất của da (3mg/mL), các tiểu thể gan (1mg/mL), phần gan S9 (1mg/mL), phần thận S9 (1mg/mL), và phần ruột S9 (1mg/mL). Hỗn hợp phản ứng được ủ ở nhiệt độ 37°C trong 5 đến 6 thời điểm trong vòng từ 1 đến 2 giờ. Tại cuối mỗi một thời điểm, hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng 2 đến 3 thể tích của axit tricloaxetic 5% trong nước. Sau khi làm dừng, các hỗn hợp được ly tâm ở tốc độ 3000 vòng/phút trong thời gian 20 phút và các phần nổi trên bề mặt được phân tích bằng phương pháp LC-MS để định lượng tiền dược chất, L-dopa hoặc carbidopa. Sự chuyển hóa sinh học *in vitro* được đánh giá bằng cách giám sát cả sự phân hủy theo thời gian của tiền dược chất và sự hình thành L-dopa hoặc carbidopa tương ứng.

Bảng 15-A dưới đây thông báo các kết quả của nghiên cứu về máu. Trong máu, toàn bộ 4 tiền dược chất mono-phosphat nhanh chóng được khử phosphoryl hóa ở chuột, lợn con và người, với sự hình thành phụ thuộc thời gian tương ứng của L-dopa hoặc carbidopa. Nói chung, thời gian $t_{1/2}$ ngắn nhất ở lợn con, tiếp theo là chuột và sau đó, là người. Các tiền dược chất diphosphat của carbidopa và L-dopa cũng được khử phosphoryl hóa nhanh chóng trong máu chuột với $t_{1/2}$ lần lượt là 53 phút và 6 phút, với sự hình thành L-dopa hoặc carbidopa tương ứng. Quá trình khử phosphoryl hóa của tiền dược chất diphosphat của L-dopa chậm hơn trong máu người và lợn con với $t_{1/2}$ lần lượt là 138 phút và 125 phút. Sự hình thành phụ thuộc thời gian tương ứng của L-dopa được quan sát thấy trong cả hai mẫu ủ máu lợn con và máu người. Tuy nhiên, tiền dược chất

diphosphat của carbidopa không được khử phosphoryl hóa trong máu lợn con và máu người. Không có sự hình thành carbidopa nào được quan sát thấy trong các mẫu máu ứ.

Bảng 15-A: Nghiên cứu về chuyển hóa sinh học in vitro (Máu)

Tiền dược chất	Loài	T _{1/2} (tối thiểu)	Sự hình thành L-Dopa hoặc Carbidopa
Tiền dược chất 3'-monophosphat của L-dopa	Người	28	Có
	Chuột	20,6	Có
	Lợn con	8,8	Có
Tiền dược chất 4'-monophosphat của L-dopa	Người	30,9	Có
	Chuột	15	Có
	Lợn con	8,8	Có
Tiền dược chất 3',4'-diphosphat của L-dopa	Người	138	Có
	Chuột	6	Có
	Lợn con	125	Có
Tiền dược chất 3'-monophosphat của carbidopa	Người	58	Có
	Chuột	20,5	Có
	Lợn con	8,9	Có
Tiền dược chất 4'-monophosphat của carbidopa	Người	64,7	Có
	Chuột	14,9	Có
	Lợn con	8,8	Có
Tiền dược chất 3',4'-diphosphat của carbidopa	Người	ổn định	Không
	Chuột	53	Có
	Lợn con	ổn định	Không

Bảng 15-B dưới đây thông báo các kết quả của nghiên cứu về các dung dịch đồng nhất của da. Trong các dung dịch đồng nhất của da, bốn tiền dược chất mono-phosphat được khử phosphoryl hóa từ từ với t_{1/2} nằm trong khoảng từ 114 phút đến 992 phút, với sự hình thành L-dopa hoặc carbidopa tương ứng. Hai tiền dược chất diphosphat ổn định trong các dung dịch đồng nhất của da chuột, lợn con và người. Không quan sát thấy sự hình thành L-dopa hoặc carbidopa trong các mẫu ứ.

Bảng 15-B: Nghiên cứu về chuyển hóa sinh học in vitro (các dịch đồng nhất của da)

Tiền dược chất	Loài	T _{1/2} (phút)	Sự hình thành L-Dopa hoặc Carbidopa
tiền dược chất 3'-monophosphat của L-dopa	Người	673	Có
	Chuột	737	Có
	Lợn con	885	Có
tiền dược chất 4'-monophosphat của L-dopa	Người	592	Có
	Chuột	992	Có
	Lợn con	424	Có
tiền dược chất 3',4'-disphosphat của L-dopa	Người	ổn định	Không
	Chuột	ổn định	Không
	Lợn con	ổn định	Không
tiền dược chất 3'-monophosphat của carbidopa	Người	602	Có
	Chuột	724	Có
	Lợn con	413	Có
tiền dược chất 4'-monophosphat của carbidopa	Người	138	Có
	Chuột	271	Có
	Lợn con	114	Có
tiền dược chất 3',4'-diphosphat của carbidopa	Người	ổn định	Không
	Chuột	ổn định	Không
	Lợn con	ổn định	Không

Trong các tiểu thể gan người, bốn tiền dược chất (các tiền dược chất 3'-phosphat và diphosphat của L-dopa, và các tiền dược chất 4'-phosphat và diphosphat của carbidopa) là ổn định không quan sát thấy hình thành L-dopa hoặc carbidopa.

Trong các phần gan S9 của chuột, lợn con và người, bốn tiền dược chất (các tiền dược chất 4'-phosphat và diphosphat của L-dopa, và 4'-phosphat và các tiền dược chất diphosphat của carbidopa) là ổn định không quan sát thấy sự hình thành L-dopa hoặc carbidopa.

Trong các phần thận S9 của chuột và người, bốn tiền dược chất (các tiền dược chất 4'-phosphat và diphosphat của L-dopa, và các tiền dược chất 4'-phosphat và

diphosphat của carbidopa) là ổn định không quan sát thấy sự hình thành L-dopa hoặc carbidopa.

Bảng 15-C dưới đây thông báo các kết quả của nghiên cứu về các phần ruột S9. Trong các phần ruột S9 của chuột và người, bốn tiền dược chất (các tiền dược chất 4'-phosphat và diphosphat của L-dopa, và các tiền dược chất 4'-phosphat và diphosphat của carbidopa) nhanh chóng được khử phosphoryl hóa. Thời gian $t_{1/2}$ ở ruột S9 người có vẻ ngắn hơn ở ruột S9 chuột. Sự hình thành phụ thuộc thời gian tương ứng của L-dopa hoặc carbidopa được quan sát thấy trong các mẫu ủ của các tiền dược chất có các phần ruột S9 chuột hoặc người. Các kết quả cho thấy, các hoạt tính men phosphatase mạnh ở ruột của chuột và người.

Bảng 15-C: Nghiên cứu chuyển hóa sinh học in vitro (Các phần ruột S9)

Tiền dược chất	Loài	$T_{1/2}$ (phút)	Sự hình thành L-Dopa hoặc Carbidopa
tiền dược chất 4'-monophosphat của L-dopa	Người	34,3	Có
	Chuột	158	Có
tiền dược chất 3',4'-disphosphat của L-dopa	Người	92	Có
	Chuột	54,2	Có
tiền dược chất 4'-monophosphat của carbidopa	Người	24,1	Có
	Chuột	73,6	Có
tiền dược chất 3',4'-diphosphat của carbidopa	Người	31,5	Có
	Chuột	79	Có

Ví dụ 16: Các nghiên cứu dược động học ở chuột

Sự chuyển hóa *in vivo* của các tiền dược chất L-dopa phosphat thành L-dopa và các tiền dược chất carbidopa phosphat thành carbidopa được đánh giá trong một nghiên cứu dược động học trên chuột trong đó, tiền dược chất được dùng theo đường trong tĩnh mạch hoặc dưới da cho chuột. Để so sánh, một nghiên cứu dược động học trên chuột bằng L-dopa và carbidopa được tiến hành để giúp đánh giá về sự chuyển hóa *in vivo* của các tiền dược chất. Thiết kế nghiên cứu và các giá trị tiếp xúc đo được của L-dopa và carbidopa được tóm tắt lần lượt trong các bảng 16-A và 16-B. Một cách vắn tắt, các nhóm gồm ba chuột đực Sprague-Dawley được tiếp nhận (1) L-dopa và carbidopa trong dung dịch nước, hoặc (2) từng loại tiền dược chất trong dung dịch nước dùng theo đường

trong tĩnh mạch hoặc dưới da. Các mẫu máu được tập hợp tại nhiều thời điểm trong thời gian 24 giờ vào trong một ống gom chứa NaAsO₄, EDTA, và axit ascorbic. Huyết tương được tách riêng ra khỏi máu và cho kết tủa protein bằng 2 đến 3 thể tích của axit tricloaxetic 5% trong nước, tiếp theo bằng cách ly tâm. Các phần nổi trên bề mặt được cho tiến hành phân tích LC-MS để định lượng tiền dược chất, L-dopa hoặc carbidopa.

Bảng 16-A: Các giá trị tiếp xúc in vitro ở chuột (L-Dopa)

Hợp chất định liều	Đường định liều	Liều lượng (mg/kg)	L-dopa AUC _{0-8 giờ} (ng.giờ/mL)	% chuyển hóa ước tính (dựa vào AUC của L-dopa)
tiền dược chất 3'-monophosphat của L-dopa	SC	7,05	645	96
	IV	7,05	768	66
tiền dược chất 4'-monophosphat của L-dopa	SC	7,05	1280	>100
	IV	7,05	1540	>100
tiền dược chất 3',4'-diphosphat của L-dopa	SC	8,5	1480	>100
	IV	8,5	1700	>100
L-dopa	SC	5	669	-
	IV	5	1170	-

Bảng 16-B: Các giá trị tiếp xúc *in vitro* ở chuột (Carbidopa)

Hợp chất định liều	Đường định liều	Liều lượng (mg/kg)	L-dopa AUC _{0-8 giờ} (ng.giờ/mL)	% chuyển hóa ước tính (dựa vào AUC của L-dopa)
tiền dược chất 3'-monophosphat của carbidopa	SC	1,7	605	88
	IV	1,7	861	100
tiền dược chất 4'-monophosphat của L-carbidopa	SC	1,7	863	>100
	IV	1,7	757	88
tiền dược chất 3',4'-diphosphat của carbidopa	SC	2,1	615	90
	IV	2,1	808	94
Carbidopa	SC	1,25	685	-
	IV	1,25	860	-

Bằng cách so sánh các giá trị tiếp xúc *in vivo* của L-dopa hoặc carbidopa thu được từ việc sử dụng các tiền dược chất cho các đối tượng đạt được từ việc sử dụng L-dopa hoặc carbidopa riêng biệt, những sự chuyển hóa *in vivo* của các tiền dược chất thành L-dopa hoặc carbidopa tương ứng được lượng tính lớn hơn 66%.

Ví dụ 17: Nghiên cứu tỷ lệ L-Dopa Diphosphat/Carbidopa Diphosphat

Sự tác động của các tỷ lệ liều lượng khác nhau giữa carbidopa diphosphat trên L-dopa diphosphat lên các mức trạng thái ổn định của L-dopa được đánh giá trong một nghiên cứu dược động học ở chuột. Trong nghiên cứu, chuột tiếp nhận liều truyền theo đường dưới da 16 giờ hỗn hợp của L-dopa diphosphat (liều cố định) và carbidopa diphosphat (các liều khác nhau) cùng nhau trong một dung dịch nước. Theo cách tóm tắt, các nhóm gồm ba chuột đực Sprague-Dawley được tiếp nhận hỗn hợp của L-dopa diphosphat và carbidopa diphosphat với các tỷ lệ liều lượng khác nhau. Bảng 17-A đưa ra tóm tắt về thiết kế nghiên cứu. Chuột đầu tiên được dùng theo đường dưới da các liều tiêm nhanh lượng lớn (bolus) trong thời gian một phút ở mức thể tích liều là 1mL/kg. Sau thời gian 1,5 giờ, các liều truyền liên tục được dùng trong 14,5 giờ tiếp theo ở mức thể tích liều lượng 10mL/kg. Các mẫu máu được tập hợp tại 0,25, 0,5, 1, 6, 16 và 20 giờ

sau liều tiêm nhanh lượng lớn. Các mẫu máu được xử lý theo cách tương tự như được mô tả trong ví dụ 16. Tách riêng các phần phân ước của các mẫu máu được tập hợp để xác định hydrazin.

Bảng 17-A: Thiết kế nghiên cứu của nghiên cứu tỷ lệ tiền dược chất ở chuột

Nhóm liều lượng	Liều tiêm nhanh lượng lớn dưới da (mg/Kg) trong thời gian 1 phút		Liều truyền dưới da (mg/kg) trong thời gian 14,5 giờ	
	Tiền dược chất L-Dopa Diphosphat	Tiền dược chất Carbidopa Diphosphat	Tiền dược chất L-Dopa Diphosphat	Tiền dược chất Carbidopa Diphosphat
Chỉ duy nhất LD	15	0	75	0
LD 50:1	15	0,3	75	1,5
LD 15:1	15	1	75	5
LD 7,5:1	15	2	75	10
LD 4:1	15	3,75	75	18,75
LD 1:1	15	15	75	75

Cả hai mức L-dopa và carbidopa đều được duy trì tốt trong thời gian truyền liên tục nằm trong khoảng từ 1 giờ đến 16 giờ ở mỗi một nhóm liều lượng. Fig. 4 đưa ra mô tả sơ lược về mối quan hệ thời gian - nồng độ của các mức L-dopa trong máu sau khi dùng hỗn hợp của các tiền dược chất diphosphat theo các tỷ lệ khác nhau. Fig. 5 đưa ra mô tả sơ lược về mối quan hệ thời gian - nồng độ của các mức carbidopa trong máu sau khi dùng hỗn hợp của các tiền dược chất diphosphat theo các tỷ lệ khác nhau.

Bảng 17-B dưới đây thông báo các mức trạng thái ổn định trong máu đo được của L-dopa ("LD") và carbidopa ("CD"). Fig. 6 biểu thị cùng dữ liệu ở dạng đồ thị. Tỷ lệ của L-dopa diphosphat trên carbidopa phosphat có tác động đáng kể lên mức trạng thái ổn định của L-dopa. Ví dụ, sau khi dùng duy nhất L-dopa diphosphat, nồng độ trung bình trong huyết tương của L-dopa tại thời điểm 6 giờ ($C_{6\text{giờ}}$) là $0,164\mu\text{g/mL}$. Khi hỗn hợp của L-dopa diphosphat và carbidopa diphosphat được dùng với tỷ lệ liều lượng là

50:1, nồng độ trung bình trong huyết tương của L-dopa tại thời điểm 6 giờ ($C_{6\text{giờ}}$) tăng lên $0,55\mu\text{g/mL}$. Khi hỗn hợp của L-dopa diphosphat và carbidopa diphosphat được dùng với tỷ lệ liều lượng là 1:1, nồng độ trung bình trong huyết tương của L-dopa tại thời điểm 6 giờ ($C_{6\text{giờ}}$) tăng thêm lên $1,47\mu\text{g/mL}$. Trong toàn bộ các nhóm, các mức hydrazin đều thấp hơn giới hạn định lượng ($0,5\text{ng/mL}$).

Bảng 17-B: Các mức trạng thái ổn định của L-Dopa và Carbidopa (các tỷ lệ tiền dược chất khác nhau)

Nhóm	Nồng độ LD tại thời điểm 6 giờ ($\mu\text{g/mL}$)	Nồng độ CD tại thời điểm 6 giờ ($\mu\text{g/mL}$)
Duy nhất LD	0,164	0
LD 50:1	0,55	0,006
LD 15:1	0,52	0,03
LD 7,5:1	1	0,103
LD 4:1	0,99	0,175
LD 1:1	1,47	0,734

Ví dụ 18: Các nghiên cứu dược động học L-Dopa 4'-Monophosphat/Carbidopa 4'-Monophosphat ở chuột

Sự tác động của tỷ lệ 4:1 giữa L-dopa 4'-monophosphat trên carbidopa 4'-phosphat lên các mức trạng thái ổn định của L-dopa được đánh giá trong một nghiên cứu dược động học ở chuột.

Truyền dưới da trong 16 giờ

Trong nghiên cứu này, hỗn hợp L-dopa 4'-monophosphat và carbidopa 4'-monophosphat đồng thời trong dung dịch nước theo tỷ lệ liều lượng 4:1 ban đầu được dùng cho chuột thông qua việc tiêm nhanh lượng lớn dưới da (bolus) với liều lượng 60/14mg/kg trong thời gian 1 phút. Sau thời gian 1,5 giờ, hỗn hợp lại được định liều thông qua việc truyền liên tục với liều lượng 300/71mg/kg trong 14,5 giờ tiếp theo. Các mẫu máu được tập hợp tại thời điểm 1, 0,25, 1, 6, 16, và 24 giờ sau khi định liều. Các mẫu máu được xử lý theo cách tương tự như được mô tả trong ví dụ 15. Tách riêng các phân phân ước của các mẫu máu được tập hợp để xác định hydrazin. Fig. 7 đưa ra mô tả sơ lược về mối quan hệ thời gian - nồng độ của các mức L-dopa và L-dopa 4'-monophosphat trong máu sau khi dùng hỗn hợp của các tiền dược chất 4'-monophosphat

theo tỷ lệ 4:1. Như được thể hiện trên Fig. 7, việc truyền dưới da liên tục L-dopa 4'-monophosphat và carbidopa 4'-monophosphat theo tỷ lệ 4:1 đã phân phối các mức L-dopa cao trong hệ thống (ví dụ, $\sim 10\mu\text{g/mL}$), các mức này đáp ứng và/hoặc cao hơn các mức trong huyết tương (ví dụ, $\sim 3\mu\text{g/mL}$) đạt được bằng Duopa®, như được thể hiện trên Fig. 8. Nồng độ trạng thái ổn định $\sim 1\mu\text{g/mL}$ được duy trì trong thời gian truyền đối với carbidopa. Các mức tiếp xúc của L-dopa 4'-monophosphat và carbidopa 4'-monophosphat còn lại là $\sim 22\%$ và $\sim 8\%$ lần lượt của levodopa và carbidopa. Các liều được dung nạp tốt ở chuột, và không phát hiện thấy hydrazin trong các mẫu huyết tương chuột. Fig. 9 đưa ra mô tả sơ lược về mối quan hệ thời gian - nồng độ của các mức carbidopa và carbidopa 4'-monophosphat trong máu sau khi dùng hỗn hợp của các tiền dược chất 4'-monophosphat theo tỷ lệ 4:1.

Truyền dưới da 24 giờ 7 ngày

Trong nghiên cứu này, chuột tiếp nhận truyền dưới da 24 giờ hỗn hợp của L-dopa (LD) 4'-monophosphat và carbidopa (CD) 4'-monophosphat đồng thời trong dung dịch nước theo tỷ lệ liều lượng 4:1 trong thời gian 7 ngày. Bảng 18-A dưới đây thông báo nồng độ trạng thái ổn định đo được của levodopa với các lượng L-dopa 4'-monophosphat và carbidopa 4'-monophosphat khác nhau theo tỷ lệ 4:1.

Bảng 18-A: Các mức nồng độ trạng thái ổn định của L-Dopa

Liều lượng tiền dược chất LD-4'-phosphat/CD-4'-phosphat (mg/kg)	L-Dopa C _{ss} ($\mu\text{g/mL}$)
100/25	$2,18 \pm 0,3$
300/75	$9,36 \pm 1,9$
750/187,5	$35,2 \pm 13,5$

Ví dụ 19: Các nghiên cứu dược động học L-Dopa Diphosphat và Carbidopa Diphosphat ở lợn con

Sự chuyển hóa *in vivo* của carbidopa diphosphat thành carbidopa được đánh giá trong một nghiên cứu dược động học trên lợn con, trong đó tiền dược chất được dùng trong dung dịch nước theo đường dưới da cho nhóm gồm ba lợn con. Để so sánh, một nghiên cứu dược động học bằng carbidopa cũng được tiến hành để giúp đánh giá sự chuyển hóa *in vivo* của các tiền dược chất carbidopa. Bảng 19-A thông báo về các mức

tiếp xúc carbidopa đo được. Sự chuyển hóa *in vivo* lượng tính của carbidopa diphosphat thành carbidopa là xấp xỉ 100%, dựa vào các mức tiếp xúc carbidopa.

Bảng 19-A: Các mức tiếp xúc Carbidopa *in vivo* ở lợn con

Hợp chất định liều	Đường định liều	Liều lượng (mg/kg)	Carbidopa AUC _{0-8 giờ} (ng.giờ/mL)	% chuyển hóa ước tính (dựa vào AUC của Carbidopa)
Tiền dược chất 3',4'-diphosphat của carbidopa	Dưới da	8,5	6870	100
Carbidopa	Dưới da	2	1610	-

Sự tác động của các tỷ lệ liều lượng khác nhau của carbidopa diphosphat trên L-dopa diphosphat lên các mức trạng thái ổn định của L-dopa được đánh giá trong một nghiên cứu dược động học trên lợn con. Trong nghiên cứu, lợn con tiếp nhận truyền theo đường dưới da 16 giờ hỗn hợp của L-dopa diphosphat và carbidopa diphosphat đồng thời trong dung dịch nước theo tỷ lệ liều lượng cụ thể. Giai đoạn rửa được tiếp theo mỗi một tỷ lệ liều lượng. Thiết kế nghiên cứu được tóm tắt trong bảng 19-B dưới đây và tương tự như thiết kế của nghiên cứu trên chuột mô tả trước đó, chỉ khác ở chỗ, không có các liều tiêm nhanh lượng lớn dưới da ban đầu. Các mẫu máu được tập hợp tại các thời điểm 1, 2, 4, 6, 8, 10, 14, 16, và 24 giờ sau khi định liều. Các mẫu máu được xử lý theo cách tương tự như được mô tả trong ví dụ 12. Tách riêng các phần phân ước của các mẫu máu được tập hợp để xác định dopamin.

Bảng 19-B: Thiết kế nghiên cứu của nghiên cứu tỷ lệ tiền dược chất ở lợn con

Nhóm liều lượng	Liều lượng truyền dưới da (mg/kg) trong thời gian 16 giờ	
	Tiền dược chất L-Dopa Diphosphat	Tiền dược chất Carbidopa Diphosphat
Duy nhất LD	45,9	0
LD 15:1	45,9	3,06
LD 7,5:1	45,9	6,12
LD 4:1	45,9	11,5

Fig. 10 đưa ra mô tả sơ lược về mối quan hệ thời gian - nồng độ của các mức L-dopa trong máu sau khi dùng hỗn hợp của các tiền dược chất diphosphat theo các tỷ lệ khác nhau. Không phát hiện thấy dopamin trong các mẫu huyết tương máu ở lợn con. Ví dụ 20: Các nghiên cứu dược động học L-Dopa 4'-Monophosphat/Carbidopa 4'-Monophosphat theo tỷ lệ 15:1 ở lợn con

Sự tác động của tỷ lệ 15:1 giữa L-dopa 4'-monophosphat trên carbidopa 4'-phosphat lên các mức trạng thái ổn định của L-dopa được đánh giá trong một nghiên cứu dược động học ở lợn con.

Trong nghiên cứu này, lợn tiếp nhận truyền theo đường dưới da 16 giờ hỗn hợp của L-dopa 4'-monophosphat và carbidopa 4'-monophosphat đồng thời trong dung dịch nước theo tỷ lệ liều lượng 15:1 không cần liều lượng tiêm nhanh ban đầu. Các liều lượng là 48/3,2mg/kg lần lượt đối với L-dopa 4'-monophosphat và carbidopa 4'-monophosphat. Các mẫu máu được tập hợp tại các thời điểm 1, 3, 6, 8, 10, 14, và 24 giờ sau khi định liều. Các mẫu máu được xử lý theo cách tương tự như được mô tả trong ví dụ 12. Tách riêng các phần phân ước của các mẫu máu được tập hợp để xác định hydrazin. Bảng 20-A đưa ra tóm tắt về các mức tiếp xúc đo được của L-dopa 4'-monophosphat và L-dopa ở lợn con.

Bảng 20-A

	Liên dược chất L-dopa			Levodopa		
Lợn con #	C _{max}	T _{max}	AUC _{0-t}	C _{max}	T _{max}	AUC _{0-t}
1	814	3,0	7110	4320	14	63000
2	681	3,0	6450	6030	10	84300
3	<u>689</u>	<u>6,0</u>	<u>6670</u>	<u>6180</u>	<u>14</u>	<u>85400</u>
Trung bình	728	4,0	6740	5510	13	77600
SEM	43,1	1,0	194	597	1,3	7270

C_{max} [ng/mL]; T_{max} [giờ]; AUC_{0-t} [ng*giờ/mL];

Fig. 11 đưa ra mô tả sơ lược về mối quan hệ thời gian - nồng độ của các mức L-dopa và L-dopa 4'-monophosphat trong máu sau khi dùng hỗn hợp của các tiền dược chất 4'-monophosphat theo tỷ lệ 15:1. Như được thể hiện trên Fig. 11, việc truyền dưới da liên tục L-dopa 4'-monophosphat và carbidopa 4'-phosphat theo tỷ lệ 15:1 phân phối các mức L-dopa cao trong hệ thống (ví dụ, ~5,5µg/mL), các mức này đáp ứng và/hoặc

cao hơn các mức trong huyết tương (ví dụ, $\sim 3\mu\text{g/mL}$) đạt được bằng Duopa[®], như được thể hiện trên Fig. 8. Nồng độ trong huyết tương của levodopa tăng theo thời gian và sát với trạng thái ổn định tại thời điểm ~ 10 giờ sau khi định liều. Nồng độ levodopa trạng thái ổn định trong huyết tương đạt được ở mức $\sim 5,5\mu\text{g/mL}$. Mức tiếp xúc của L-dopa 4'-monophosphat còn lại là $\sim 10\%$ của mức tiếp xúc levodopa. Nồng độ carbidopa trong huyết tương đạt tới trạng thái ổn định tại thời điểm ~ 3 giờ sau khi định liều với nồng độ trạng thái ổn định là $\sim 0,2\mu\text{g/mL}$. Mức tiếp xúc của carbidopa 4'-monophosphat còn lại là $\sim 22\%$ của mức tiếp xúc carbidopa. Các liều được dung nạp tốt ở lợn con, và không phát hiện thấy hydrazin ở các mẫu huyết tương lợn con. Fig. 12 đưa ra mô tả sơ lược về mối quan hệ thời gian - nồng độ của các mức carbidopa và carbidopa 4'-monophosphat trong máu sau khi dùng hỗn hợp của các tiền dược chất 4'-monophosphat theo tỷ lệ 15:1.

Ví dụ 21: Các nghiên cứu dược động học của L-Dopa 4'-Monophosphat và Carbidopa 4'-Monophosphat ở chó

Trong nghiên cứu này, chó tiếp nhận truyền dưới da 24 giờ hỗn hợp của L-dopa (LD) 4'-monophosphat và carbidopa (CD) 4'-monophosphat đồng thời trong dung dịch nước theo tỷ lệ liều lượng 4:1. Bảng 21-A dưới đây thông báo nồng độ trạng thái ổn định đo được của levodopa (L-dopa) với các lượng L-dopa 4'-monophosphat và carbidopa 4'-monophosphat khác nhau theo tỷ lệ 4:1. Không có trường hợp tử vong nào và toàn bộ chó sống sót đến khi kết thúc nghiên cứu. Các thuốc (LD) 4'-monophosphat và carbidopa (CD) 4'-monophosphat được dung nạp tốt. Mục thử nghiệm liên quan đến các dấu hiệu lâm sàng ở mức 400/100mg/kg bao gồm nôn ở cả hai chó, triệu chứng này xuất hiện sớm trong khoảng giữa cách định liều. Các phát hiện về bệnh lý lâm sàng đối với các tiền dược chất 4'-monophosphat Levodopa và Carbidopa bao gồm số lượng bạch cầu trung tính và bạch cầu đơn nhân tăng vừa ở mức 400/100 mg/kg; các triglycerit giảm vừa phải đối với các động vật sử dụng $\geq 200/50\text{mg/kg}$; bilirubin tăng vừa đối với các động vật sử dụng $\geq 200/50\text{mg/kg}$; trọng lượng riêng nước tiểu tăng trong tất cả các liều lượng; phospho trong nước tiểu tăng tối thiểu theo tỷ lệ creatinin và bài tiết riêng phần của phospho ở mức 400/100mg/kg. Kết luận: Việc sử dụng L-dopa (LD) 4'-monophosphat và carbidopa (CD) 4'-monophosphat ở mức liều lượng lên đến 400/100mg/kg không phát hiện thấy tác dụng phụ nào. Liều lượng này dẫn đến nồng độ Levodopa là $18,3\mu\text{g/mL}$ và nồng độ Carbidopa là $2,88\mu\text{g/mL}$.

Bảng 21-A: Các mức nồng độ trạng thái ổn định của L-Dopa

Liều lượng tiền dược chất LD-4'-monophosphat/CD- 4'-monophosphat (mg/kg)	L-Dopa Css ($\mu\text{g/mL}$)	Carbidopa Css ($\mu\text{g/mL}$)
100/25	2,13	0,673
200/50	5,08	1,47
400/100	18,3	2,88

Ví dụ 22: Tải phospho

Khi chuột được sử dụng hỗn hợp tiền dược chất L-dopa diphosphat/ Carbidopa Diphosphat (tức là, hỗn hợp diphosphat), có sự gia tăng phosphat trong huyết thanh ở các mức liều lượng $\geq 300/75\text{mg/kg/ngày}$. Sự gia tăng phosphat trong huyết thanh này không xuất hiện ở chuột sử dụng hỗn hợp L-dopa 4'-monophosphat/carbidopa 4'-monophosphat (tức là, hỗn hợp monophosphat) ở các mức liều lượng lên đến $750/187,5\text{mg/kg/ngày}$.

Ví dụ 23: Độ an toàn và khả năng dung nạp

Sự kích thích và đau tại vị trí tiêm được nghiên cứu.

Khả năng dung nạp tại chỗ:

Đau khi tiêm được đánh giá ở thỏ sử dụng tiêm nhanh lượng lớn LD/CD diphosphat ở mức nồng độ $200/50\text{mg/mL}$ theo đường trong tĩnh mạch, cạnh tĩnh mạch và theo đường dưới da. Ngay khi tiêm và trong suốt 24 giờ quan sát, không thấy có biểu hiện đau tại vị trí tiêm hoặc kích thích mô tại chỗ. Không thấy có các dấu hiệu lâm sàng bất lợi hoặc không có phát hiện bằng kính hiển vi nào cho thấy sự không dung nạp tại chỗ ở chuột sử dụng liều tiêm nhanh dưới da duy nhất của LD diphosphat ở các nồng độ lên đến 125mg/mL hoặc ở lợn con được truyền dưới da LD/CD diphosphat trong thời gian 24 giờ ở mức $200/50\text{mg/mL}$.

Trong các nghiên cứu truyền dưới da 7 ngày ở chuột, không thấy có biểu hiện kích thích tại vị trí truyền hoặc không dung nạp đối với các LD/CD diphosphat hoặc LD/CD monophosphat lần lượt khi được truyền ở mức $41/10$ và $75/18,75\text{mg/mL}$, tương ứng thời gian 18 hoặc 24 giờ/ngày. Khi LD/CD monophosphat ($200/50\text{mg/mL}$) được truyền theo đường dưới da cho chó trong thời gian 24 giờ, không thấy có sự kích thích rõ rệt nhìn thấy bằng mắt tại vị trí tiêm. Dữ liệu tích lũy hỗ trợ khẳng định nguy cơ đau

thấp khi tiêm hoặc kích thích mô tại chỗ, khi được truyền tại cùng vị trí trong thời gian 24 giờ.

Độc tính đối với loài gặm nhấm:

Nghiên cứu độc tính khi truyền tĩnh mạch 7 ngày được tiến hành đối với các tiền dược chất L-Dopa và carbidopa diphosphat đồng thời trong dung dịch nước. Chuột Sprague-Dawley (n=5/giới/nhóm) được sử dụng các liều lượng 80/20, 240/60 hoặc 720/180 mg/kg trong thời gian 18 giờ mỗi ngày trong 7 ngày liên tục. Mặc dù chuột trong nhóm dùng 720/180mg/kg biểu hiện sự gia tăng về phospho huyết thanh, ngoài giảm thể trọng và giảm tiêu thụ thức ăn, không quan sát thấy các phát hiện về dấu hiệu lâm sàng, bệnh lý lâm sàng hoặc mô bệnh học. Liều lượng của các tiền dược chất L-Dopa diphosphat và carbidopa diphosphat ở mức 720/180mg/kg dẫn đến nồng độ levodopa trong huyết tương là 15,2µg/mL.

Nghiên cứu độc tính khi truyền dưới da 7 ngày cũng được thực hiện đối với các tiền dược chất L-Dopa và carbidopa diphosphat đồng thời trong dung dịch nước. Chuột Sprague-Dawley (n=5/giới/nhóm) được sử dụng các liều lượng 100/25, 300/75 hoặc 750/187,5mg/kg với thời gian 18 giờ mỗi ngày trong 7 ngày liên tục. Mặc dù chuột ở các nhóm dùng 300/75 và chuột đực và chuột cái dùng 750/187,5mg/kg biểu hiện gia tăng về phospho huyết thanh, ngoại trừ giảm thể trọng và giảm lấy vào thức ăn, không quan sát thấy các phát hiện về các dấu hiệu lâm sàng, bệnh lý lâm sàng hoặc mô bệnh học. Mức liều lượng 750/187,5mg/kg dẫn đến nồng độ levodopa trong huyết tương là 19,6µg/mL.

Nghiên cứu độc tính khi truyền dưới da 7 ngày cũng được tiến hành đối với L-Dopa và carbidopa monophosphat kết hợp đồng thời trong dung dịch nước. Chuột đực Sprague-Dawley (n= 4 hoặc 5/nhóm) được sử dụng các liều lượng 100/25, 300/75 hoặc 750/187,5mg/kg với thời gian 24 giờ mỗi ngày trong 7 ngày liên tục. Chuột ở nhóm dùng 750/187,5mg/kg biểu hiện các dấu hiệu lâm sàng bao gồm hành vi gây hấn và tăng động. Các phát hiện đủ để thông báo rằng, các mức này tác động đến việc đặt và hiệu lực của ống thông dưới da và một số động vật được loại ra khỏi nghiên cứu trước khi hoàn thành phác đồ liều lượng đầy đủ. Thể trọng trung bình khi kết thúc nghiên cứu ở các nhóm dùng 300/75mg/kg giảm tới mức -18% so với khi bắt đầu định liều ở ngày 1. Không có sự tác động đáng kể nào lên lượng phosphat trong huyết thanh hoặc nước tiểu.

và không có phát hiện nào về bệnh lý lâm sàng hoặc mô bệnh học bất lợi. Nồng độ levodopa trong huyết tương là 9,4µg/mL ở nhóm dùng 300/75mg/kg.

Ví dụ 24: Dự đoán các mức tiếp xúc trạng thái ổn định ở người đối với L-dopa và L-dopa 4'-monophosphat, Carbidopa và Carbidopa 4'-monophosphat cũng như tải nạp phospho hàng ngày.

Các yếu tố chính để sự đoán trên người bao gồm:

- 1) dược động học tuyến tính trên người;
- 2) các tỷ lệ chuyển hóa sinh học của các tiền dược chất ở người được lượng tính theo các tỷ lệ chuyển hóa sinh học trung bình quan sát được ở trong các động vật tiền lâm sàng (0,9 đối với L-dopa 4'-monophosphat và 0,7 đối với Carbidopa 4'-monophosphat);
- 3) sinh khả dụng cao (F) của các tiền dược chất monophosphat sau khi định liều theo đường dưới da (SC) (0,75 đối với L-dopa 4'-monophosphat và 0,65 đối với Carbidopa 4'-monophosphat);
- 4) sự giải phóng phosphat từ tiền dược chất là hoàn toàn sau khi định liều theo đường dưới da. Các thông số dược động học dự kiến đối với tiền dược chất monophosphat và các thuốc hoạt tính được đưa ra trong bảng 24-A.

Bảng 24-A. Các thông số dược động học dự kiến ở người đối với các tiền dược chất monophosphat và các thuốc hoạt tính

	CLp (l/hr)		SC F		Tỷ lệ chuyển hóa sinh học		
	Giá trị	Khoảng	Giá trị	Khoảng	từ thành	Giá trị	Khoảng
L-dopa 4'-monophosphat	100	2 lần	0,75	0,7-1	L-dopa 4'-monophosphat thành levodopa	0,9	0,8-1
levodopa	24	2 lần					
Carbidopa 4'-monophosphat	141	2 lần	0,65	0,5-0,9	Carbidopa 4'-monophosphat thành carbidopa	0,7	0,5-1
carbidopa	18	2 lần					

CLp, độ thanh thải trong huyết tương; SC: dưới da; F: sinh khả dụng

Sử dụng các giá trị lượng tính điểm, việc mô phỏng truyền liên tục theo đường dưới da với lượng 150/38mg/giờ (L-dopa 4'-monophosphat / Carbidopa 4'-

monophosphat) cung cấp nồng độ trạng thái ổn định (Css) của levodopa ở mức 3000ng/mL, với tải nạp phospho 427mg/ngày như được nêu trong bảng 24-B.

Bảng 24-B. Lượng tính điểm của các thông số dược động học của L-dopa 4'-monophosphat, levodopa, Carbidopa 4'-monophosphat và carbidopa.

CLp	Tỷ lệ liều lượng		Css	Css	Css	Css
Levodopa	L-dopa 4'-monophosphat / Carbidopa 4'-monophosphat	Tải trọng phospho	levodopa	L-dopa 4'-monophosphat	Carbidopa	Carbidopa 4'-monophosphat
(L/h)	(mg/ngày)	(mg/ngày)	(ng/ml)	(ng/ml)	(ng/ml)	(ng/ml)
24	3600/912	427	3000	1200	722	186

Độ hòa tan trong nước của L-dopa 4'-monophosphat có thể đạt tới cao > 300mg/mL. Một lọ thể tích 20mL chứa dung dịch liều lượng mỗi ngày có thể cung cấp > 6000mg L-dopa 4'-monophosphat mỗi ngày, lượng này có thể cung cấp liều lượng trạng thái ổn định (Css) levodopa > 5ug/mL giả định dược động học tuyến tính trên người.

Ví dụ 25: Điều chế tinh thể Carbidopa-4'-Monophosphat Trihydrat

95mg mẫu carbidopa-4'-monophosphat vô định hình được cân vào trong một lọ thể tích 8mL và được hòa tan bằng 200μl nước. 500μL rượu isopropyl được bổ sung vào đó sau khi toàn bộ chất rắn được hòa tan. Dung dịch chuyển sang màu đục sau khi bổ sung isopropanol. Huyền phù đục được khuấy sử dụng thanh khuấy từ ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 15 phút. Sau đó, 200μL IPA được bổ sung vào đó. Huyền phù đặc được khuấy trong thời gian một giờ và sau đó, được lọc. Bánh lọc ẩm được rửa bằng 1mL IPA. Chất rắn được hong khô qua đêm và sau đó, được phân tích bằng nhiễu xạ bột tia X (PXRD) ngày tiếp theo. Mẫu PXRD của tinh thể carbidopa-4'-monophosphat trihydrat được thể hiện trên Fig. 17.

Ví dụ 26a: Điều chế tinh thể Carbidopa-4'-Monophosphat Dihydrat

420mg carbidopa-4'-monophosphat trihydrat được cân vào trong một lọ thể tích 20mL. 8,4mL n-butanol được bổ sung vào lọ này, và lượng trong lọ được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 30°C bằng thanh khuấy từ. Mẫu bánh lọc ẩm được tách ra và được phân tích bằng PXRD. Mẫu PXRD của tinh thể carbidopa-4'-monophosphat dihydrat được thể hiện trên Fig. 18.

Ví dụ 26b: Điều chế tinh thể Carbidopa-4'-Monophosphat Dihydrat

103mg carbidopa-4'-monophosphat vô định hình được cân vào trong một lọ thể tích 4mL. 200μl nước được bổ sung vào đó. Sau khi toàn bộ chất rắn được hòa tan, 500μl rượu isopropyl được bổ sung vào đó và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ trong phòng sử dụng thanh khuấy từ. 30 phút sau, các chất rắn được quan sát thấy trong lọ. Tại thời điểm này, 200μl IPA được bổ sung vào đó và huyền phù đặc được khuấy trong thời gian 30 phút nữa. Sau đó, các chất rắn được tách ra và mẫu PXRD của bánh lọc ẩm được phân tích. Mẫu PXRD của bánh lọc ẩm phù hợp với mẫu PXRD được thể hiện trên Fig. 18.

Ví dụ 27: Điều chế tinh thể Carbidopa-4'-Monophosphat Dehydrat

Khoảng 10mg carbidopa-4'-monophosphat trihydrat được đưa vào một chảo nhôm chuẩn của DVS Advantage (Surface Measurement Systems Ltd, Alperton, United Kingdom). Mẫu được để trong các điều kiện độ ẩm sau tại nhiệt độ 25°C: độ ẩm tương đối (RH) 30-0-90-0-30% với các khoảng cách độ ẩm tương đối 10%. Trong mỗi một bước, các tiêu chuẩn dm/dt (sự thay đổi về khối lượng theo sự thay đổi về thời gian) là 0,001% trong thời gian 5 phút và thời gian dm/dt tối thiểu là 30 phút và dm/dt tối đa là 120 phút. Tốc độ dòng nitơ trong phân tích 200 là cc/phút. Mẫu sau DVS được duy trì ở độ ẩm tương đối 30% trước khi phân tích PXRD. Mẫu PXRD của tinh thể carbidopa-4'-monophosphat dehydrat được thể hiện trên Fig. 19.

Ví dụ 28: Điều chế tinh thể L-Dopa-3'-Monophosphat

Tinh thể L-dopa-3'-monophosphat được điều chế theo ví dụ 1 (các bước 1, 2, 3, 4b, 5b) mô tả ở trên. Mẫu PXRD của tinh thể L-dopa-3'-monophosphat được thể hiện trên Fig. 15.

Ví dụ 29: Điều chế tinh thể L-Dopa-4'-Monophosphat Anhydrat (i)

Tinh thể L-dopa-4'-monophosphat anhydrat (i) được điều chế theo ví dụ 5 mô tả ở trên. Mẫu PXRD của tinh thể L-dopa-4'-monophosphat anhydrat (i) được thể hiện trên Fig. 13.

Ví dụ 30: Điều chế tinh thể L-Dopa-4'-Monophosphat Anhydrat (ii)

204mg L-dopa-4'-monophosphat anhydrat (i) được cân vào trong một lọ thể tích 4mL. 1mL dimetyl sulfoxit và 1mL nước được bổ sung vào đó. Huyền phù đặc tạo ra được khuấy ở nhiệt độ 24°C. Sau đó, chất rắn được lọc, hong khô và được phân tích

bằng PXRD. Mẫu PXRD của tinh thể L-dopa-4'-monophosphat anhydrat (ii) được thể hiện trên Fig. 14.

Ví dụ 31: Điều chế tinh thể Carbidopa-3'-Monophosphat (i)

100mg carbidopa-3'-monophosphat vô định hình được cân vào trong một lọ thể tích 4mL. 300μl nước được bổ sung vào đó. Khi chất rắn được hòa tan, 600μl isopropanol được bổ sung vào đó. Dung dịch trong màu tạo ra được khuấy bằng thanh khuấy từ ở nhiệt độ trong phòng qua đêm cho tới khi các chất rắn hòa tan vào dung dịch. 300μl isopropanol được bổ sung vào đó và huyền phù được khuấy trong thời gian 15 phút. Sau đó, huyền phù được lọc và chất rắn tạo ra được làm khô trong hệ thống sấy chân không ở nhiệt độ trong phòng. Chất rắn khô được phân tích bằng PXRD. Mẫu PXRD của tinh thể carbidopa-3'-monophosphat (i) được thể hiện trên Fig. 20.

Ví dụ 32: Điều chế tinh thể Carbidopa-3'-Monophosphat (ii)

25mg carbidopa-3'-monophosphat (i) được cân vào trong lọ thể tích 2ml. 100μl nước được bổ sung để hòa tan chất rắn. Lọ được đặt vào trong thiết bị Crystal 16 (Avantium Technologies, Amsterdam, Netherlands) và được áp đặt chu trình nóng/lạnh sau trong khi khuấy bằng thanh khuấy từ: độ biến đổi với 10°C/giờ đến 50°C, duy trì trong thời gian 4 giờ, độ biến đổi với 20°C/giờ tới -15°C, duy trì trong thời gian 4 giờ, độ biến đổi với 10°C/giờ đến 50°C, duy trì trong thời gian 4 giờ, độ biến đổi tới -15°C với 10°C/giờ, duy trì trong thời gian 4 giờ, độ biến đổi tới 50°C với 10°C/giờ, duy trì trong thời gian 4 giờ, độ biến đổi tới -15°C với 5°C/giờ, duy trì trong thời gian 4 giờ, độ biến đổi tới 25°C với 10°C/giờ và duy trì cho tới khi phân tích PXRD. Sau đó, chất rắn được lọc và bánh lọc ẩm được phân tích bằng PXRD. Mẫu PXRD của tinh thể carbidopa-3'-monophosphat (ii) được thể hiện trên Fig. 21.

Ví dụ 33: Điều chế tinh thể muối Carbidopa-3',4'-Diphosphat natri

46mg carbidopa 3',4'-diphosphat vô định hình và 5,6mg hạt natri hydroxit được hòa tan trong 500μL dimetyl sulfoxit và 200μL nước. 400mg IPA được bổ sung vào đó. Dung dịch sau đó được gia nhiệt tới nhiệt độ 35°C, và sau đó, được làm mát xuống nhiệt độ trong phòng. Dung dịch được khuấy bằng thanh khuấy từ cho tới khi kết tủa thành các tinh thể dạng kim. Sau đó, chất rắn được lọc và được phân tích bằng PXRD. Mẫu PXRD của tinh thể muối carbidopa-3',4'-diphosphat natri được thể hiện trên Fig. 22.

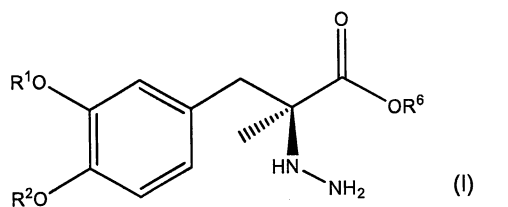
Ví dụ 34: Điều chế tinh thể L-Dopa-3',4'-Diphosphat Trihydrat

62,1mg L-dopa 3',4'-diphosphat vô định hình được cân vào trong lọ thể tích 2ml. 200 μ l nước được bổ sung để hòa tan chất rắn. Lọ được đặt vào trong thiết bị Crystal 16 (Avantium Technologies, Amsterdam, Netherlands) và được áp đặt chu trình nóng /lạnh sau trong khi khuấy bằng thanh khuấy từ: độ biến đổi với 10°C/giờ tới 50°C, duy trì trong thời gian 4 giờ, độ biến đổi với 20°C/giờ tới -15°C, duy trì trong thời gian 4 giờ, độ biến đổi với 10°C/giờ tới 50°C, duy trì trong thời gian 4 giờ, độ biến đổi tới -15°C với 10°C/giờ, duy trì trong thời gian 4 giờ, độ biến đổi tới 50°C với 10°C/giờ, duy trì trong thời gian 4 giờ, độ biến đổi tới -15°C với 5°C/giờ, duy trì trong thời gian 4 giờ, độ biến đổi tới 25°C với 10°C/giờ và duy trì cho tới khi phân tích PXRD. Sau đó, chất rắn được lọc và bánh lọc ẩm được phân tích bằng PXRD. Mẫu PXRD của tinh thể L-dopa-3',4'-diphosphat trihydrat được thể hiện trên Fig. 16.

Theo cách khác, etyl axetat, isopropanol, etyl axetat bão hòa bằng nước, methyl etyl keton, axeton, tetrahydrofuran, toluen, 2-metyl THF, diclometan, tert-tributylamin, isobutylaxetat, 1,4-dioxan cũng có thể được sử dụng làm dung môi để kết tinh L-dopa-3',4'-diphosphat trihydrat. Các hỗn hợp sau đây của dung môi với tỷ lệ 1:1 theo thể tích cũng có thể được sử dụng: axeton/nước, isopropyl axetat/heptan.

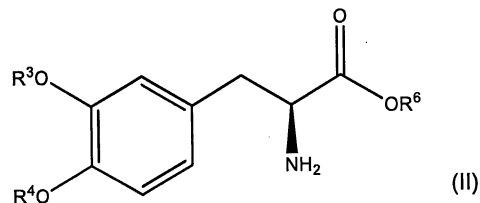
X. Các phương án khác

Phương án 1. Dược phẩm phối hợp chứa hợp chất thứ nhất tương ứng về cấu trúc với công thức (I):



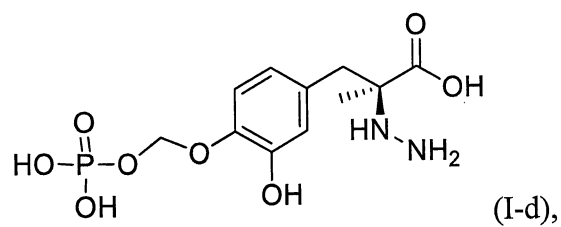
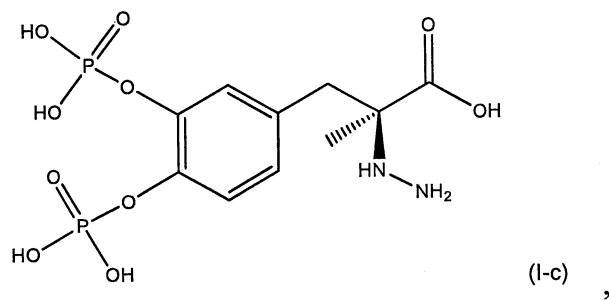
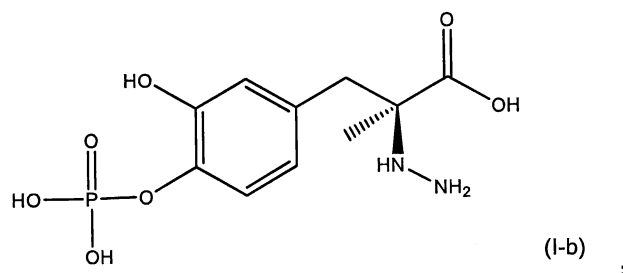
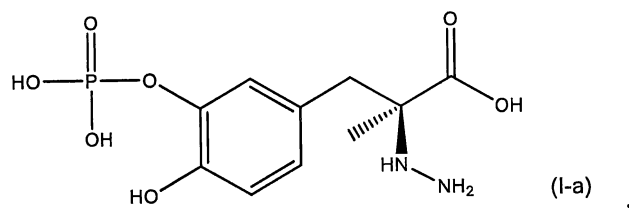
hoặc muối được dụng của hợp chất này, trong đó mỗi gốc R¹ và R² được lựa chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, -P(O)(OH)₂, và -R⁵-O-P(O)(OH)₂; R⁵ là C₁-C₄-alkyl; R⁶ là hydro hoặc C₁-C₄-alkyl; và với điều kiện ít nhất một trong số R¹ và R² là -P(O)(OH)₂ hoặc -R⁵-O-P(O)(OH)₂; và

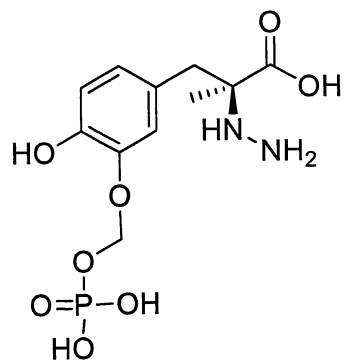
hợp chất thứ hai tương ứng với công thức cấu trúc (II):



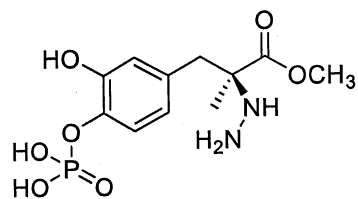
hoặc muối được dụng của hợp chất này, trong đó mỗi gốc R^3 và R^4 được lựa chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, $-P(O)(OH)_2$, và $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; R^5 là C_1 - C_4 -alkyl; R^6 là hydro hoặc C_1 - C_4 -alkyl; và với điều kiện ít nhất một trong số R^3 và R^4 là $-P(O)(OH)_2$ hoặc $-R^5-O-P(O)(OH)_2$.

Phương án 2. Dược phẩm phối hợp theo phương án 1, trong đó hợp chất thứ nhất là



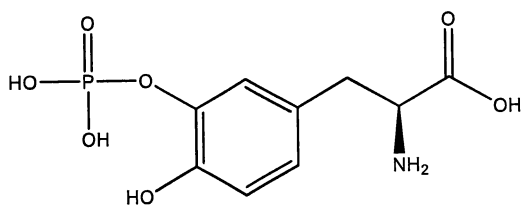


(I-e), hoặc

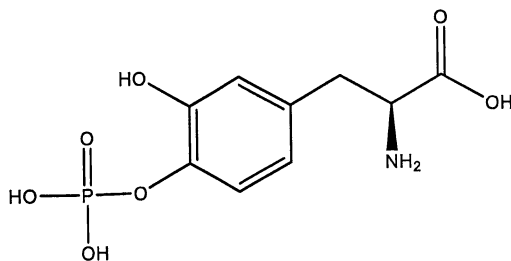


(I-f).

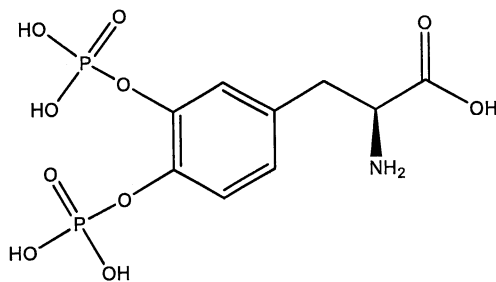
Phương án 3. Dược phẩm phối hợp theo phương án 1 hoặc 2, trong đó hợp chất thứ hai là



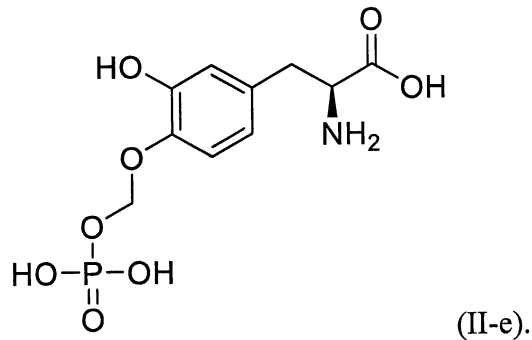
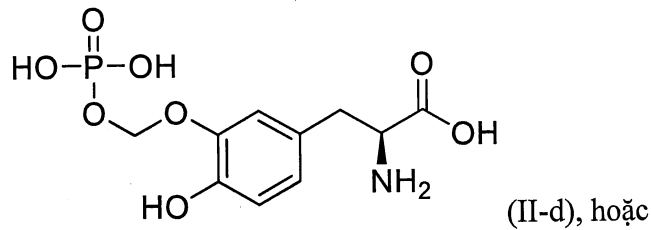
(II-a)



(II-b)



(II-c)



Phương án 4. Dược phẩm phối hợp theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó hợp chất thứ nhất hoặc muối dược dụng của hợp chất này, và hợp chất thứ hai hoặc muối dược dụng của hợp chất này có mặt trong các dược phẩm riêng biệt hoặc cả hai có mặt trong cùng dược phẩm.

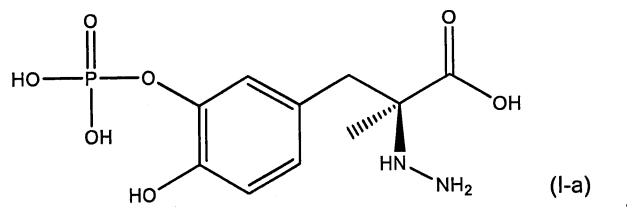
Phương án 5. Dược phẩm phối hợp theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó tỷ lệ trọng lượng của hợp chất thứ nhất hoặc muối dược dụng của hợp chất này trên hợp chất thứ hai hoặc muối dược dụng của hợp chất này nằm trong khoảng từ 1:1 đến khoảng 1:50, tốt hơn từ khoảng 1:2 đến khoảng 1:15, tốt hơn từ khoảng 1:4 đến khoảng 1:10, và tốt hơn nữa khoảng 1:4.

Phương án 6. Dược phẩm phối hợp theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó hợp chất thứ nhất hoặc muối dược dụng của hợp chất này có độ hòa tan ít nhất khoảng 200 mg/ml trong dung dịch nước ở độ pH trung tính, và hợp chất thứ hai hoặc muối dược dụng của hợp chất này có độ hòa tan ít nhất khoảng 400mg/ml trong dung dịch nước ở độ pH trung tính.

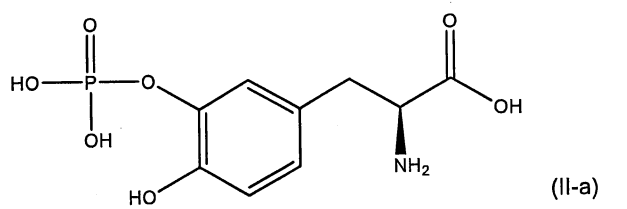
Phương án 7. Dược phẩm phối hợp theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó dược phẩm phối hợp là dược phẩm lỏng thích hợp để dùng theo đường trong dạ dày, dưới da, trong cơ, trong hồng tràng, miệng, trong mũi hoặc đường trong tĩnh mạch.

Phương án 8. Dược phẩm phối hợp theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó dược phẩm phối hợp là dược phẩm lỏng thích hợp để dùng theo đường dưới da.

Phương án 9. Dược phẩm phối hợp theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó hợp chất thứ nhất là hợp chất tương ứng về cấu trúc với công thức (I-a):

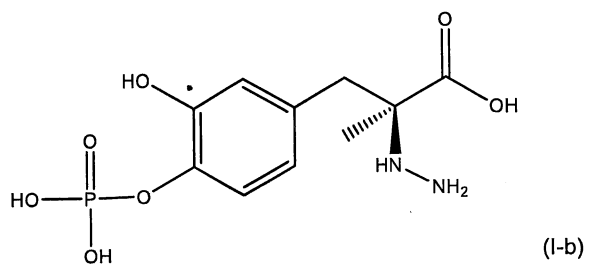


hoặc muối dược dụng của hợp chất này; và hợp chất thứ hai là hợp chất tương ứng về cấu trúc với công thức (II-a):

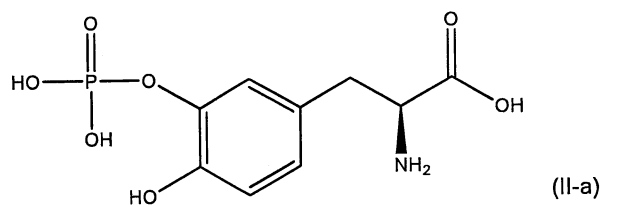


hoặc muối dược dụng của nó.

Phương án 10. Dược phẩm phối hợp theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó hợp chất thứ nhất là hợp chất tương ứng về cấu trúc với công thức (I-b):

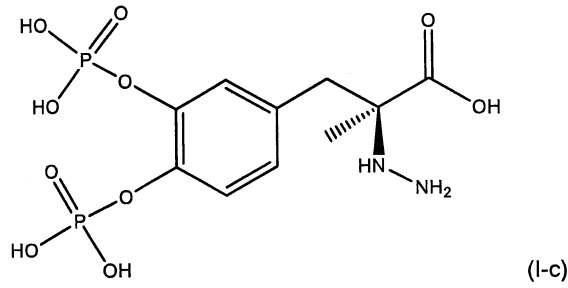


hoặc muối dược dụng của hợp chất này; và hợp chất thứ hai là hợp chất tương ứng về cấu trúc với công thức (II-a):

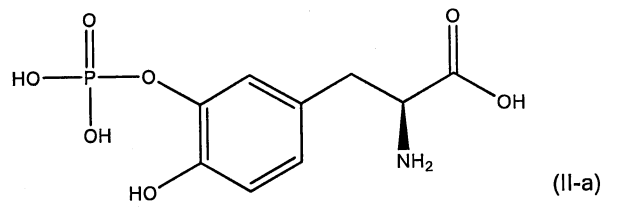


hoặc muối dược dụng của nó.

Phương án 11. Dược phẩm phối hợp theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó hợp chất thứ nhất là hợp chất tương ứng về cấu trúc với công thức (I-c).

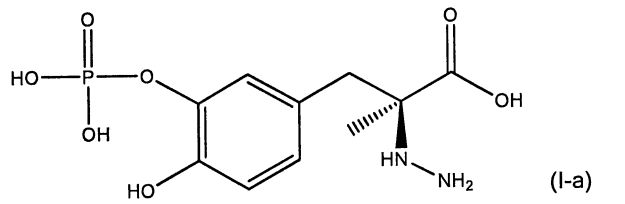


hoặc muối dược dụng của hợp chất này; và hợp chất thứ hai là hợp chất tương ứng về cấu trúc với công thức (II-a):

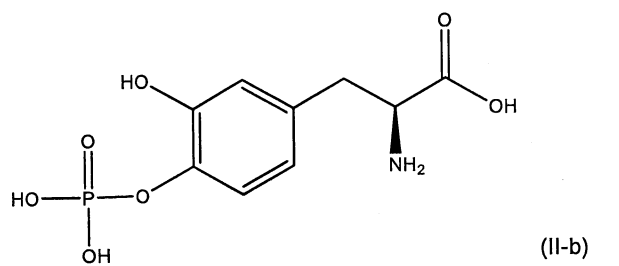


hoặc muối dược dụng của nó.

Phương án 12. Dược phẩm phối hợp theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó hợp chất thứ nhất là hợp chất tương ứng về cấu trúc với công thức (I-a):

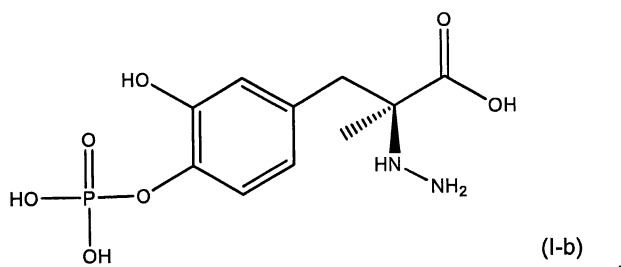


hoặc muối dược dụng của hợp chất này; và hợp chất thứ hai là hợp chất tương ứng về cấu trúc với công thức (II-b):

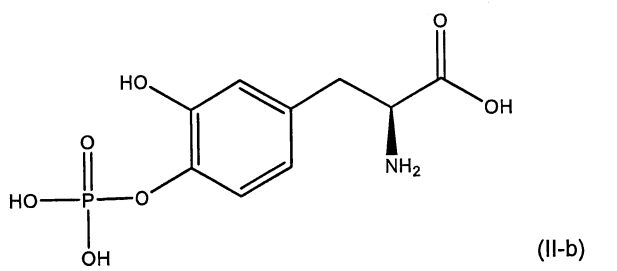


hoặc muối dược dụng của nó.

Phương án 13. Dược phẩm phối hợp theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó hợp chất thứ nhất là hợp chất tương ứng về cấu trúc với công thức (I-b):

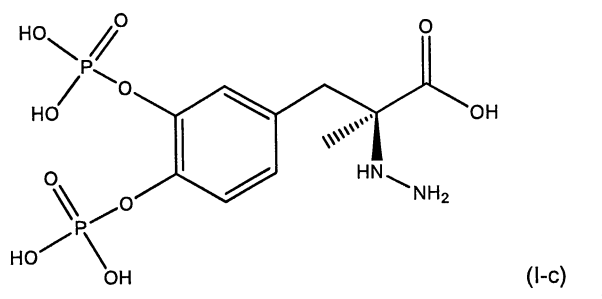


hoặc muối dược dụng của hợp chất này; và hợp chất thứ hai là hợp chất tương ứng về cấu trúc với công thức (II-b):

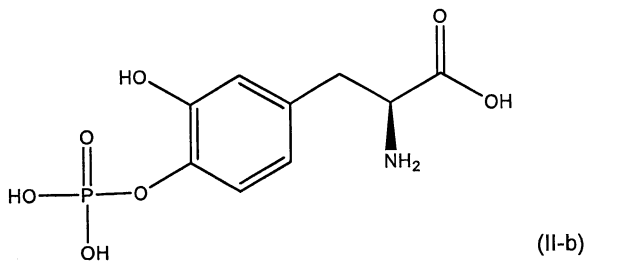


hoặc muối dược dụng của nó.

Phương án 14. Dược phẩm phối hợp theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó hợp chất thứ nhất là hợp chất tương ứng về cấu trúc với công thức (I-c):

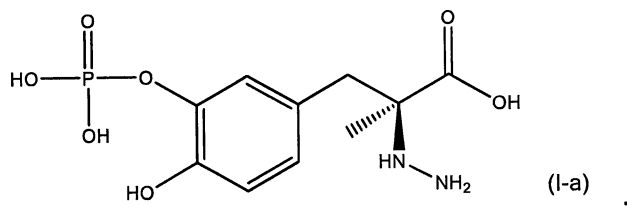


hoặc muối dược dụng của hợp chất này; và hợp chất thứ hai là hợp chất tương ứng về cấu trúc với công thức (II-b):

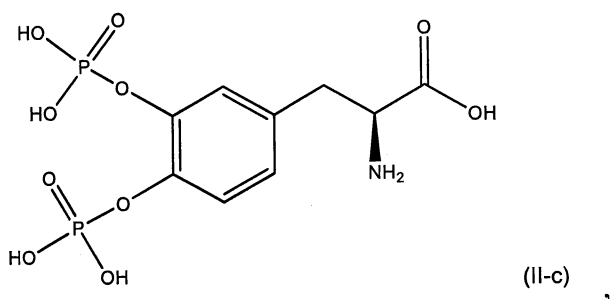


hoặc muối được dụng của nó.

Phương án 15. Dược phẩm phối hợp theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó hợp chất thứ nhất là hợp chất tương ứng về cấu trúc với công thức (I-a):

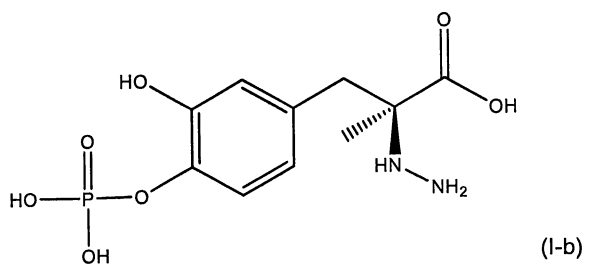


hoặc muối được dụng của hợp chất này; và hợp chất thứ hai là hợp chất tương ứng về cấu trúc với công thức (II-c):

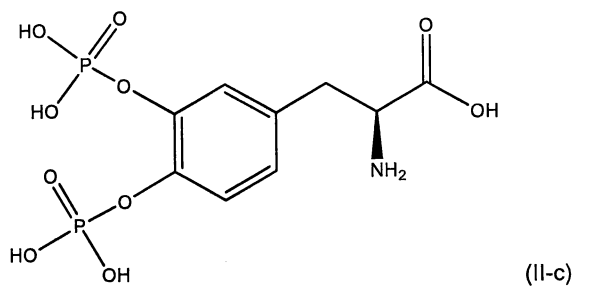


hoặc muối được dụng của nó.

Phương án 16. Dược phẩm phối hợp theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó hợp chất thứ nhất là hợp chất tương ứng về cấu trúc với công thức (I-b):

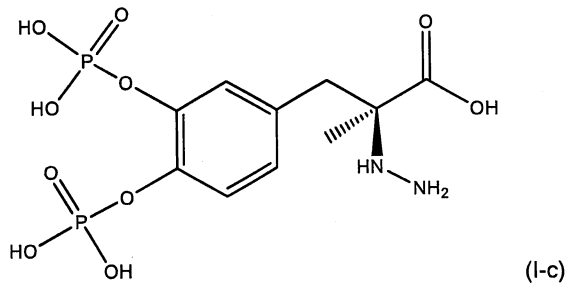


hoặc muối được dụng của hợp chất này; và hợp chất thứ hai là hợp chất tương ứng về cấu trúc với công thức (II-c):

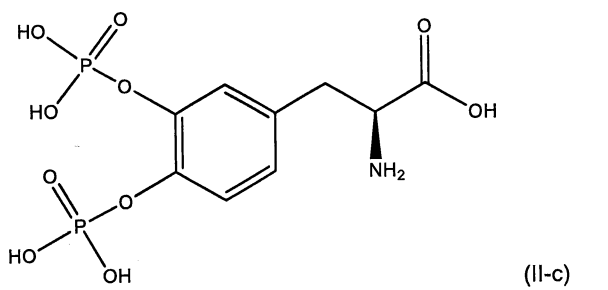


hoặc muối được dụng của nó.

Phương án 17. Dược phẩm phối hợp theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó hợp chất thứ nhất là hợp chất tương ứng về cấu trúc với công thức (I-c):



hoặc muối được dụng của hợp chất này; và hợp chất thứ hai là hợp chất tương ứng về cấu trúc với công thức (II-c):



hoặc muối được dụng của nó.

Phương án 18. Dược phẩm phối hợp theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên để điều trị bệnh Parkinson ở đối tượng cần được điều trị.

Phương án 19. Dược phẩm phối hợp theo phương án 18, trong đó hợp chất thứ nhất và hợp chất thứ hai được dùng trong các dược phẩm riêng biệt cho đối tượng, hoặc hợp chất thứ nhất và hợp chất thứ hai được dùng cho đối tượng trong cùng dược phẩm chứa hợp chất thứ nhất và hợp chất thứ hai.

Phương án 20. Dược phẩm phối hợp theo phương án 18 hoặc 19, trong đó hợp chất thứ nhất và hợp chất thứ hai được dùng theo đường trong dạ dày, dưới da, trong hồng tràng, uống, trong mũi, trong cơ hoặc theo đường trong tĩnh mạch.

Phương án 21. Dược phẩm phối hợp theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 18 đến 20, trong đó hợp chất thứ nhất và hợp chất thứ hai được dùng theo đường dưới da.

Phương án 22. Được phẩm phối hợp theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 18 đến 21, trong đó hợp chất thứ nhất và hợp chất thứ hai được dùng gần như liên tục trong thời gian ít nhất khoảng 12 giờ.

Phương án 23. Được phẩm phối hợp theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 18 đến 22, trong đó tỷ lệ trọng lượng của hợp chất thứ nhất được dùng trên hợp chất thứ hai được dùng nằm trong khoảng từ 1:1 đến khoảng 1:50.

Phương án 24. Được phẩm phối hợp theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 18 đến 23, trong đó tỷ lệ trọng lượng của hợp chất thứ nhất được dùng trên hợp chất thứ hai được dùng nằm trong khoảng từ 1:2 đến khoảng 1:15.

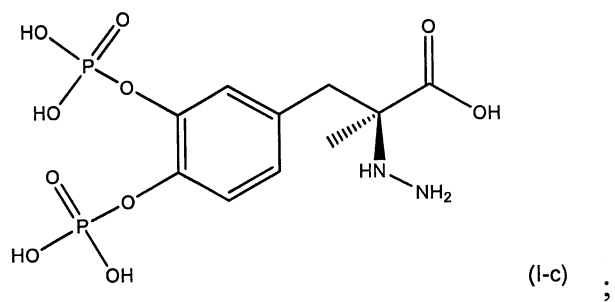
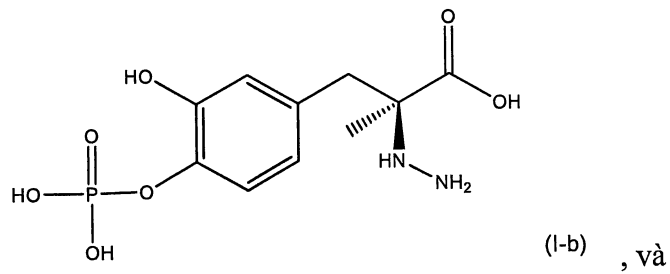
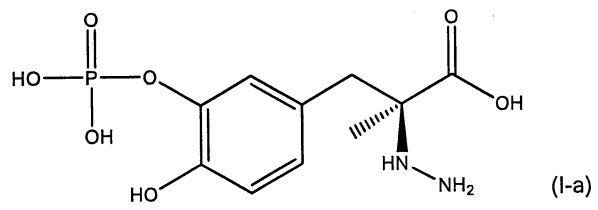
Phương án 25. Được phẩm phối hợp theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 18 đến 24, trong đó tỷ lệ trọng lượng của hợp chất thứ nhất được dùng trên hợp chất thứ hai được dùng nằm trong khoảng từ 1:4 đến khoảng 1:10.

Phương án 26. Được phẩm phối hợp theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 18 đến 25, trong đó tỷ lệ trọng lượng của hợp chất thứ nhất được dùng trên hợp chất thứ hai được dùng là khoảng 1:4.

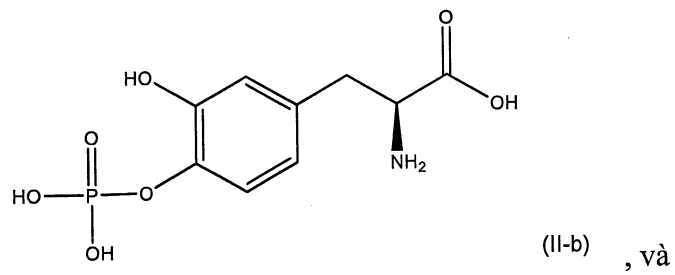
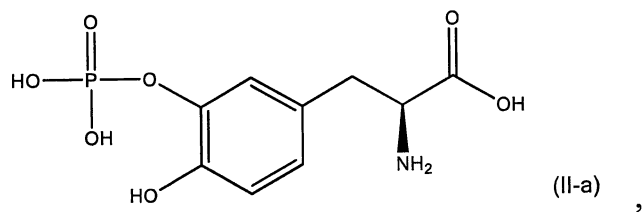
Phương án 27. Được phẩm phối hợp theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 18 đến 26, trong đó tỷ lệ trọng lượng của hợp chất thứ nhất được dùng trên hợp chất thứ hai được dùng là khoảng 1:7,5.

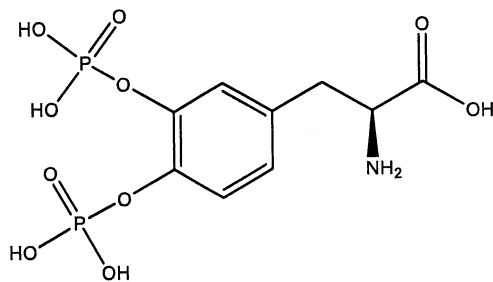
Phương án 28. Được phẩm phối hợp theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 18 đến 27, trong đó tỷ lệ trọng lượng của hợp chất thứ nhất được dùng trên hợp chất thứ hai được dùng là khoảng 1:10.

Phương án 29. Được phẩm phối hợp theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 18 đến 28, trong đó hợp chất thứ nhất được chọn từ nhóm bao gồm



và hợp chất thứ hai được chọn từ nhóm bao gồm





(II-c)

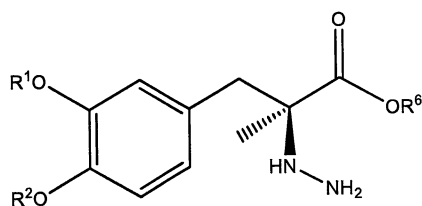
Phương án 30. Dược phẩm phối hợp theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 18 đến 29, trong đó tác nhân chống bệnh Parkinson khác còn được dùng cho đối tượng.

Phương án 31. Dược phẩm phối hợp theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 18 đến 30, trong đó dược phẩm phối hợp là dược phẩm lỏng.

Phương án 32. Dược phẩm phối hợp theo phương án 31, trong đó dược phẩm lỏng được dùng theo đường trong dạ dày, dưới da, trong cơ, trong mũi, trong hồng tràng, đường uống hoặc theo đường trong tĩnh mạch.

Phương án 33. Dược phẩm phối hợp theo các phương án 31 hoặc 32, trong đó dược phẩm lỏng được dùng bằng cách dùng theo đường dưới da.

Phương án 34. Hợp chất tương ứng về cấu trúc với công thức (I):



(I)

hoặc muối được dụng của hợp chất này, trong đó mỗi gốc R^1 và R^2 được lựa chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, $-P(O)(OH)_2$, và $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; R^5 là C_1 - C_4 -alkyl; R^6 là hydro hoặc C_1 - C_4 -alkyl; và với điều kiện ít nhất một trong số R^1 và R^2 là $-P(O)(OH)_2$ hoặc $-R^5-O-P(O)(OH)_2$.

Phương án 35. Hợp chất hoặc muối được dụng theo phương án 34, trong đó mỗi gốc R^1 và R^2 được lựa chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, $-P(O)(OH)_2$, và $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; R^5 là C_1 - C_2 -alkyl; R^6 là hydro; và với điều kiện ít nhất một trong số R^1 và R^2 là $-P(O)(OH)_2$ hoặc $-R^5-O-P(O)(OH)_2$.

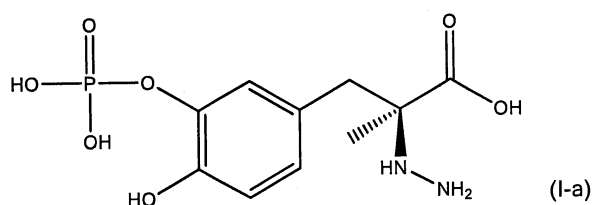
Phương án 36. Hợp chất hoặc muối được dụng theo phương án 34 hoặc 35, trong đó mỗi gốc R^1 và R^2 độc lập là hydro hoặc

$-P(O)(OH)_2$; R^6 là hydro; và một trong số R^1 và R^2 là $-P(O)(OH)_2$.

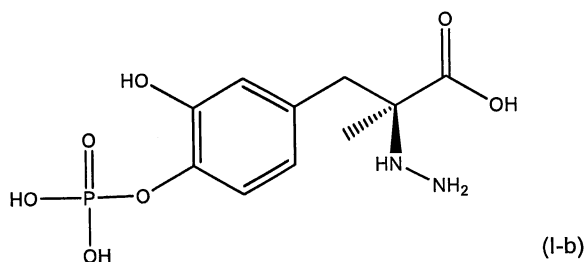
Phương án 37. Hợp chất hoặc muối được dựng theo phương án 34 hoặc 35, trong đó mỗi gốc R^1 và R^2 độc lập là hydro hoặc $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; R^5 là C_1-C_2 -alkyl; R^6 là hydro; và với điều kiện một trong số R^1 và R^2 là $-R^5-O-P(O)(OH)_2$.

Phương án 38. Hợp chất hoặc muối được dựng theo phương án 34, trong đó mỗi gốc R^1 và R^2 mỗi gốc độc lập là hydro, $-P(O)(OH)_2$ hoặc $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; R^5 là C_1-C_2 -alkyl; R^6 là C_1-C_2 -alkyl; và với điều kiện một trong số R^1 và R^2 là $-P(O)(OH)_2$ hoặc $-R^5-O-P(O)(OH)_2$.

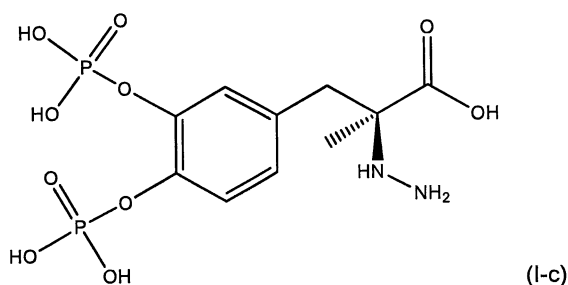
Phương án 39. Hợp chất hoặc muối theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 34 đến 36, trong đó hợp chất tương ứng về cấu trúc với công thức (I-a):



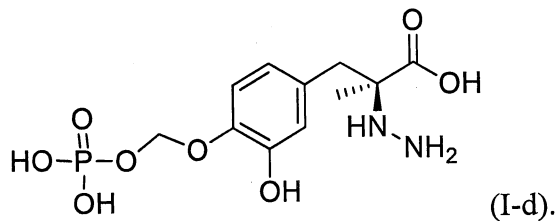
Phương án 40. Hợp chất hoặc muối theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 34 đến 36, trong đó hợp chất tương ứng về cấu trúc với công thức (I-b):



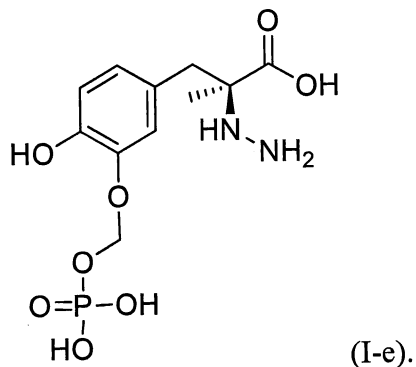
Phương án 41. Hợp chất hoặc muối theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 34 đến 36, trong đó hợp chất tương ứng về cấu trúc với công thức (I-c):



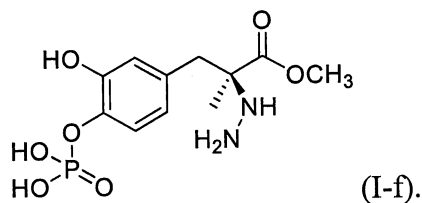
Phương án 42. Hợp chất hoặc muối theo phương án bất kỳ trong số các phương án 34, 35 hoặc 37, trong đó hợp chất tương ứng về cấu trúc với công thức (I-d):



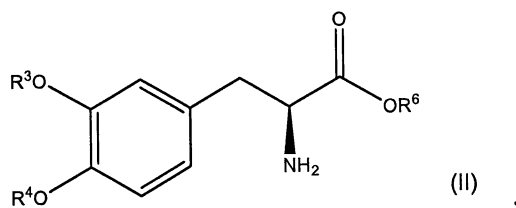
Phương án 43. Hợp chất hoặc muối theo phương án bất kỳ trong số các phương án 34, 35 hoặc 37, trong đó hợp chất tương ứng về cấu trúc với công thức (I-e):



Phương án 44. Hợp chất hoặc muối theo phương án bất kỳ trong số các phương án 34 hoặc 38, trong đó hợp chất tương ứng về cấu trúc với công thức (I-f):



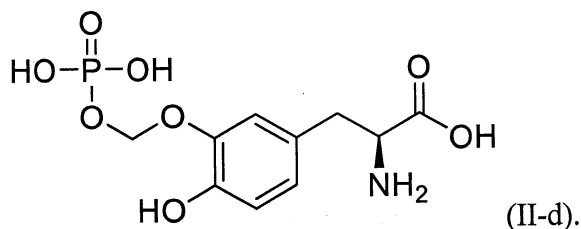
Phương án 45. Hợp chất tương ứng về cấu trúc với công thức (II):



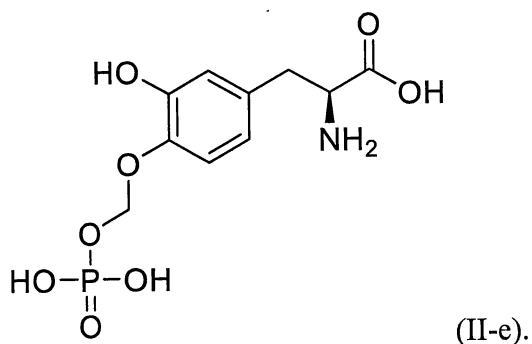
hoặc muối được dụng của hợp chất này, trong đó mỗi gốc R^3 và R^4 được lựa chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, $-P(O)(OH)_2$, và $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; R^5 là C_1 - C_4 -alkyl; R^6 là hydro hoặc C_1 - C_4 -alkyl; và với điều kiện ít nhất một trong số R^3 và R^4 là $-P(O)(OH)_2$ hoặc $-R^5-O-P(O)(OH)_2$.

Phương án 46. Hợp chất hoặc muối theo phương án 45, trong đó mỗi gốc R^3 và R^4 độc lập là hydro hoặc $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; R^5 là C_1 - C_2 -alkyl; R^6 là hydro; và với điều kiện một trong số R^3 và R^4 là $-R^5-O-P(O)(OH)_2$.

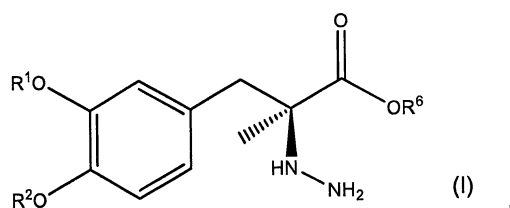
Phương án 47. Hợp chất hoặc muối theo phương án 45 hoặc 46, trong đó hợp chất tương ứng về cấu trúc với công thức (II-d):



Phương án 48. Hợp chất hoặc muối theo phương án 45 hoặc 46, trong đó hợp chất tương ứng về cấu trúc với công thức (II-e):

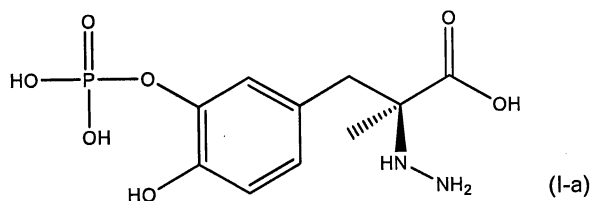


Phương án 49. Dược phẩm chứa hợp chất thứ nhất tương ứng về cấu trúc với công thức (I):

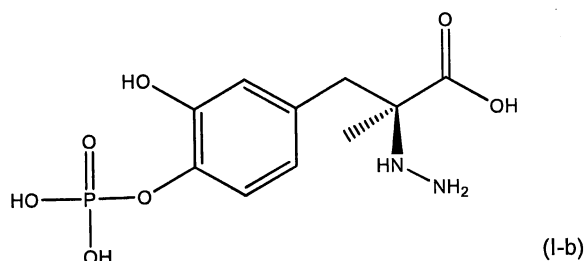


hoặc muối dược dụng của hợp chất này, trong đó mỗi gốc R^1 và R^2 được lựa chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, $-P(O)(OH)_2$, và $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; R^5 là C_1 - C_4 -alkyl; R^6 là hydro hoặc C_1 - C_4 -alkyl; và với điều kiện ít nhất một trong số R^1 và R^2 là $-P(O)(OH)_2$ hoặc $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; và chất mang dược dụng.

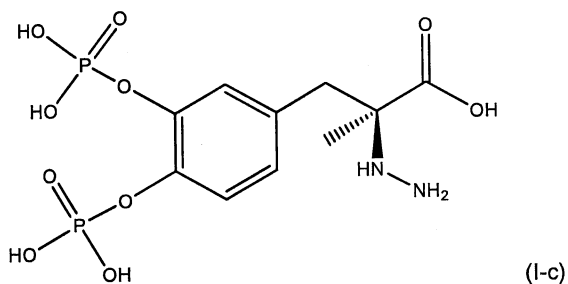
Phương án 50. Dược phẩm phối hợp theo phương án 49, trong đó hợp chất thứ nhất tương ứng về cấu trúc với công thức (I-a):



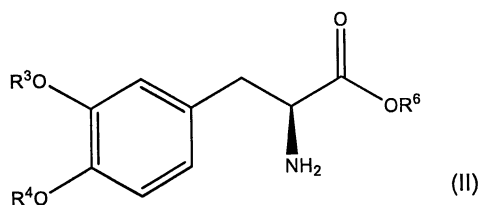
Phương án 51. Dược phẩm phối hợp theo phương án 49, trong đó hợp chất thứ nhất tương ứng về cấu trúc với công thức (I-b):



Phương án 52. Dược phẩm phối hợp theo phương án 49, trong đó hợp chất thứ nhất tương ứng về cấu trúc với công thức (I-c):



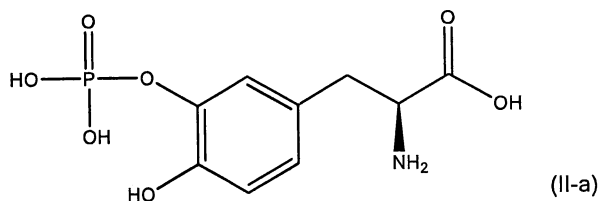
Phương án 53. Dược phẩm phối hợp theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 49 đến 52, trong đó dược phẩm còn chứa hợp chất thứ hai tương ứng về cấu trúc với công thức (II):



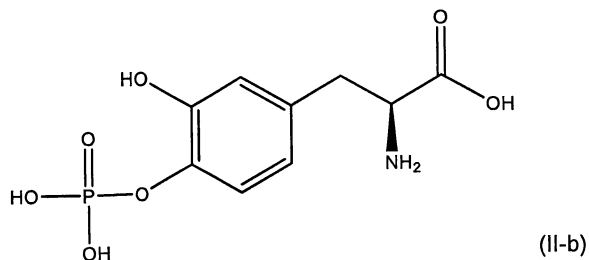
hoặc muối dược dụng của hợp chất này, trong đó mỗi gốc R^3 và R^4 được lựa chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, $-P(O)(OH)_2$, và $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; R^5 là C_1 - C_4 -alkyl; R^6

là hydro hoặc C₁-C₄-alkyl; và với điều kiện ít nhất một trong số R³ và R⁴ là -P(O)(OH)₂ hoặc -R⁵-O-P(O)(OH)₂.

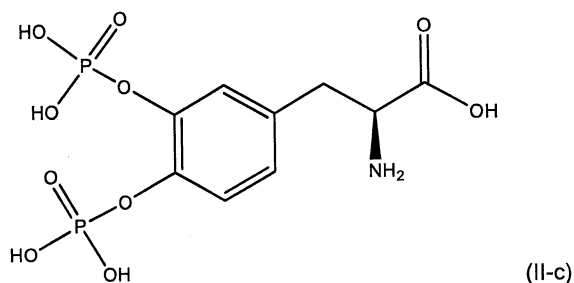
Phương án 54. Dược phẩm phối hợp theo phương án 53, trong đó hợp chất thứ hai tương ứng về cấu trúc với công thức (II-a):



Phương án 55. Dược phẩm phối hợp theo phương án 53, trong đó hợp chất thứ hai tương ứng về cấu trúc với công thức (II-b):



Phương án 56. Dược phẩm phối hợp theo phương án 53, trong đó hợp chất thứ hai tương ứng về cấu trúc với công thức (II-c):



Phương án 57. Dược phẩm phối hợp theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 49-56, trong đó tỷ lệ trọng lượng của hợp chất thứ nhất trên hợp chất thứ hai nằm trong khoảng từ 1:1 đến khoảng 1:50, tốt hơn từ khoảng 1:2 đến khoảng 1:15, thậm chí tốt hơn nữa từ khoảng 1:4 đến khoảng 1:10.

Phương án 58. Dược phẩm phối hợp theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 49 đến 57, trong đó tỷ lệ trọng lượng của hợp chất thứ nhất trên hợp chất thứ hai là khoảng 1:4.

Phương án 59. Dược phẩm phối hợp theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 49 đến 57, trong đó tỷ lệ trọng lượng của hợp chất thứ nhất trên hợp chất thứ hai là khoảng 1:7,5.

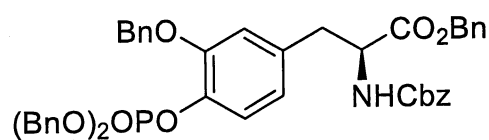
Phương án 60. Dược phẩm phối hợp theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 49 đến 57, trong đó tỷ lệ trọng lượng của hợp chất thứ nhất trên hợp chất thứ hai là khoảng 1:10.

Phương án 61. Dược phẩm phối hợp theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 49 đến 60, trong đó dược phẩm còn bao gồm nước và thích hợp để truyền.

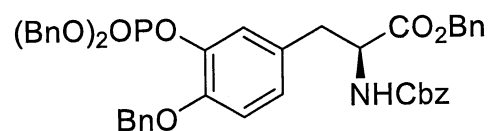
Phương án 62. Bộ kit bao gồm dược phẩm phối hợp theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 17.

Phương án 63. Bộ kit bao gồm Dược phẩm phối hợp theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 49 đến 62.

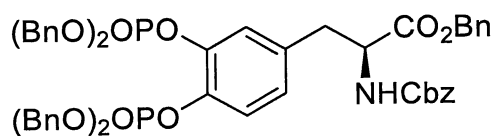
Phương án 64. Hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm



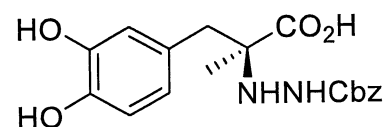
(a)



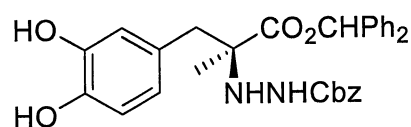
(b);



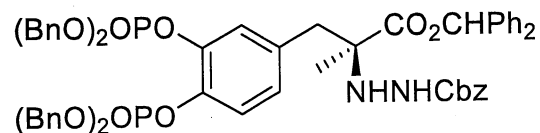
(c)



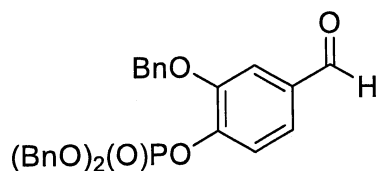
(d);



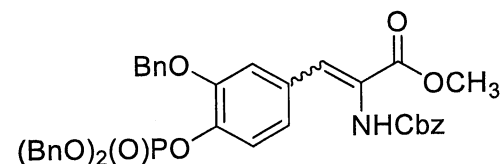
(e)



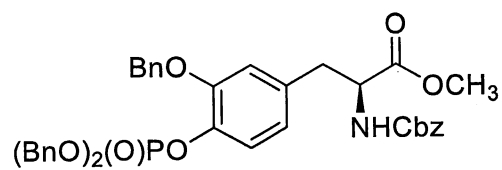
(f);



(g)

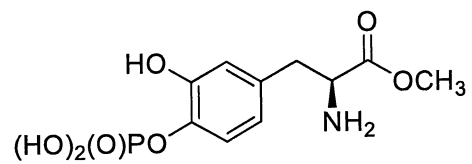


(h);

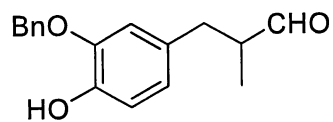


(i)

;

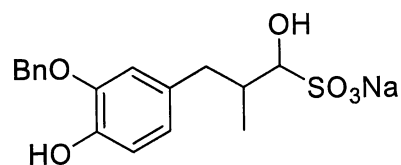


(j);

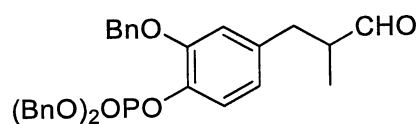


(k)

;

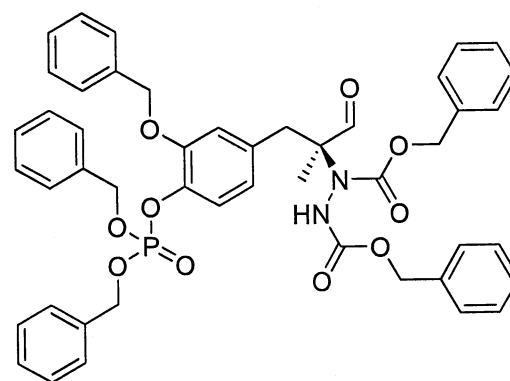


(l);

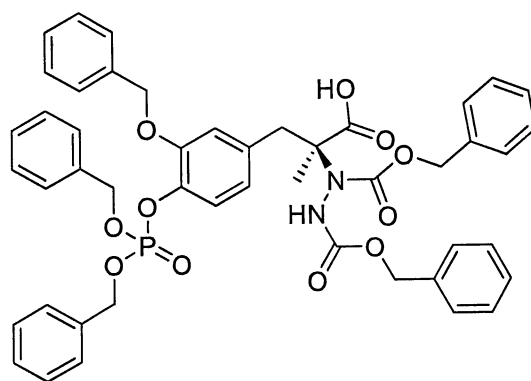


(m)

;

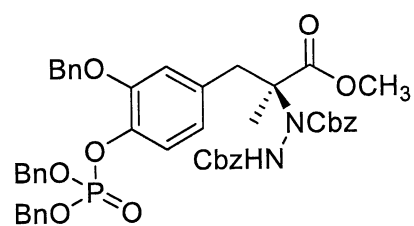


(n);

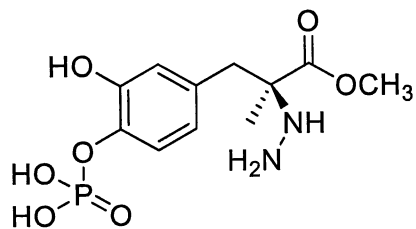


(o)

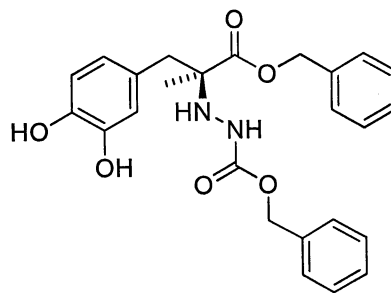
;



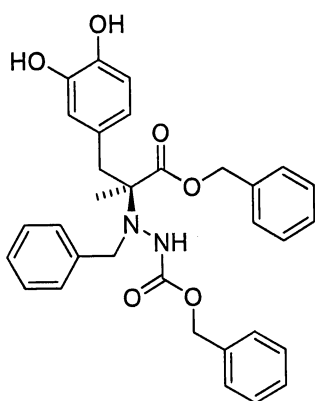
(p);



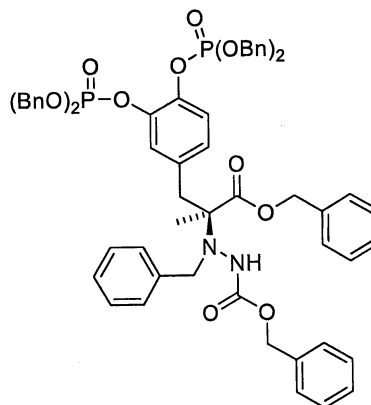
(q)



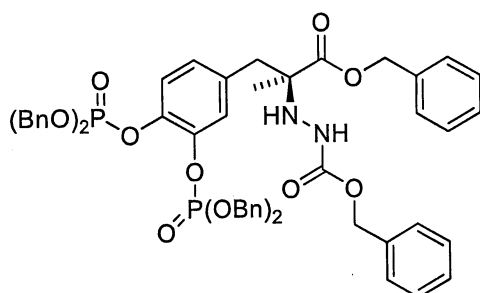
(r);



(s)



(t); và



(u).

Phương án 65. Tinh thể đa hình của L-dopa 4'-monophosphat được nhận dạng bằng nhiễu xạ bột tia X, trong đó tinh thể đa hình là:

tinh thể L-dopa 4'-monophosphat anhydrat (i) biểu thị ít nhất một đỉnh đặc trưng trong mẫu nhiễu xạ bột tia X tại các giá trị hai theta bằng $10,261 \pm 0,20$, $12,053 \pm 0,20$, $13,759 \pm 0,20$, $14,932 \pm 0,20$, $16,147 \pm 0,20$, $16,718 \pm 0,20$, $17,34 \pm 0,20$, $19,254 \pm 0,20$, $20,654 \pm 0,20$, $22,078 \pm 0,20$, $23,599 \pm 0,20$, $24,198 \pm 0,20$, $25,898 \pm 0,20$, $26,338 \pm 0,20$, và $27,117 \pm 0,20$; hoặc

tinh thể L-dopa 4'-monophosphat anhydrat (ii) biểu thị ít nhất một đỉnh đặc trưng trong mẫu nhiễu xạ bột tia X tại các giá trị hai theta bằng $8,468 \pm 0,20$, $10,234 \pm 0,20$, $11,821 \pm 0,20$, $13,084 \pm 0,20$, $13,503 \pm 0,20$, $15,48 \pm 0,20$, $15,848 \pm 0,20$, $16,513 \pm 0,20$, $18,447 \pm 0,20$, $19,346 \pm 0,20$, $20,239 \pm 0,20$, $21,139 \pm 0,20$, $24,221 \pm 0,20$, $24,865 \pm 0,20$, $25,647 \pm 0,20$.

Phương án 66. L-dopa 3'-monophosphat kết tinh biểu thị ít nhất một đỉnh đặc trưng trong mẫu nhiễu xạ bột tia X tại các giá trị hai theta bằng $8,662 \pm 0,20$, $11,286 \pm 0,20$, $15,079 \pm 0,20$, $15,678 \pm 0,20$, $16,786 \pm 0,20$, $17,288 \pm 0,20$, $18,438 \pm 0,20$, $19,682 \pm 0,20$, $20,946 \pm 0,20$, $22,188 \pm 0,20$, $22,671 \pm 0,20$, $23,088 \pm 0,20$, $24,144 \pm 0,20$, $24,744 \pm 0,20$, và $25,383 \pm 0,20$.

Phương án 67. L-dopa 3'4-diphosphat trihydrat kết tinh biểu thị ít nhất một đỉnh đặc trưng trong mẫu nhiễu xạ bột tia X tại các giá trị hai theta bằng $7,118 \pm 0,20$, $10,342 \pm 0,20$, $11,355 \pm 0,20$, $12,161 \pm 0,20$, $14,201 \pm 0,20$, $17,36 \pm 0,20$, $17,632 \pm 0,20$, $19,196 \pm 0,20$, $19,444 \pm 0,20$, $20,83 \pm 0,20$, $21,504 \pm 0,20$, $22,491 \pm 0,20$, $23,085 \pm 0,20$, $24,487 \pm 0,20$, và $25,11 \pm 0,20$.

Phương án 68. Dạng tinh thể đa hình của carbidopa 4'-monophosphat được nhận dạng bằng nhiễu xạ bột tia X, trong đó tinh thể đa hình là:

tinh thể carbidopa 4'-monophosphat trihydrat biểu thị ít nhất một đỉnh đặc trưng trong mẫu nhiễu xạ bột tia X tại các giá trị hai theta bằng $7,484 \pm 0,20$, $10,05 \pm 0,20$, $11,971 \pm 0,20$, $13,085 \pm 0,20$, $14,923 \pm 0,20$, $16,095 \pm 0,20$, $16,85 \pm 0,20$, $17,359 \pm 0,20$, $17,635 \pm 0,20$, $19,269 \pm 0,20$, $19,544 \pm 0,20$, $21,842 \pm 0,20$, $22,578 \pm 0,20$, $22,921 \pm 0,20$, và $23,822 \pm 0,20$;

tinh thể carbidopa 4'-monophosphat dihydrat biểu thị ít nhất một đỉnh đặc trưng trong mẫu nhiễu xạ bột tia X tại các giá trị hai theta bằng $7,925 \pm 0,20$, $10,28 \pm 0,20$, $12,344 \pm 0,20$, $15,002 \pm 0,20$, $15,841 \pm 0,20$, $16,158 \pm 0,20$, $17,565 \pm 0,20$, $18,506 \pm 0,20$, $19,058 \pm 0,20$, $19,473 \pm 0,20$, $19,702 \pm 0,20$, $20,188 \pm 0,20$, $20,668 \pm 0,20$, $22,37 \pm 0,20$, và $24,167 \pm 0,20$; hoặc

tinh thể carbidopa 4'-monophosphat dehydrat biểu thị ít nhất một đỉnh đặc trưng trong mẫu nhiễu xạ bột tia X tại các giá trị hai theta bằng $9,492 \pm 0,20$, $10,528 \pm 0,20$, $15,356 \pm 0,20$, $15,907 \pm 0,20$, $16,165 \pm 0,20$, $17,933 \pm 0,20$, $18,737 \pm 0,20$, $19,429 \pm 0,20$, $21,176 \pm 0,20$, và $22,626 \pm 0,20$.

Phương án 69. Dạng tinh thể đa hình của carbidopa 3'-monophosphat được nhận dạng bằng nhiễu xạ bột tia X, trong đó tinh thể đa hình là:

tinh thể carbidopa 3'-monophosphat (i) biểu thị ít nhất một đỉnh đặc trưng trong mẫu nhiễu xạ bột tia X tại các giá trị hai theta bằng $9,171 \pm 0,20$, $13,539 \pm 0,20$, $14,23 \pm 0,20$, $15,589 \pm 0,20$, $15,979 \pm 0,20$, $18,394 \pm 0,20$, $18,832 \pm 0,20$, $19,315 \pm 0,20$, $22,143 \pm 0,20$, và $22,81 \pm 0,20$; hoặc

tinh thể carbidopa 3'-monophosphat (ii) biểu thị ít nhất một đỉnh đặc trưng trong mẫu nhiễu xạ bột tia X tại các giá trị hai theta bằng $4,433 \pm 0,20$, $8,917 \pm 0,20$, $9,654 \pm 0,20$, $13,192 \pm 0,20$, $15,288 \pm 0,20$, $15,747 \pm 0,20$, $17,886 \pm 0,20$, $19,291 \pm 0,20$, $20,554 \pm 0,20$, và $21,797$.

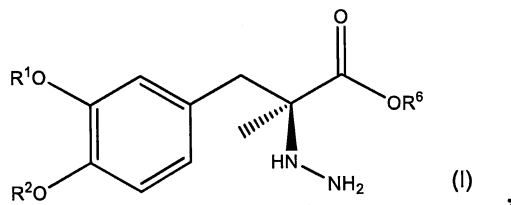
Phương án 70. Tinh thể muối carbidopa 3'4-diphosphat natri biểu thị ít nhất một đỉnh đặc trưng trong mẫu nhiễu xạ bột tia X tại các giá trị hai theta bằng $5,852 \pm 0,20$, $6,861 \pm 0,20$, $7,338 \pm 0,20$, $11,159 \pm 0,20$, $11,729 \pm 0,20$, $12,953 \pm 0,20$, $13,714 \pm 0,20$, $14,381 \pm 0,20$, $14,686 \pm 0,20$, $15,479 \pm 0,20$, $16,676 \pm 0,20$, $17,179 \pm 0,20$, $17,592 \pm 0,20$, $18,861 \pm 0,20$ và $20,305 \pm 0,20$.

Cần hiểu rằng phần mô tả chi tiết trên đây và các ví dụ kèm theo chỉ nhằm để minh họa và không giới hạn phạm vi của sáng chế, phạm vi bảo hộ của sáng chế chỉ được xác định bằng các yêu cầu bảo hộ kèm theo và nội dung tương đương của chúng.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ thấy rõ các thay đổi và cải biến khác nhau đối với các phương án được bộc lộ. Những thay đổi và cải biến như vậy bao gồm nhưng không giới hạn bởi những thay đổi, cải biến liên quan đến cấu trúc hóa học, phần tử thể, dẫn xuất, hợp chất trung gian, quá trình tổng hợp, dược phẩm, công thức phối chế hoặc phương pháp sử dụng theo sáng chế, có thể được tiến hành mà không vượt ra ngoài phạm vi bảo hộ của sáng chế.

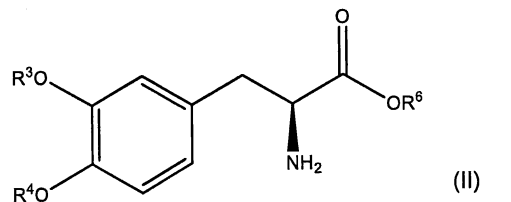
YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Dược phẩm chứa hợp chất thứ nhất tương ứng về cấu trúc với công thức (I):



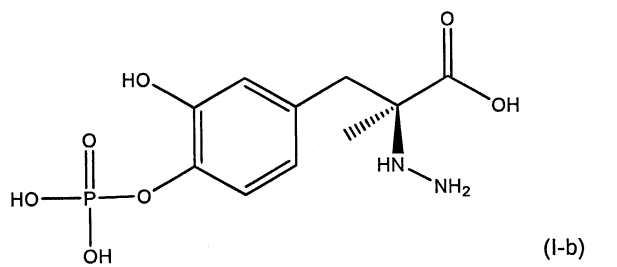
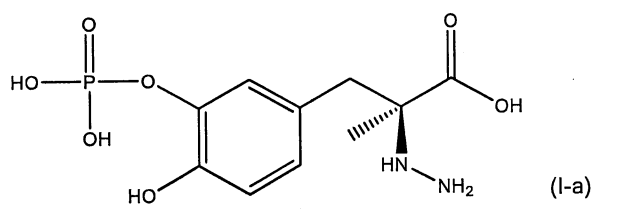
hoặc muối được dụng của hợp chất này, trong đó mỗi gốc R^1 và R^2 được lựa chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, $-P(O)(OH)_2$, và $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; R^5 là C_1 - C_4 -alkyl; R^6 là hydro hoặc C_1 - C_4 -alkyl; và với điều kiện ít nhất một trong số R^1 và R^2 là $-P(O)(OH)_2$ hoặc $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; và

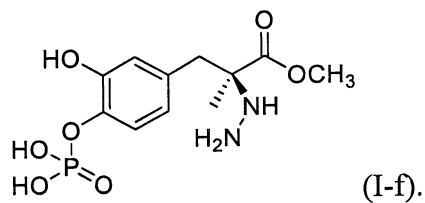
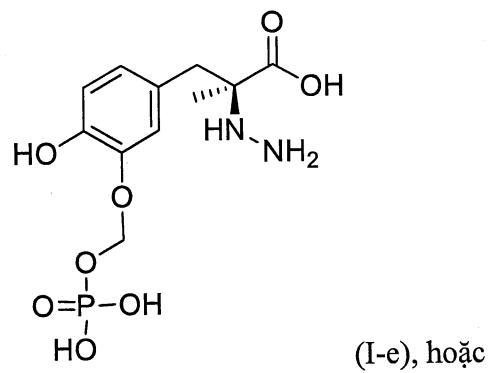
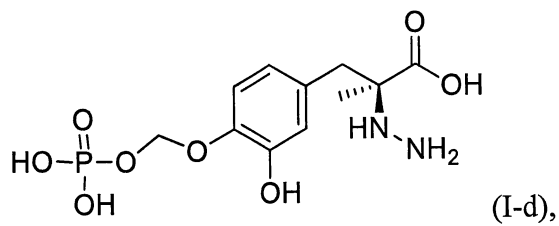
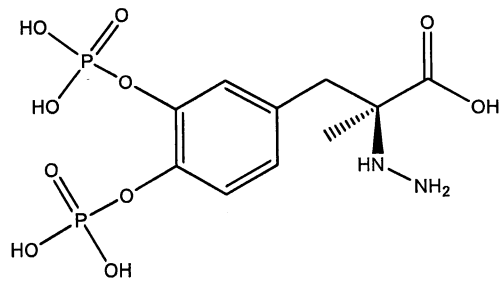
hợp chất thứ hai tương ứng về cấu trúc với công thức (II):



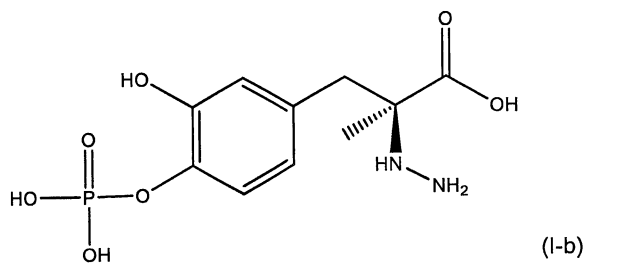
hoặc muối được dụng của hợp chất này, trong đó mỗi gốc R^3 và R^4 được lựa chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, $-P(O)(OH)_2$, và $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; R^5 là C_1 - C_4 -alkyl; R^6 là hydro hoặc C_1 - C_4 -alkyl; và với điều kiện ít nhất một trong số R^3 và R^4 là $-P(O)(OH)_2$ hoặc $-R^5-O-P(O)(OH)_2$.

2. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó hợp chất thứ nhất là:



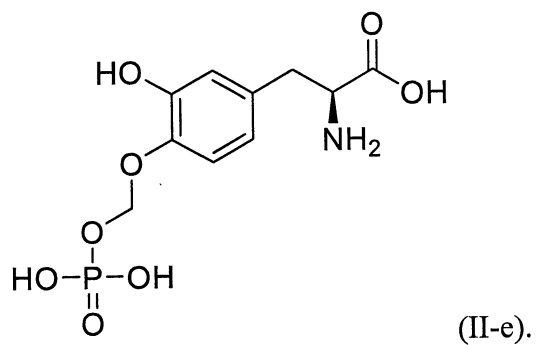
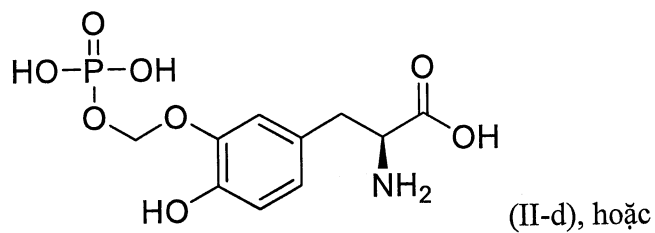
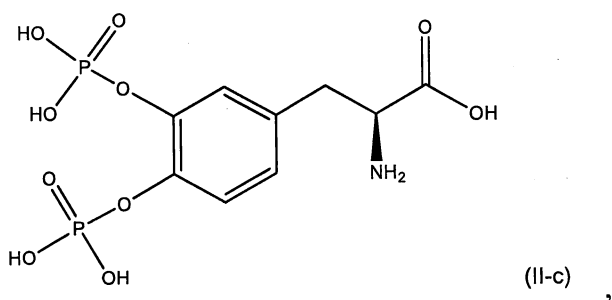
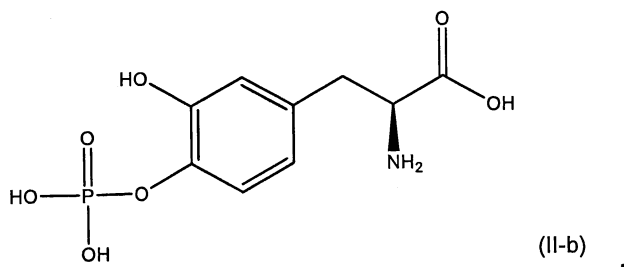
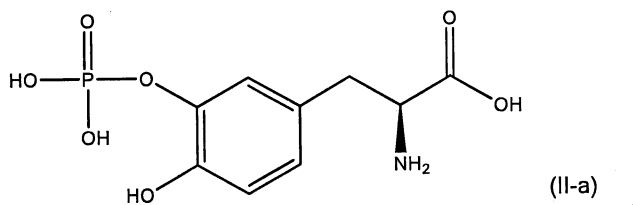


3. Dược phẩm theo điểm 1 hoặc 2, trong đó hợp chất thứ nhất là hợp chất tương ứng về cấu trúc với công thức (I-b):

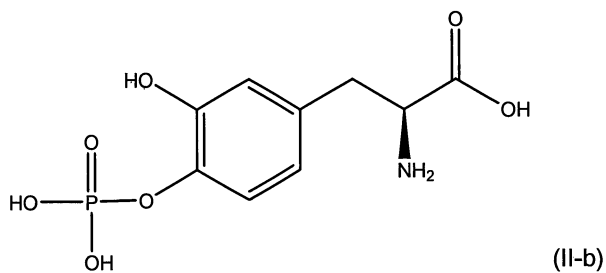


hoặc muối dược dụng của nó.

4. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó hợp chất thứ hai là:



5. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó hợp chất thứ hai là hợp chất tương ứng về cấu trúc với công thức (II-b):



hoặc muối dược dụng của nó.

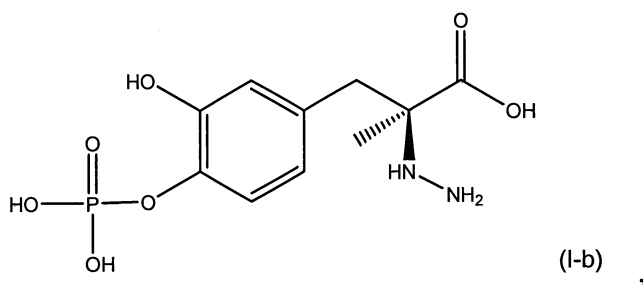
6. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó dược phẩm này còn chứa thêm chất mang dược dụng.

7. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, trong đó hợp chất thứ nhất hoặc muối dược dụng của hợp chất này có độ hòa tan ít nhất khoảng 200 mg/ml trong dung dịch nước ở độ pH trung tính, và hợp chất thứ hai hoặc muối dược dụng của hợp chất này có độ hòa tan ít nhất khoảng 400 mg/ml trong dung dịch nước ở độ pH trung tính.

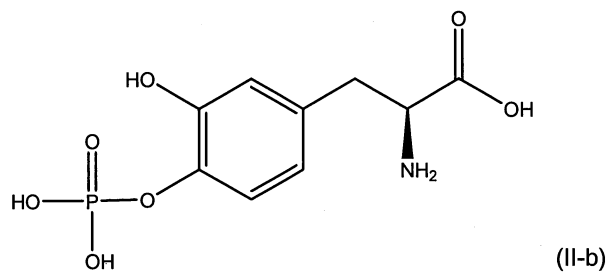
8. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, trong đó dược phẩm này còn chứa nước và thích hợp để truyền.

9. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8, trong đó dược phẩm này là dược phẩm chứa nước thích hợp để dùng theo đường dưới da.

10. Dược phẩm chứa hợp chất thứ nhất là hợp chất tương ứng về cấu trúc với công thức (I-b):



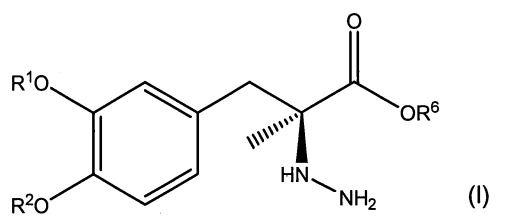
hoặc muối dược dụng của hợp chất này; và hợp chất thứ hai là hợp chất tương ứng về cấu trúc với công thức (II-b):



hoặc muối được dụng của nó,

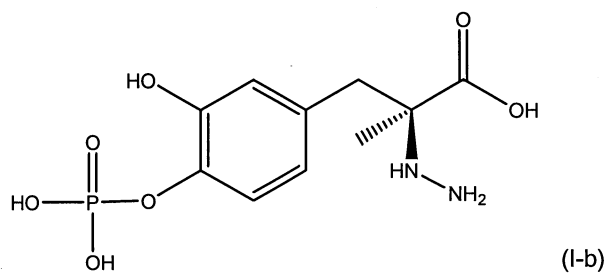
trong đó dược phẩm này là dược phẩm chứa nước thích hợp để dùng theo đường dưới da.

11. Hợp chất tương ứng về cấu trúc với công thức (I):



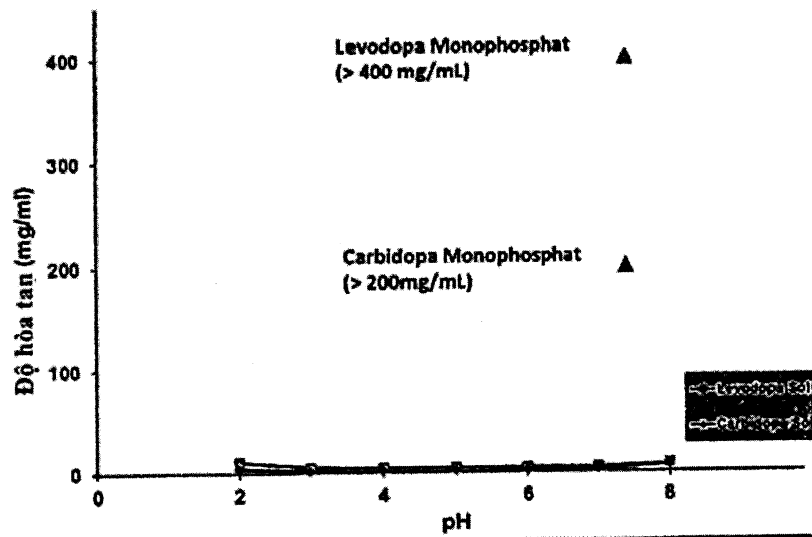
hoặc muối được dụng của hợp chất này, trong đó mỗi gốc R^1 và R^2 được lựa chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, $-P(O)(OH)_2$, và $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; R^5 là C_1 - C_4 -alkyl; R^6 là hydro hoặc C_1 - C_4 -alkyl; và với điều kiện ít nhất một trong số R^1 và R^2 là $-P(O)(OH)_2$ hoặc $-R^5-O-P(O)(OH)_2$.

12. Hợp chất hoặc muối theo điểm 11, trong đó hợp chất này tương ứng về cấu trúc với công thức (I-b):



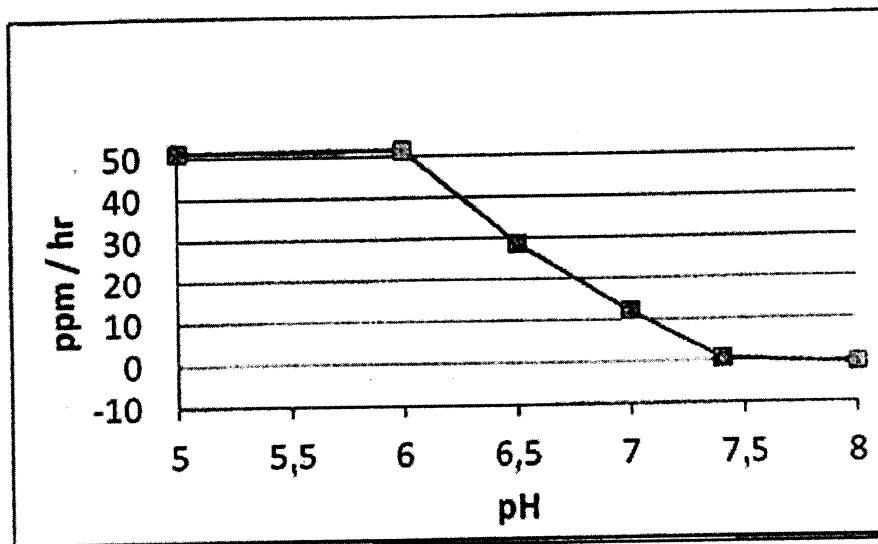
1/22

Fig. 1: Độ hòa tan của L-Dopa 4'-Monophosphat và Carbidopa 4'-Monophosphat



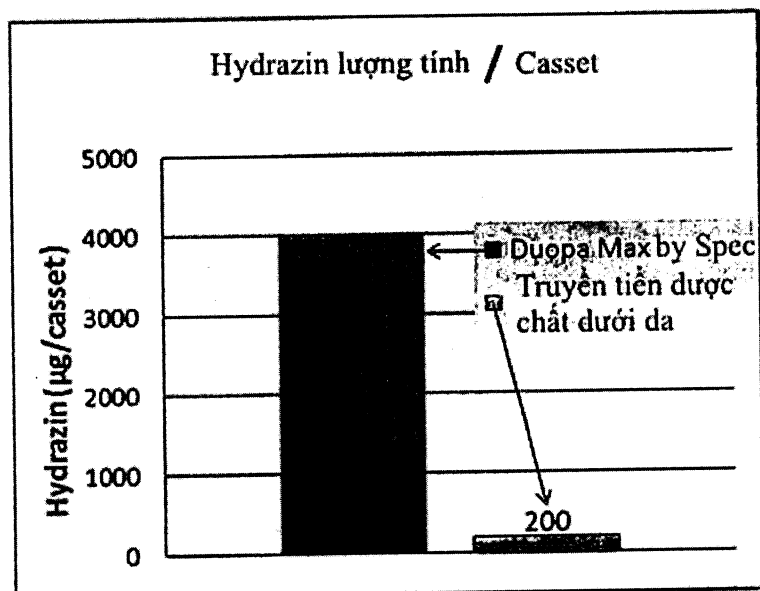
2/22

Fig. 2: Sự giải phóng hydrazin từ dung dịch chứa L-Dopa 4'-Monophosphat và Carbidopa 4'-Monophosphat (tỷ lệ 4:1) đối với độ pH



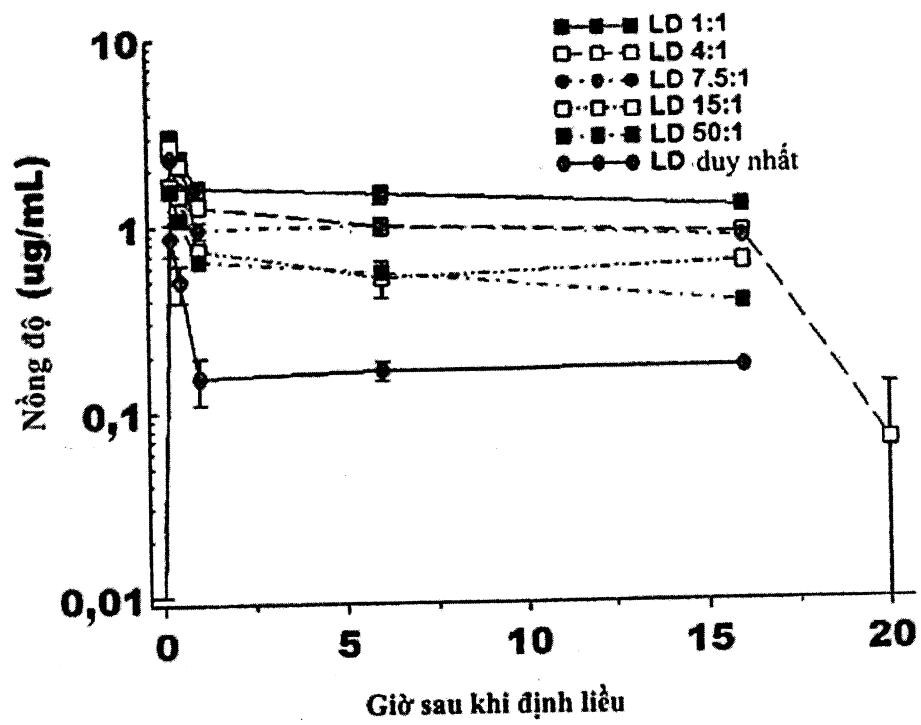
3/22

Fig. 3: So sánh sự giải phóng hydrazin giữa Duopa và dung dịch chứa L-Dopa 4'-Monophosphat và Carbidopa 4'-Monophosphat (4:1)



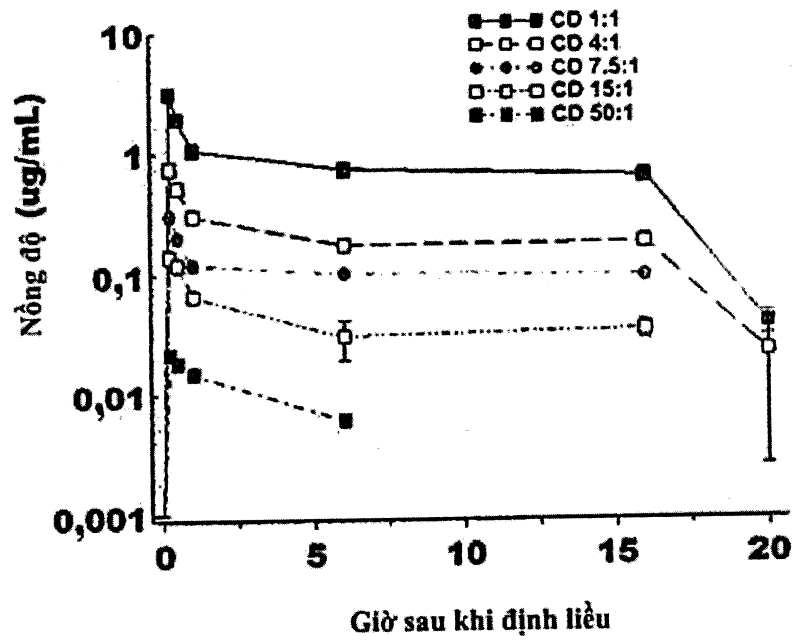
4/22

Fig. 4: Mối quan hệ thời gian - nồng độ ở chuột (Các mức L-Dopa trong máu)



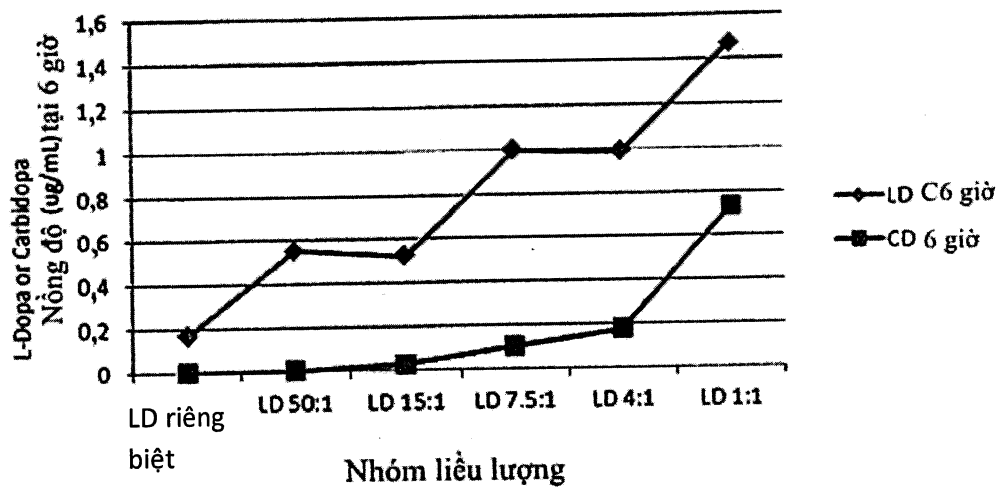
5/22

Fig. 5: Mối quan hệ thời gian - nồng độ ở chuột (Các mức Carbidopa trong máu)



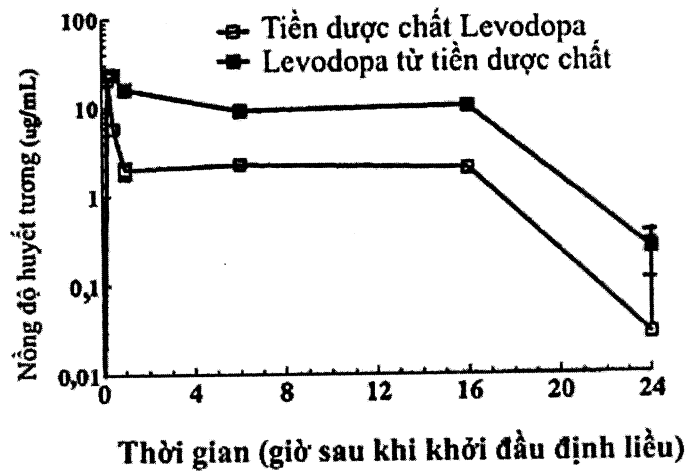
6/22

Fig. 6: Các mức L-Dopa và Carbidopa ổn định trong máu



7/22

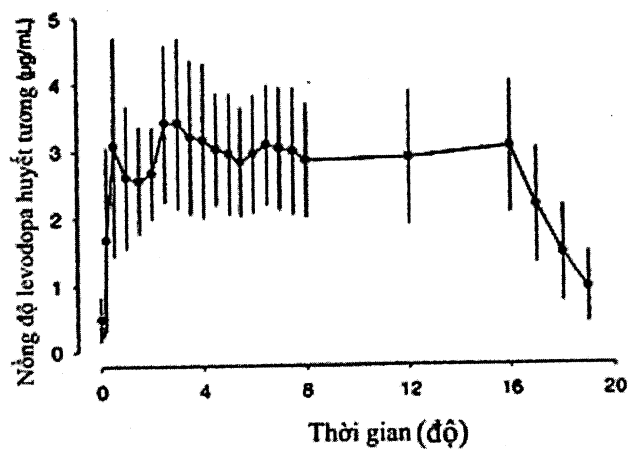
Fig. 7: Mối quan hệ thời gian - nồng độ ở chuột (Các mức L-Dopa và L-Dopa 4'-Monophosphat trong máu)



8/22

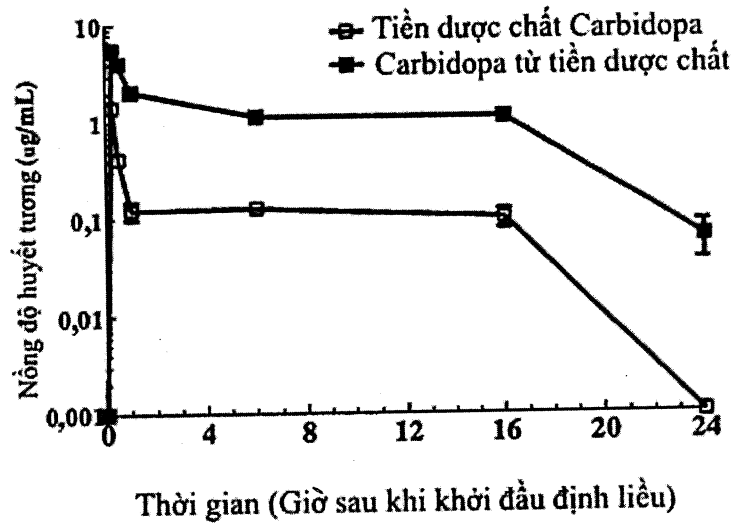
Fig. 8: Mối quan hệ thời gian - nồng độ ở người của L-Dopa bằng cách truyền Duopa[®] theo đường ruột

Các nồng độ huyết tương (trung bình + độ lệch chuẩn) đối với mối quan hệ thời gian - nồng độ của Levodopa với DUOPA (levodopa, 1580 + 403 mg; carbidopa, 366 + 92 mg) truyền 16 giờ



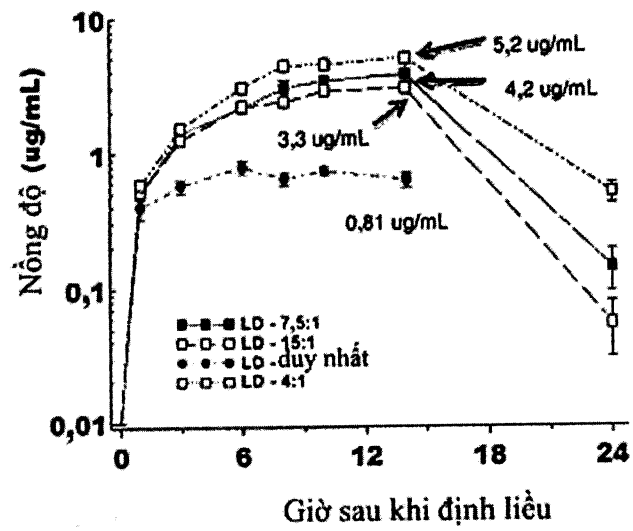
9/22

Fig. 9: Mối quan hệ thời gian - nồng độ ở chuột (Các mức Carbidopa và Carbidopa 4'-Monophosphat trong máu)



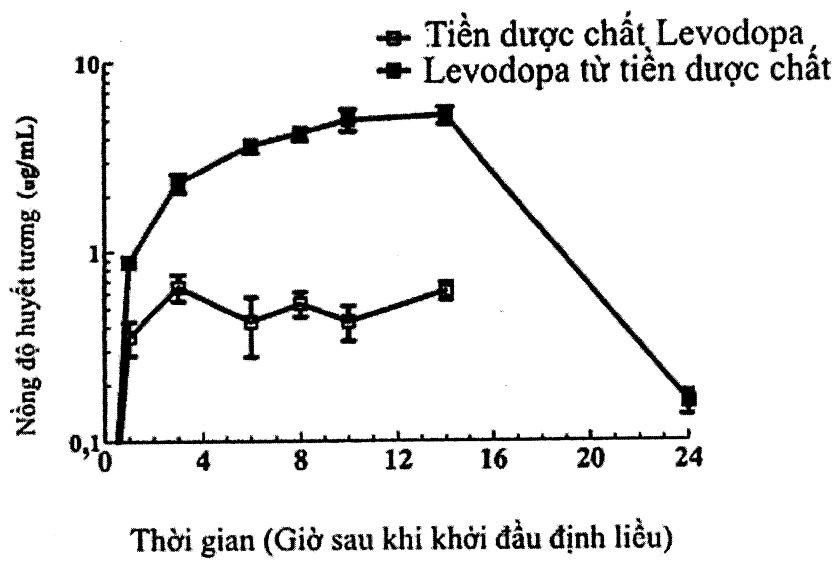
10/22

Fig. 10: Mối quan hệ thời gian - nồng độ ở lợn con
(Các mức L-Dopa trong máu)



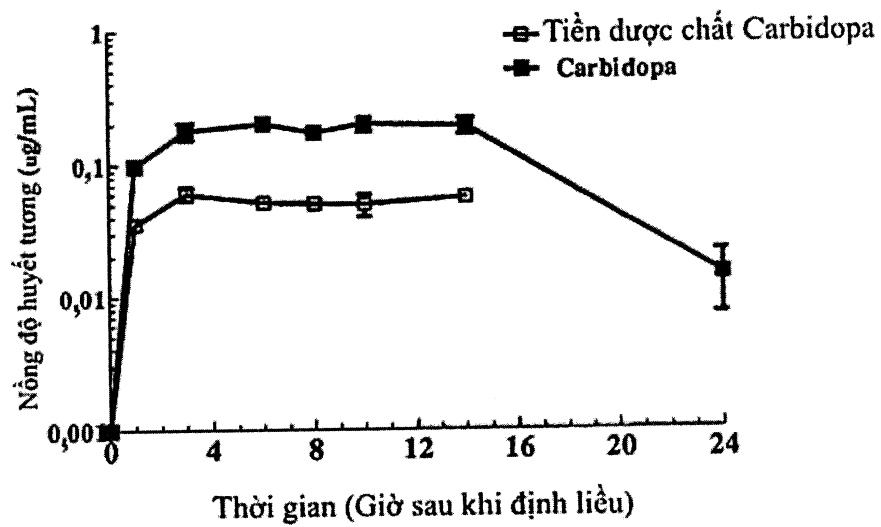
11/22

Fig. 11: Mối quan hệ thời gian - nồng độ ở lợn con
(Các mức L-Dopa và L-Dopa 4'-Monophosphat trong máu)



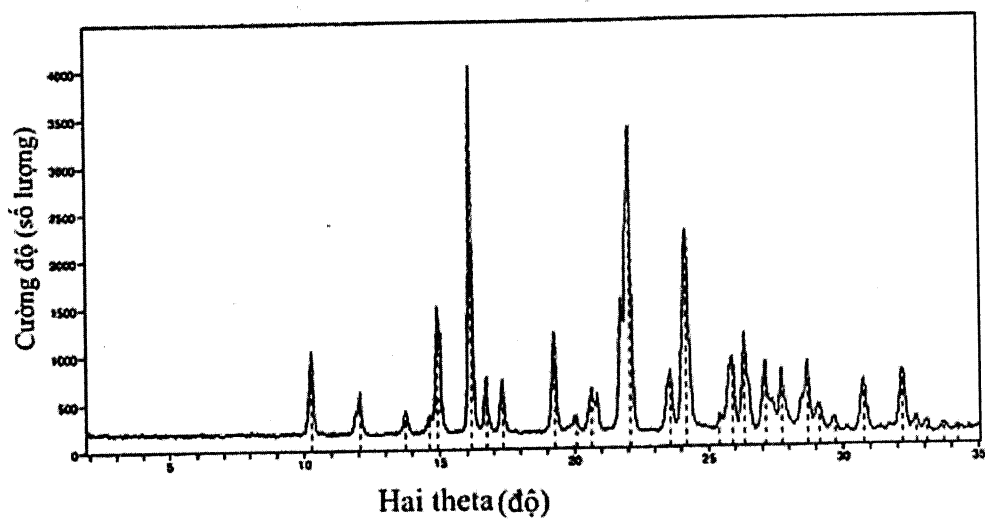
12/22

Fig. 12: Mối quan hệ thời gian - nồng độ ở lợn con (Các mức Carbidoa và Carbidoa 4'-Monophosphat trong máu)



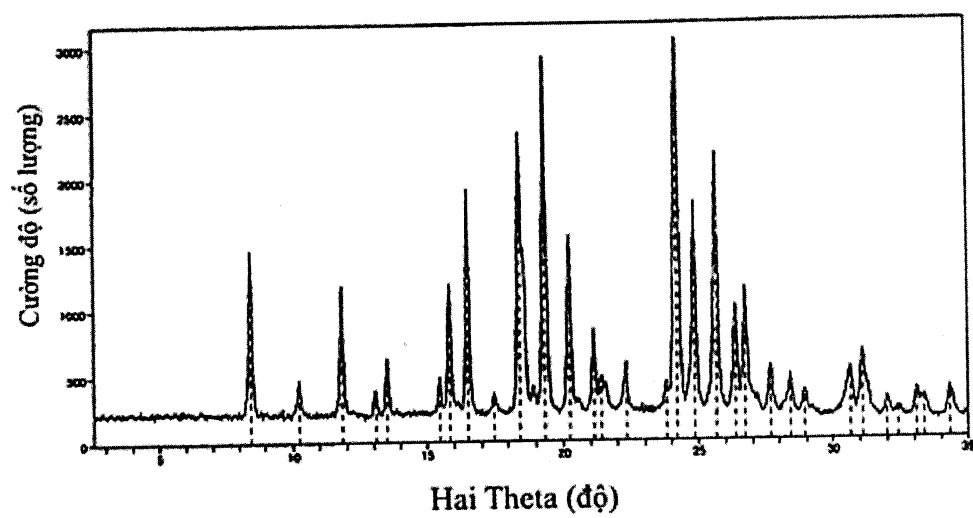
13/22

Fig. 13: Mẫu nhiễu xạ bột tia X của L-Dopa 4'-Monophosphat anhydrat (i)



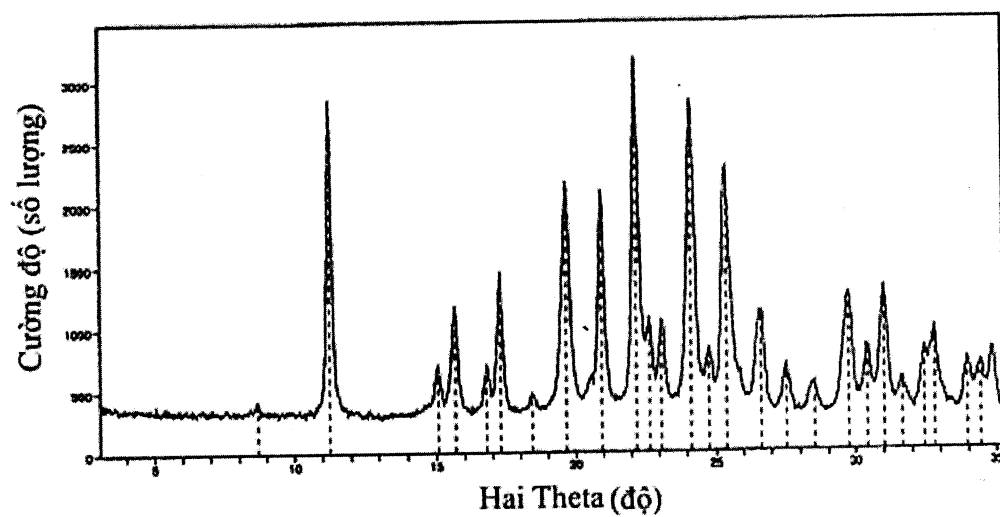
14/22

Fig. 14: Mẫu nhiễu xạ bột tia X của L-dopa 4'-monophosphat anhydrat (ii)



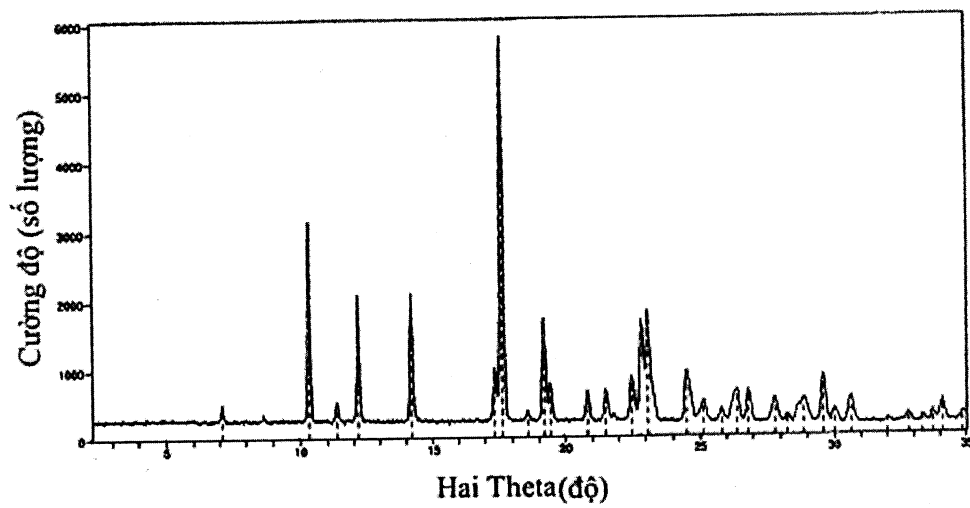
15/22

Fig. 15: Mẫu nhiễu xạ bột tia X của L-dopa 3'-monophosphat



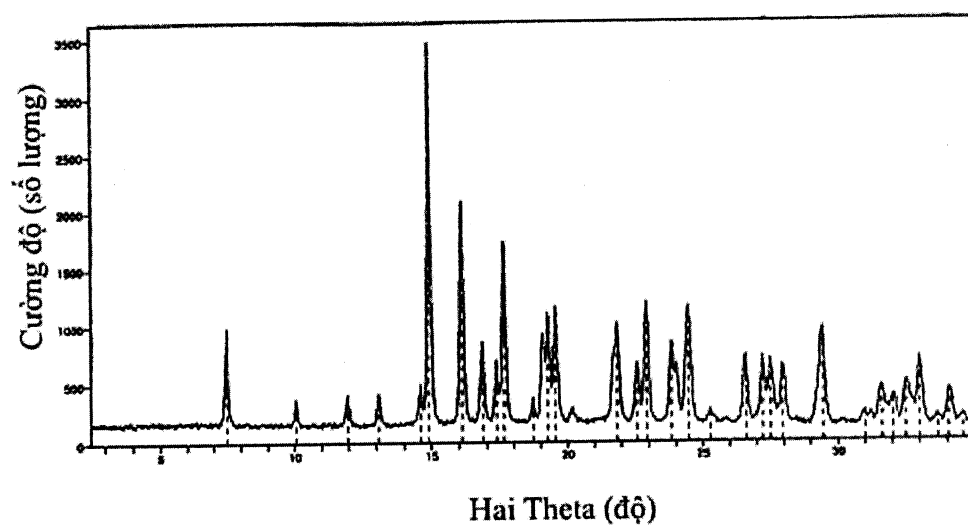
16/22

Fig. 16: Mẫu nhiễu xạ bột tia X của L-dopa 3',4'-diphosphat trihydrat



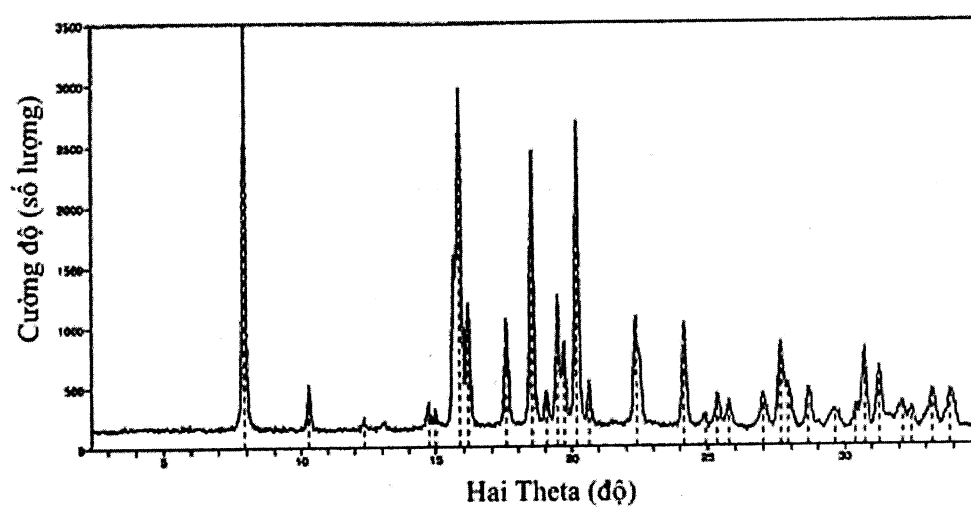
17/22

Fig. 17: Mẫu nhiễu xạ bột tia X của Carbidopa 4'-monophosphat trihydrat



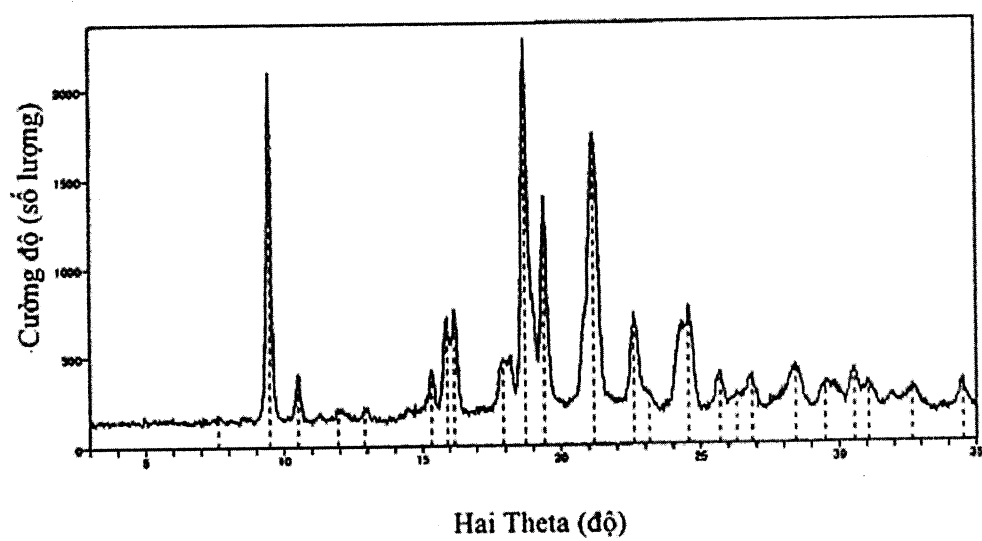
18/22

Fig. 18: Mẫu nhiễu xạ bột tia X của Carbidopa 4'-monophosphat dihydrat



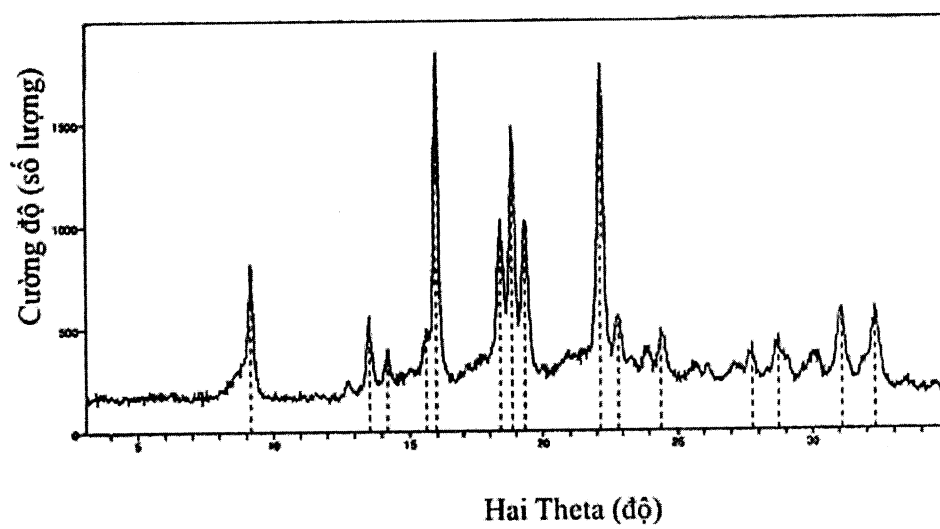
19/22

Fig. 19: Mẫu nhiễu xạ bột tia X của Carbidopa 4'-monophosphat dehydrat



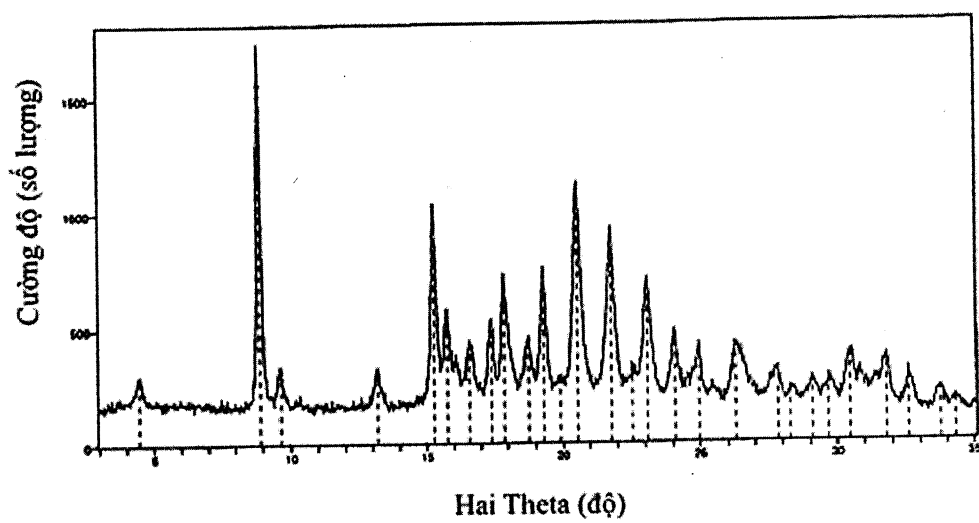
20/22

Fig. 20: Mẫu nhiễu xạ bột tia X của Carbidopa 3'-monophosphat (i)



21/22

Fig. 21: Mẫu nhiễu xạ bột tia X của Carbidopa 3'-monophosphat (ii)



22/22

Fig. 22: Mẫu nhiễu xạ bột tia X của muối Carbidopa 3',4'-diphosphat natri

