

SIB EX5115R

P49112SM-EPC-PCT [M&S-IRN.FID4422407]

Traduzione in lingua italiana del Brevetto Europeo domanda

n° 15791424.3, pubblicazione n° 3209302

a nome di **AbbVie Inc.**

di **1 North Waukegan Road, North Chicago, Illinois 60064, U.S.A.**

* * * * *

"PROFARMACI DI CARBIDOPA E L-DOPA E LORO USO PER TRATTARE IL MORBO DI
PARKINSON"

Jacopo de Benedetti
USBM-043R B

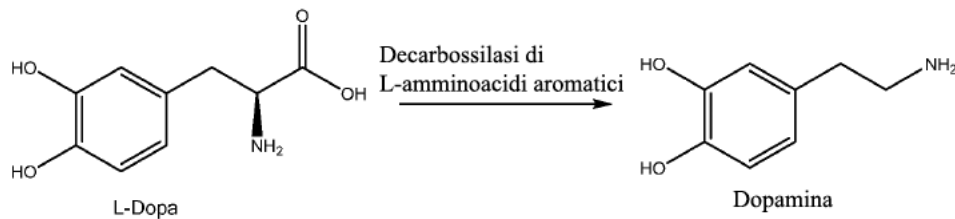
DESCRIZIONE

CAMPO DELL'INVENZIONE

La presente descrizione si riferisce a (a) profarmaci di carbidopa, (b) profarmaci di L-dopa, (c) combinazioni farmaceutiche e composizioni comprendenti un profarmaco di carbidopa e/o un profarmaco di L-dopa e (d) metodi di trattamento del morbo di Parkinson e condizioni associate che comprendono la somministrazione di un profarmaco di carbidopa e un profarmaco di L-dopa ad un soggetto con malattia di Parkinson.

FONDAMENTO DELL'INVENZIONE

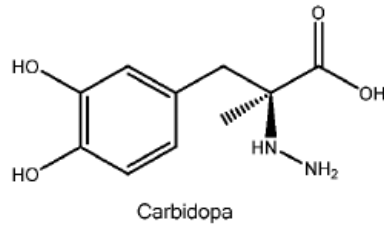
La malattia di Parkinson è una condizione neurodegenerativa cronica e progressiva caratterizzata da livelli ridotti nel cervello del neurotrasmettitore dopamina (*cioè*, 3,4-diidrossifenetilammina). Somministrazione di L-dopa (*cioè*, L-3,4-diidrossifenilalanina) è attualmente la terapia più efficace per il trattamento di un paziente con malattia di Parkinson. La L-dopa, che a differenza della dopamina può attraversare la barriera emato-encefalica, viene convertita enzimaticamente nel cervello in dopamina con conseguente aumento dei livelli di dopamina:



Alcune versioni mono- e di-fosforilate di L-dopa sono descritte in Pawelek et al., *Cancer Research* (1986) 46: 493-497 per i loro effetti citotossici contro le cellule di melanoma. Composizioni comprendenti *ad es.* L-dopa mono- o di-fosfati sono descritte in US 2012/0288446 A1 per il loro potenziale uso nel cemento osseo. Alcuni esteri monofosforilati di L-dopa per somministrazione orale sono descritti in EP 0 393 781 A2. Maeda et al., *Phosphorus Research Bulletin*. (2011) 25: 56-60 descrive alcune versioni mono-fosforilate di L-dopa. US 3,132,171 descrive alcune versioni fosforilate di L-dopa per somministrazione orale utili come antidepressivo.

La conversione di L-dopa in dopamina è catalizzata da L-amminoacido aromatico decarbossilasi, un enzima ubiquitario che promuove il metabolismo centrale e periferico della L-dopa a dopamina. A causa del metabolismo periferico della L-dopa, è necessaria una dose relativamente grande di L-dopa per ottenere livelli di

dopamina terapeutamente efficaci nel cervello. La somministrazione di dosi di L-dopa così elevate determina livelli elevati di dopamina periferica che possono causare nausea in alcuni pazienti. Per ovviare a questi problemi, la L-dopa viene generalmente somministrata in concomitanza con un inibitore periferico di L-amminoacido aromatico decarbossilasi come la carbidopa (cioè, acido (2S)-3-(3,4-diidrossifenil)-2-idrazino-2-metilpropanoico):



La co-somministrazione di carbidopa con L-dopa inibisce il metabolismo periferico della L-dopa in dopamina, che riduce significativamente la dose di L-dopa necessaria per una risposta terapeutamente efficace e riduce gli effetti collaterali associati.

Anche quando L-dopa e carbidopa sono co-somministrate, tuttavia, è difficile mantenere costantemente i livelli desiderati di dopamina nel cervello a causa dell'emivita relativamente breve della L-dopa nel plasma. Inoltre, la tolleranza di molti pazienti alla variabilità dei livelli di dopamina nel cervello diminuisce con il progredire della malattia. Un approccio che è stato efficace nel ridurre la variabilità dei livelli di dopamina è la somministrazione intestinale continua di una dose regolabile di un gel di L-dopa/carbidopa noto con il nome commerciale DuoDopa® in Europa e Duopa® negli Stati Uniti. DuoDopa®/Duopa® è una sospensione di L-dopa/carbidopa monoidrato (rapporto 4:1 tra L-dopa e carbidopa monoidrato) in un gel acquoso (carbossimetilcellulosa sodica) avente una viscosità che consente una distribuzione omogenea delle particelle di sostanza micronizzata. Il gel viene rilasciato nell'intestino tenue prossimale attraverso un tubo nel digiuno inserito attraverso una porta di gastrostomia percutanea endoscopica. DuoDopa®/Duopa® è confezionato in serbatoi per cassette medicinali e continuamente somministrato tramite una pompa di infusione ambulatoria comandata da software. Sebbene L-dopa e carbidopa siano stati co-somministrati per il trattamento del morbo di Parkinson per diversi decenni, un sistema di somministrazione costante in termini farmacocinetici che non richiede l'inserimento intestinale non è

disponibile in commercio.

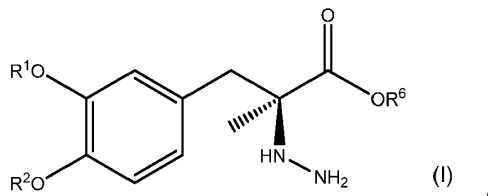
Una delle principali sfide allo sviluppo di modi meno invasivi o comunque migliorati di somministrazione di L-dopa e carbidopa è stata la solubilità di questi composti. Ciascuno ha una bassa solubilità in acqua nell'intervallo di pH richiesto per l'infusione. Formulazioni stabili, più altamente concentrate e/o meno viscosi comprendenti L-dopa e/o carbidopa (o composti in grado di bioconversione *in vivo* a L-dopa e/o carbidopa) sono desiderabili. Tali formulazioni possono fornire vantaggi rispetto alla terapia di infusione intestinale esistente, tra cui: (a) riduzione del volume e miglioramento della pompabilità della formulazione da fornire al paziente che consente anche una riduzione delle dimensioni e del peso del dispositivo di somministrazione; (b) prolungare la durata di conservazione della formulazione riducendo la degradazione e migliorando la stabilità della formulazione; e/o (c) fornire al paziente una maggiore flessibilità nella gestione del trattamento riducendo o eliminando i requisiti di conservazione a freddo per la formulazione (ad esempio tempi più lunghi per manipolare la formulazione al di fuori della conservazione refrigerata). Tali formulazioni stabili, più altamente concentrate e/o meno viscosi possono anche essere impiegate in modalità di somministrazione meno invasive (ad esempio infusione sottocutanea).

Di conseguenza, vi è una continua necessità di composizioni e metodi migliorati in grado di fornire livelli di dopamina continui e consistenti nel cervello per trattare efficacemente disturbi del movimento come il morbo di Parkinson. La presente descrizione fornisce tali composizioni e metodi migliorati.

SOMMARIO DELL'INVENZIONE

La presente invenzione fornisce composizioni farmaceutiche e il loro uso nel trattare la malattia di Parkinson, così come composti, come esposto nelle rivendicazioni allegate.

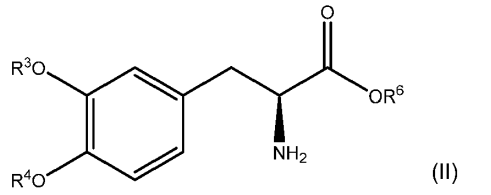
In un aspetto, la presente descrizione riguarda un composto corrispondente in struttura a Formula (I):



o un suo sale accettabile farmaceuticamente, in cui R^1 e R^2 sono scelti ognuno indipendentemente dal gruppo

costituito da idrogeno, $-P(O)(OH)_2$, e $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; R^5 è un C₁-C₄-alchile; R^6 è idrogeno o un C₁-C₄-alchile; e a condizione che almeno uno di R^1 e R^2 è $-P(O)(OH)_2$ o $-R^5-O-P(O)(O)_2$.

In un altro aspetto, la presente descrizione si riferisce ad un composto corrispondente alla struttura di Formula (II):



o un suo sale accettabile farmaceuticamente, in cui R^3 e R^4 sono scelti ognuno indipendentemente dal gruppo costituito da idrogeno, $-P(O)(OH)_2$, e $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; R^5 è un C₁-C₄-alchile; R^6 è idrogeno o un C₁-C₄-alchile; e a condizione che almeno uno di R^3 e R^4 è $-P(O)(OH)_2$ o $-R^5-O-P(O)(OH)_2$.

In un altro aspetto, la presente descrizione si riferisce ad una combinazione farmaceutica comprendente un primo composto corrispondente alla struttura di Formula (I), o un suo sale accettabile farmaceuticamente, e un secondo composto corrispondente alla struttura di Formula (II) o un suo sale accettabile farmaceuticamente.

In un altro aspetto, la presente descrizione si riferisce ad una composizione farmaceutica comprendente un primo composto corrispondente alla struttura di Formula (I), o un suo sale accettabile farmaceuticamente, e un veicolo accettabile farmaceuticamente. In certi aspetti, la composizione farmaceutica può inoltre comprendere un secondo composto corrispondente alla struttura di Formula (II) o un suo sale accettabile farmaceuticamente.

In un altro aspetto, la presente descrizione si riferisce ad un metodo per trattare malattia di Parkinson o una condizione associata in un paziente comprendente il somministrare al paziente una quantità terapeuticamente efficace di una combinazione farmaceutica comprendente un primo composto corrispondente alla struttura di Formula (I), o un suo sale accettabile farmaceuticamente, e un secondo composto corrispondente alla struttura di Formula (II), o un suo sale accettabile farmaceuticamente. In certi aspetti, il metodo comprende il somministrare il primo composto corrispondente alla struttura di Formula (I), o un suo sale accettabile farmaceuticamente, e il secondo composto corrispondente alla struttura di Formula (II) in una singola composizione farmaceutica o in composizioni farmaceutiche separate.

Ulteriori vantaggi della presente descrizione saranno evidenti agli esperti nella tecnica dalla lettura di questa domanda di brevetto. I paragrafi seguenti sono destinati ad essere illustrativi e non dovrebbero essere considerati tali da restringere il campo dell'invenzione.

BREVE DESCRIZIONE DEI DISEGNI

Figura 1 è un grafico della solubilità di L-dopa 4'-monofosfato e carbidopa 4'-monofosfato a un pH di 7,4 e la solubilità di L-dopa e carbidopa.

Figura 2 è un grafico di rilascio di idrazina da una soluzione di L-dopa 4'-monofosfato e carbidopa 4'-fosfato in un rapporto di 4:1 a vari livelli di pH.

Figura 3 è un grafico che confronta il rilascio di idrazina tra Duopa® e una soluzione di L-dopa 4'-monofosfato e carbidopa 4'-monofosfato in un rapporto di 4:1.

Figura 4 è un profilo di tempo-concentrazione dei livelli ematici di L-dopa nei ratti dopo somministrazione di una combinazione di L-dopa 3',4'-difosfato e carbidopa 3',4'-difosfato a rapporti di dosi differenti.

Figura 5 è un profilo di tempo-concentrazione dei livelli ematici di carbidopa nei ratti dopo somministrazione di una combinazione di L-dopa 3',4'-difosfato e carbidopa 3',4'-difosfato a rapporti di dosi differenti.

Figura 6 è un grafico dei livelli ematici allo stato stazionario di L-dopa e carbidopa nei ratti dopo somministrazione di una combinazione di L-dopa 3',4'-difosfato e carbidopa 3',4'-difosfato a rapporti di dosi differenti.

Figura 7 è un profilo di tempo-concentrazione di livelli di L-dopa nel sangue e livelli di L-dopa 4'-monofosfato in ratti dopo somministrazione di una combinazione di L-dopa 4'-monofosfato e carbidopa 4'-monofosfato in un rapporto di 4:1.

Figura 8 è un profilo di tempo-concentrazione dei livelli ematici di L-dopa nell'uomo dopo la somministrazione di Duopa®.

Figura 9 è un profilo tempo-concentrazione dei livelli ematici di carbidopa e dei livelli di carbidopa 4'-monofosfato nel ratto dopo somministrazione di una combinazione di L-dopa 4'-monofosfato e carbidopa 4'-monofosfato in un rapporto di 4:1.

Figura 10 è un profilo di tempo-concentrazione dei livelli ematici di L-dopa in mini-maiali dopo somministrazione di una combinazione di L-dopa 3',4'-difosfato e carbidopa 3',4'-difosfato a rapporti di dosi differenti.

Figura 11 è un profilo di tempo-concentrazione di livelli di L-dopa nel sangue e livelli di L-dopa 4'-monofosfato nel sangue in mini-maiali dopo somministrazione di una combinazione di L-dopa 4'-monofosfato e carbidopa 4'-monofosfato in un rapporto di 15:1.

Figura 12 è un profilo di tempo-concentrazione dei livelli ematici di carbidopa e dei livelli di carbidopa 4'-monofosfato nel sangue in mini-maiali dopo somministrazione di una combinazione di L-dopa 4'-monofosfato e carbidopa 4'-monofosfato in un rapporto di 15:1

Figura 13 è un modello di diffrazione di raggi X da polvere di L-dopa 4'-monofosfato anidro (i).

Figura 14 è un modello di diffrazione di raggi X da polvere di L-dopa 4'-monofosfato anidro (ii).

Figura 15 è un modello di diffrazione dei raggi X da polvere di L-dopa 3'-monofosfato.

Figura 16 è un modello di diffrazione dei raggi X da polvere di L-dopa 3',4'-difosfato triidrato.

Figura 17 è un modello di diffrazione dei raggi X da polvere di carbidopa 4'-monofosfato triidrato.

Figura 18 è un modello di diffrazione dei raggi X da polvere di carbidopa 4'-monofosfato diidrato.

Figura 19 è un modello di diffrazione dei raggi X da polvere di carbidopa 4'-monofosfato de-idrato.

Figura 20 è un modello di diffrazione dei raggi X da polvere di carbidopa 3'-monofosfato (i).

Figura 21 è un modello di diffrazione dei raggi X da polvere di carbidopa 3'-monofosfato (ii).

Figura 22 è un modello di diffrazione dei raggi X da polvere di carbidopa 3',4'-difosfato di sale sodico.

DESCRIZIONE DETTAGLIATA DELL'INVENZIONE

Questa descrizione scritta utilizza esempi per descrivere la descrizione, compresa la modalità migliore, e anche per consentire a qualsiasi persona esperta nella tecnica di praticare la descrizione, compresa la fabbricazione e l'uso di uno qualsiasi dei profarmaci di fosfato di carbidopa descritti o composizioni farmaceutiche, ed eseguire uno qualsiasi dei metodi o procedimenti descritti.

I. Definizioni

Le intestazioni di sezione usate in questa sezione e nell'intera descrizione non sono da intendersi come limitative. Quando viene riportato un intervallo numerico, ciascun numero intermedio all'interno dell'intervallo è esplicitamente contemplato con lo stesso grado di precisione. Ad esempio, per l'intervallo da 6 a 9, sono contemplati i numeri 7 e 8 in aggiunta a 6 e 9 e, per l'intervallo da 6,0 a 7,0, i numeri 6,0, 6,1, 6,2, 6,3, 6,4, 6,5, 6,6, 6,7, 6,8, 6,9 e 7,0 sono espressamente contemplati. Allo stesso modo, tutti i rapporti indicati includono anche tutti i sotto-rapporti che rientrano nel rapporto più ampio.

Le forme singolari "un", "uno" e "il" includono riferimenti plurali, a meno che il contesto non indichi chiaramente il contrario.

Il termine "e/o" come usato in una frase come "A e/o B" nel presente documento intende includere "A e B", "A o B", "A" e "B".

Il termine "circa" generalmente si riferisce a un intervallo di numeri che una persona esperta nella tecnica considererebbe equivalente al valore citato (*cioè*, avente la stessa funzione o risultato). In molti casi, il termine "circa" può includere numeri arrotondati alla cifra significativa più vicina.

A meno che il contesto non richieda diversamente, i termini "comprendere", "comprende" e "comprendente" sono usati sulla base di una chiara comprensione del fatto che devono essere interpretati in modo inclusivo, anziché esclusivo, e che il Richiedente intende ciascuna di quelle parole sia interpretata in tal modo nel costruire questo brevetto, comprese le rivendicazioni sottostanti.

I termini "migliorare" e "migliorando" hanno il loro significato semplice e ordinario per un esperto nella tecnica delle scienze farmaceutiche o mediche e includono specificamente il miglioramento degli effetti del morbo di Parkinson, o la diminuzione o la riduzione di un effetto collaterale del morbo di Parkinson.

Il termine "paziente" include mammiferi ed esseri umani, in particolare esseri umani.

Il termine "veicolo accettabile farmaceuticamente" o "eccipiente accettabile farmaceuticamente" si riferisce a qualsiasi solvente, mezzo di dispersione, conservanti, antiossidanti, rivestimenti, agenti isotonici e ritardanti l'assorbimento e simili, che sono compatibili con la somministrazione farmaceutica.

Il termine "sale accettabile farmaceuticamente" si riferisce ad un sale di un composto che è accettabile

farmaceuticamente e che possiede l'attività farmacologica desiderata del composto progenitore. Tali sali includono: (1) sali di addizione con acidi, formati con acidi inorganici come acido cloridrico, acido bromidrico, acido solforico, acido nitrico, acido fosforico e simili; o formati con acidi organici come acido acetico, acido propionico, acido esanoico, acido ciclopentanpropionico, acido glicolico, acido piruvico, acido lattico, acido malonico, acido succinico, acido malico, acido maleico, acido fumarico, acido tartarico, acido citrico, acido benzoico, acido 3-(4-idrossibenzoil)benzoico, acido cinnamico, acido mandelico, acido metansolfonico, acido etansolfonico, acido 1,2-etan-disolfonico, acido 2-idrossietansolfonico, acido benzensolfonico, acido 4-clorobenzensolfonico, acido 2-naftalensolfonico, acido 4-toluensolfonico, acido canforasolfonico, acido 4-metilbicyclo[2.2.2]-ott-2-ene-1-carbossilico, acido glucoeptico, acido 3-fenilpropionico, acido trimetilacetico, acido terz-butilacetico, acido laurilsolfonico, acido gluconico, acido glutammico, acido idrossinaftoico, acido salicilico, acido stearico, acido muconico e simili; e (2) sali formati quando un protone acido presente nel composto progenitore è sostituito da uno ione metallico, *ad es.*, uno ione di metallo alcalino, uno ione alcalino terroso o uno ione di alluminio; o si coordina con una base organica come etanolammina, dietanolammina, trietanolammina, N-metilglucamina, dicicloesilammina e simili.

I termini "ridurre" e "riduzione" hanno i loro significati semplici e ordinari per un esperto nella tecnica delle scienze farmaceutiche o mediche e includono specificamente la diminuzione o il decremento del numero di eventi, la durata o l'intensità di un effetto collaterale della malattia di Parkinson, come discinesie o allucinazioni.

Il termine "quantità terapeuticamente efficace" significa una quantità di un composto che, quando somministrato a un paziente affetto o suscettibile al morbo di Parkinson o ad una condizione associata, è sufficiente, da sola o in combinazione con terapie aggiuntive, per effettuare il trattamento per il morbo di Parkinson o la condizione associata. La "quantità terapeuticamente efficace" varierà a seconda, per esempio, del composto, della condizione trattata e della sua gravità, e dell'età e del peso del paziente da trattare.

I termini "trattare" e "trattamento" hanno il loro significato semplice e ordinario per un esperto nella tecnica delle scienze farmaceutiche o mediche e includono specificamente il miglioramento della qualità della vita o la riduzione dei sintomi o degli effetti collaterali del morbo di Parkinson.

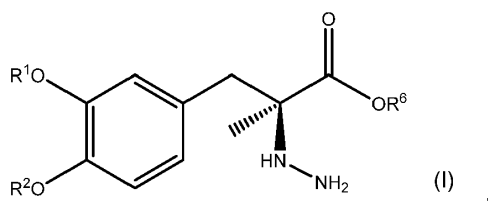
II. Profarmaci di carbidopa e L-Dopa

Come precedentemente menzionato, la solubilità acquosa intrinsecamente bassa di L-dopa e carbidopa a pH fisiologicamente accettabile per l'infusione presenta una sfida tecnica significativa allo sviluppo di composizioni farmaceutiche e metodi di trattamento migliorati. Tali sfide includono, ad esempio, difficoltà nel raggiungere il volume di dosaggio appropriato e la stabilità della formulazione entro i limiti di pH richiesti. Queste difficoltà sono inoltre complicate dal fatto che le composizioni farmaceutiche e i metodi di trattamento forniscono una regolazione appropriata dal punto di vista farmacocinetico e costante in termini farmacocinetici dei livelli di dopamina nel cervello del paziente.

I precedenti approcci di profarmaco sono falliti per una serie di motivi a causa di queste sfide tecniche (tra cui insufficiente stabilità chimica, insufficiente solubilità, problemi di bioconversione *in vivo*, e simili) e nessun profarmaco di L-dopa o profarmaco di carbidopa per infusione sono stati commercializzati con successo. I profarmaci, combinazioni e composizioni farmaceutiche, e metodi di trattamento della presente descrizione, tuttavia, hanno superato queste sfide. Essi possono essere usati per trattare pazienti affetti dal morbo di Parkinson e condizioni associate e non sempre richiedono un intervento chirurgico invasivo. In varie realizzazioni della presente descrizione, le composizioni comprendono i profarmaci di L-dopa e carbidopa che si convertono in L-dopa e carbidopa *in vivo* consentendo la somministrazione con metodi di somministrazione continui inclusa la somministrazione intragastrica, intramuscolare, endovenosa e sottocutanea. Questi nuovi profarmaci, combinazioni, composizioni e metodi della presente descrizione rappresentano un progresso nel trattamento della malattia di Parkinson e di altre condizioni correlate.

A. Profarmaci di Carbidopa

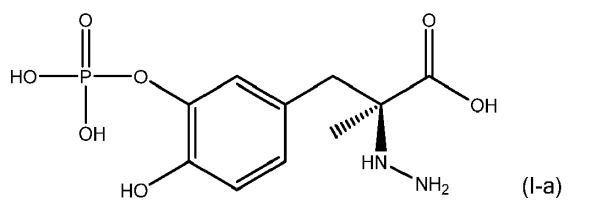
In una realizzazione, quindi, la presente invenzione si riferisce ad un composto corrispondente alla struttura di Formula (I):



o un suo sale accettabile farmaceuticamente, in cui R^1 e R^2 sono scelti ognuno indipendentemente dal gruppo costituito da idrogeno, $-P(O)(OH)_2$, e $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; R^5 è un C_1-C_4 -alchile; R^6 è idrogeno o un C_1-C_4 -alchile; e a condizione che almeno uno di R^1 e R^2 è $-P(O)(OH)_2$ o $-R^5-O-P(O)(OH)_2$. In un aspetto, il composto corrisponde in struttura a Formula (I). In un altro aspetto, il composto è un sale accettabile farmaceuticamente di un composto corrispondente alla struttura di Formula (I).

In un'altra realizzazione, la presente descrizione si riferisce ad un composto corrispondente alla struttura di Formula (I) o un suo sale accettabile farmaceuticamente, in cui R^1 e R^2 sono scelti ognuno indipendentemente dal gruppo costituito da idrogeno e $-P(O)(OH)_2$; R^6 è idrogeno o un C_1-C_4 -alchile; e a condizione che almeno uno di R^1 e R^2 è $-P(O)(OH)_2$. In un aspetto, il composto corrisponde in struttura a Formula (I). In un altro aspetto, il composto è un sale accettabile farmaceuticamente di un composto corrispondente alla struttura di Formula (I).

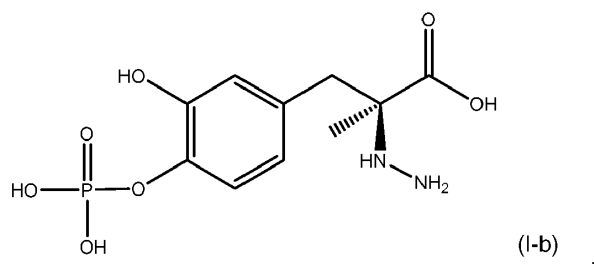
In un'altra realizzazione, la presente descrizione si riferisce ad un composto corrispondente alla struttura di Formula (I-a):



o un suo sale accettabile farmaceuticamente. In un aspetto, il composto corrisponde in struttura a Formula (I-a).

In un altro aspetto, il composto è un sale accettabile farmaceuticamente di un composto corrispondente alla struttura di Formula (I-a).

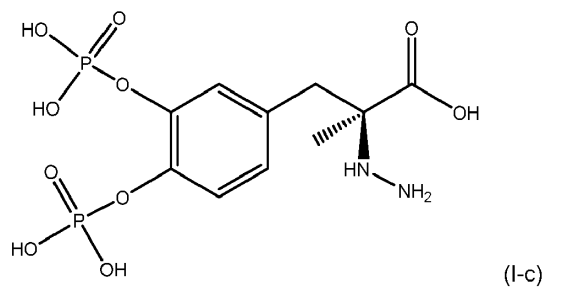
In un'altra realizzazione, la presente descrizione si riferisce ad un composto corrispondente alla struttura di Formula (I-b):



o un suo sale accettabile farmaceuticamente. In un aspetto, il composto corrisponde in struttura a Formula (I-b).

In un altro aspetto, il composto è un sale accettabile farmaceuticamente di un composto corrispondente alla struttura di Formula (I-b).

In un'altra realizzazione, la presente descrizione si riferisce ad un composto corrispondente alla struttura di Formula (I-c):



o un suo sale accettabile farmaceuticamente. In un aspetto, il composto corrisponde in struttura a Formula (I-c).

In un altro aspetto, il composto è un sale accettabile farmaceuticamente di un composto corrispondente alla struttura di Formula (I-c).

In un'altra realizzazione, la presente descrizione si riferisce ad un composto corrispondente alla struttura di Formula (I) o un suo sale accettabile farmaceuticamente, in cui R^1 e R^2 sono scelti ognuno indipendentemente dal gruppo costituito da idrogeno e $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; in cui R^5 è un C_1-C_4 -alchile; R^6 è idrogeno o un C_1-C_4 -alchile; e a condizione che almeno uno di R^1 e R^2 è $-R^5-O-P(O)(OH)_2$.

In un'altra realizzazione, la presente descrizione si riferisce ad un composto corrispondente alla struttura di Formula (I) o un suo sale accettabile farmaceuticamente, in cui R^1 e R^2 sono scelti ognuno indipendentemente dal gruppo costituito da idrogeno e $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; in cui R^5 è metile; R^6 è idrogeno o un C_1-C_4 -alchile; e a condizione che almeno uno di R^1 e R^2 è $-R^5-O-P(O)(OH)_2$.

In un'altra realizzazione, la presente descrizione si riferisce ad un composto corrispondente alla struttura di Formula (I) o un suo sale accettabile farmaceuticamente, in cui R^1 e R^2 sono scelti ognuno indipendentemente dal gruppo costituito da idrogeno e $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; in cui R^5 è etile; R^6 è idrogeno o un C_1-C_4 -alchile; e a condizione che almeno uno di R^1 e R^2 è $-R^5-OP(O)(OH)_2$.

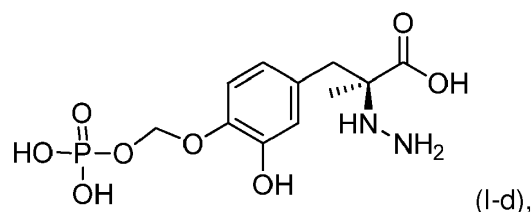
In un'altra realizzazione, la presente descrizione si riferisce ad un composto corrispondente alla struttura di Formula (I) o un suo sale accettabile farmaceuticamente, in cui R^1 e R^2 sono scelti ognuno indipendentemente dal gruppo costituito da idrogeno e $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; in cui R^5 è propile; R^6 è idrogeno o un C_1-C_4 -alchile; e a condizione che almeno uno di R^1 e R^2 è $-R^5-O-P(O)(OH)_2$.

In un'altra realizzazione, la presente descrizione si riferisce ad un composto corrispondente alla struttura di Formula (I) o un suo sale accettabile farmaceuticamente, in cui R^1 e R^2 sono scelti ognuno indipendentemente dal gruppo costituito da idrogeno e $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; in cui R^5 è butile; R^6 è idrogeno o un C_1-C_4 -alchile; e a condizione che almeno uno di R^1 e R^2 è $-R^5-OP(O)(OH)_2$.

In un'altra realizzazione, la presente descrizione si riferisce ad un composto corrispondente alla struttura di Formula (I) o un suo sale accettabile farmaceuticamente, in cui R^1 e R^2 sono scelti ognuno indipendentemente dal gruppo costituito da idrogeno, $-P(O)(OH)_2$, e $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; R^5 è un C_1-C_2 -alchile; R^6 è idrogeno; e a condizione che almeno uno di R^1 e R^2 è $-P(O)(OH)_2$ o $-R^5-O-P(O)(OH)_2$.

In un'altra realizzazione, la presente descrizione si riferisce ad un composto corrispondente alla struttura di Formula (I) o un suo sale accettabile farmaceuticamente, in cui R^1 e R^2 sono ciascuno indipendentemente idrogeno o $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; R^5 è un C_1-C_2 -alchile; R^6 è idrogeno; e a condizione che uno di R^1 e R^2 è $-R^5-O-P(O)(OH)_2$.

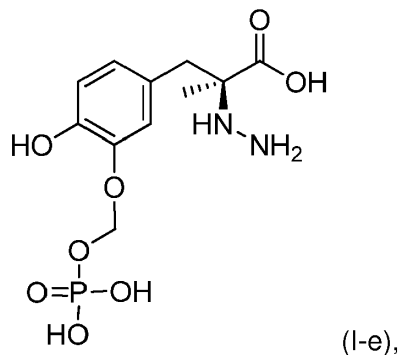
In un'altra realizzazione, la presente descrizione si riferisce ad un composto corrispondente alla struttura di Formula (I-d):



o un suo sale accettabile farmaceuticamente. In un aspetto, il composto corrisponde in struttura a Formula (I-d).

In un altro aspetto, il composto è un sale accettabile farmaceuticamente di un composto corrispondente alla struttura di Formula (I-d).

In un'altra realizzazione, la presente descrizione si riferisce ad un composto corrispondente alla struttura di Formula (I-e):



o un suo sale accettabile farmaceuticamente. In un aspetto, il composto corrisponde in struttura a Formula (I-e).

In un altro aspetto, il composto è un sale accettabile farmaceuticamente di un composto corrispondente alla struttura di Formula (I-e).

In un'altra realizzazione, la presente descrizione si riferisce ad un composto corrispondente alla struttura di Formula (I) o un suo sale accettabile farmaceuticamente, in cui R^1 e R^2 sono scelti ognuno indipendentemente dal gruppo costituito da idrogeno e $-P(O)(OH)_2$; R^6 è idrogeno o un C_1 - C_4 -alchile; e a condizione che almeno uno di R^1 e R^2 è $-P(O)(OH)_2$.

In un'altra realizzazione, la presente descrizione si riferisce ad un composto corrispondente alla struttura di Formula (I) o un suo sale accettabile farmaceuticamente, in cui R^1 e R^2 sono scelti ognuno indipendentemente dal gruppo costituito da idrogeno e $-P(O)(OH)_2$; R^6 è metile; e a condizione che almeno uno di R^1 e R^2 è $-P(O)(OH)_2$.

In un'altra realizzazione, la presente descrizione si riferisce ad un composto corrispondente alla struttura di Formula (I) o un suo sale accettabile farmaceuticamente, in cui R^1 e R^2 sono scelti ognuno indipendentemente dal gruppo costituito da idrogeno e $-P(O)(OH)_2$; R^6 è etile; e a condizione che almeno uno di R^1 e R^2 è -

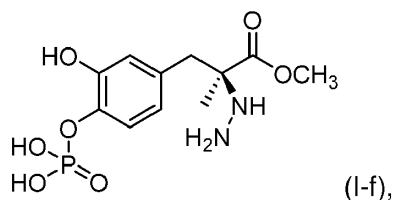
$P(O)(OH)_2$.

In un'altra realizzazione, la presente descrizione si riferisce ad un composto corrispondente alla struttura di Formula (I) o un suo sale accettabile farmaceuticamente, in cui R^1 e R^2 sono scelti ognuno indipendentemente dal gruppo costituito da idrogeno e $-P(O)(OH)_2$; R^6 è propile; e a condizione che almeno uno di R^1 e R^2 è $-P(O)(OH)_2$.

In un'altra realizzazione, la presente descrizione si riferisce ad un composto corrispondente alla struttura di Formula (I) o un suo sale accettabile farmaceuticamente, in cui R^1 e R^2 sono scelti ognuno indipendentemente dal gruppo costituito da idrogeno e $-P(O)(OH)_2$; R^6 è butile; e a condizione che almeno uno di R^1 e R^2 è $-P(O)(OH)_2$.

In un'altra realizzazione, la presente descrizione si riferisce ad un composto corrispondente alla struttura di Formula (I) o un suo sale accettabile farmaceuticamente, in cui R^1 e R^2 sono ciascuno indipendentemente idrogeno, $-P(O)(OH)_2$ o $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; R^5 è un C_1-C_2 -alchile; R^6 è un C_1-C_2 -alchile; e a condizione che uno di R^1 e R^2 è $-P(O)(OH)_2$ o $-R^5-O-P(O)(OH)_2$.

In un'altra realizzazione, la presente descrizione si riferisce ad un composto corrispondente alla struttura di Formula (I-f):

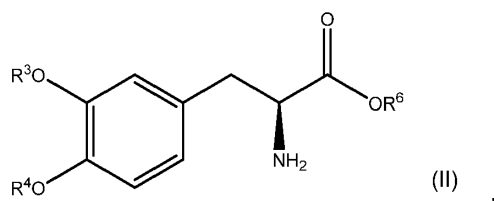


o un suo sale accettabile farmaceuticamente. In un aspetto, il composto corrisponde in struttura a Formula (I-f).

In un altro aspetto, il composto è un sale accettabile farmaceuticamente di un composto corrispondente alla struttura di Formula (I-f).

B. Profarmaci di L-Dopa

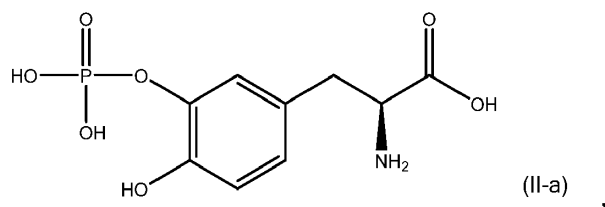
In un caso, la presente descrizione si riferisce ad un composto corrispondente alla struttura di Formula (II):



o un suo sale accettabile farmaceuticamente, in cui \mathbf{R}^3 e \mathbf{R}^4 sono scelti ognuno indipendentemente dal gruppo costituito da idrogeno, $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$, e $-\mathbf{R}^5\text{-O-P}(\text{O})(\text{OH})_2$; \mathbf{R}^5 è un $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alchile; \mathbf{R}^6 è idrogeno o un $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alchile; e a condizione che almeno uno di \mathbf{R}^3 e \mathbf{R}^4 è $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ o $-\mathbf{R}^5\text{-O-P}(\text{O})(\text{OH})_2$. In un aspetto, il composto corrisponde in struttura a Formula (II). In un altro aspetto, il composto è un sale accettabile farmaceuticamente di un composto corrispondente alla struttura di Formula (II).

In un altro caso, la presente descrizione si riferisce ad un composto corrispondente alla struttura di Formula (II) o un suo sale accettabile farmaceuticamente, in cui \mathbf{R}^3 e \mathbf{R}^4 sono scelti ognuno indipendentemente dal gruppo costituito da idrogeno e $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$; \mathbf{R}^6 è idrogeno o un $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alchile; e a condizione che almeno uno di \mathbf{R}^3 e \mathbf{R}^4 è $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$. In un aspetto, il composto corrisponde in struttura a Formula (II). In un altro aspetto, il composto è un sale accettabile farmaceuticamente di un composto corrispondente alla struttura di Formula (II).

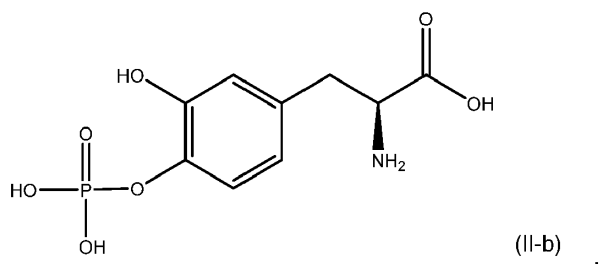
In un altro caso, la presente descrizione si riferisce ad un composto corrispondente alla struttura di Formula (II-a):



o un suo sale accettabile farmaceuticamente. In un aspetto, il composto corrisponde in struttura a Formula (II-a).

In un altro aspetto, il composto è un sale accettabile farmaceuticamente di un composto corrispondente alla struttura di Formula (II-a).

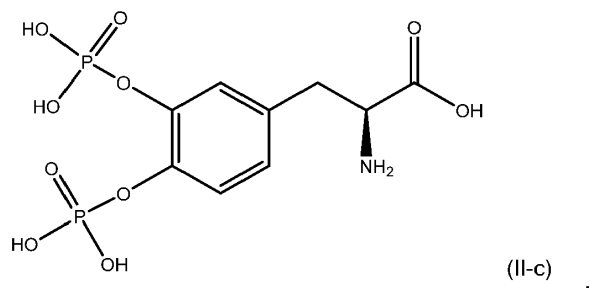
In un altro caso, la presente descrizione si riferisce ad un composto corrispondente alla struttura di Formula (II-b):



o un suo sale accettabile farmaceuticamente. In un aspetto, il composto corrisponde in struttura a Formula (II-b).

In un altro aspetto, il composto è un sale accettabile farmaceuticamente di un composto corrispondente alla struttura di Formula (II-b).

In un altro caso, la presente descrizione si riferisce ad un composto corrispondente alla struttura di Formula (II-c):



o un suo sale accettabile farmaceuticamente. In un aspetto, il composto corrisponde in struttura a Formula (II-c).

In un altro aspetto, il composto è un sale accettabile farmaceuticamente di un composto corrispondente alla struttura di Formula (II-c).

In un altro caso, la presente descrizione si riferisce ad un composto corrispondente alla struttura di Formula (II) o un suo sale accettabile farmaceuticamente, in cui \mathbf{R}^3 e \mathbf{R}^4 sono scelti ognuno indipendentemente dal gruppo costituito da idrogeno e $-\mathbf{R}^5-\text{O}-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$; in cui \mathbf{R}^5 è un C_1 - C_4 -alchile; \mathbf{R}^6 è idrogeno o un C_1 - C_4 -alchile; e a condizione che almeno uno di \mathbf{R}^3 e \mathbf{R}^4 è $-\mathbf{R}^5-\text{O}-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$.

In un altro caso, la presente descrizione si riferisce ad un composto corrispondente alla struttura di Formula (II), in cui \mathbf{R}^3 e \mathbf{R}^4 sono scelti ognuno indipendentemente dal gruppo costituito da idrogeno e $-\mathbf{R}^5-\text{O}-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$; in cui \mathbf{R}^5 è metile; \mathbf{R}^6 è idrogeno o un C_1 - C_4 -alchile; e a condizione che almeno uno di \mathbf{R}^3 e \mathbf{R}^4 è $-\mathbf{R}^5-\text{O}-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$.

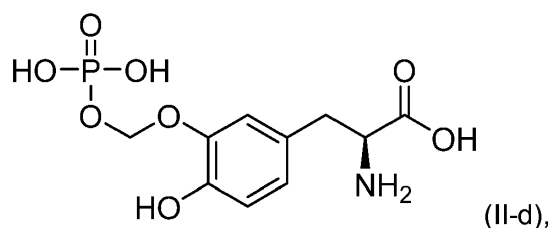
In un altro caso, la presente descrizione si riferisce ad un composto corrispondente alla struttura di Formula (II),

in cui R^3 e R^4 sono scelti ognuno indipendentemente dal gruppo costituito da idrogeno e $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; in cui R^5 è etile; R^6 è idrogeno o un C_1-C_4 -alchile; e a condizione che almeno uno di R^3 e R^4 è $-R^5-O-P(O)(OH)_2$.

In un altro caso, la presente descrizione si riferisce ad un composto corrispondente alla struttura di Formula (II), in cui R^3 e R^4 sono scelti ognuno indipendentemente dal gruppo costituito da idrogeno e $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; in cui R^5 è propile; R^6 è idrogeno o un C_1-C_4 -alchile; e a condizione che almeno uno di R^3 e R^4 è $-R^5-O-P(O)(OH)_2$.

In un altro caso, la presente descrizione si riferisce ad un composto corrispondente alla struttura di Formula (II), in cui R^3 e R^4 sono scelti ognuno indipendentemente dal gruppo costituito da idrogeno e $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; in cui R^5 è butile; R^6 è idrogeno o un C_1-C_4 -alchile; e a condizione che almeno uno di R^3 e R^4 è $-R^5-O-P(O)(OH)_2$.

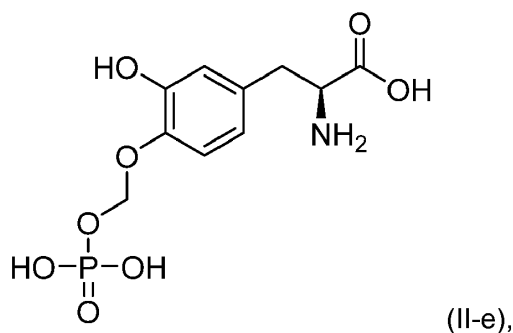
In un altro caso, la presente descrizione si riferisce ad un composto corrispondente alla struttura di Formula (II-d):



o un suo sale accettabile farmaceuticamente. In un aspetto, il composto corrisponde in struttura a Formula (II-d).

In un altro aspetto, il composto è un sale accettabile farmaceuticamente di un composto corrispondente alla struttura di Formula (II-d).

In un altro caso, la presente descrizione si riferisce ad un composto corrispondente alla struttura di Formula (II-e):



o un suo sale accettabile farmaceuticamente. In un aspetto, il composto corrisponde in struttura a Formula (II-e). In un altro aspetto, il composto è un sale accettabile farmaceuticamente di un composto corrispondente alla struttura di Formula (II-e).

In un altro caso, la presente descrizione si riferisce ad un composto corrispondente alla struttura di Formula (II) o un suo sale accettabile farmaceuticamente, in cui R^3 e R^4 sono scelti ognuno indipendentemente dal gruppo costituito da idrogeno e $-P(O)(OH)_2$; R^6 è idrogeno o un C_1 - C_4 -alchile; e a condizione che almeno uno di R^3 e R^4 è $-P(O)(OH)_2$.

In un altro caso, la presente descrizione si riferisce ad un composto corrispondente alla struttura di Formula (II) o un suo sale accettabile farmaceuticamente, in cui R^3 e R^4 sono scelti ognuno indipendentemente dal gruppo costituito da idrogeno e $-P(O)(OH)_2$; R^6 è metile; e a condizione che almeno uno di R^3 e R^4 è $-P(O)(OH)_2$.

In un altro caso, la presente descrizione si riferisce ad un composto corrispondente alla struttura di Formula (II) o un suo sale accettabile farmaceuticamente, in cui R^3 e R^4 sono scelti ognuno indipendentemente dal gruppo costituito da idrogeno e $-P(O)(OH)_2$; R^6 è etile; e a condizione che almeno uno di R^3 e R^4 è $-P(O)(OH)_2$.

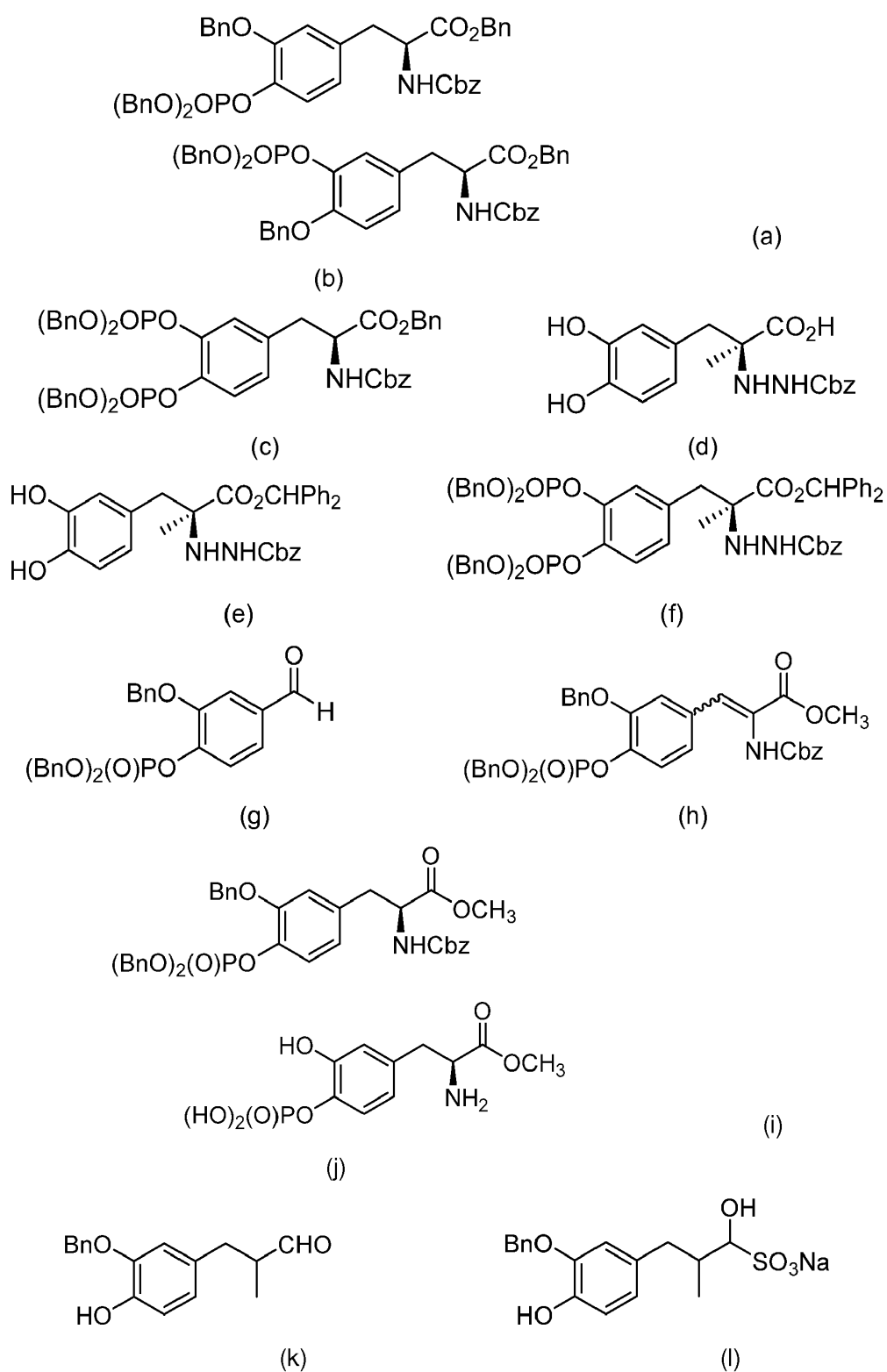
In un altro caso, la presente descrizione si riferisce ad un composto corrispondente alla struttura di Formula (II) o un suo sale accettabile farmaceuticamente, in cui R^3 e R^4 sono scelti ognuno indipendentemente dal gruppo costituito da idrogeno e $-P(O)(OH)_2$; R^6 è propile; e a condizione che almeno uno di R^3 e R^4 è $-P(O)(OH)_2$.

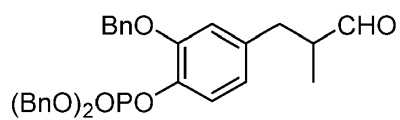
In un altro caso, la presente descrizione si riferisce ad un composto corrispondente alla struttura di Formula (II) o un suo sale accettabile farmaceuticamente, in cui R^3 e R^4 sono scelti ognuno indipendentemente dal gruppo costituito da idrogeno e $-P(O)(OH)_2$; R^6 è butile; e a condizione che almeno uno di R^3 e R^4 è $-P(O)(OH)_2$.

In un altro caso, la presente descrizione si riferisce ad un composto corrispondente alla struttura di Formula (II) o un suo sale accettabile farmaceuticamente, in cui R^3 è idrogeno; R^4 è $-P(O)(OH)_2$; e R^6 è metile.

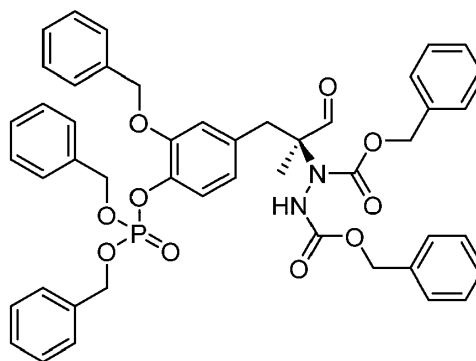
III. Intermedi

Nuove vie di sintesi qui descritte per preparare L-dopa fosfati e carbidopa fosfati hanno portato ai seguenti nuovi composti intermedi:

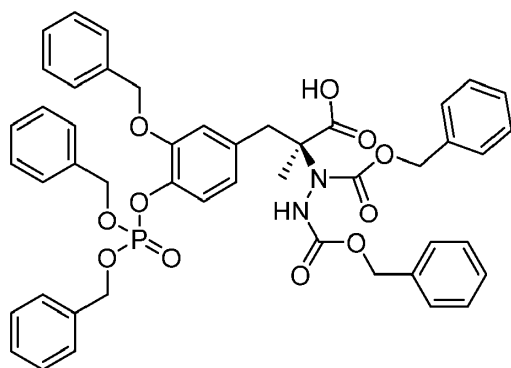




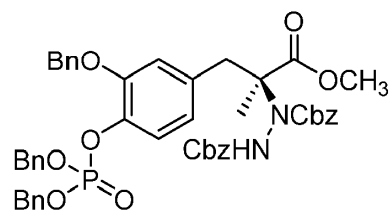
(m)



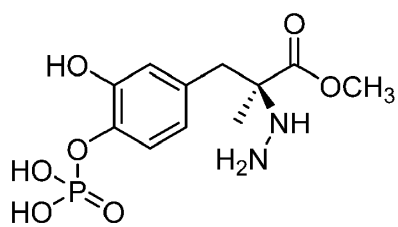
(n)



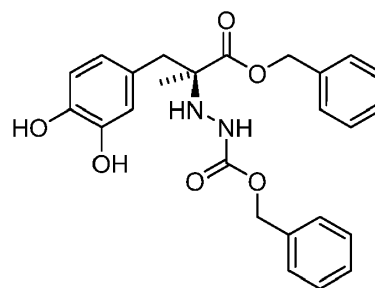
(o)



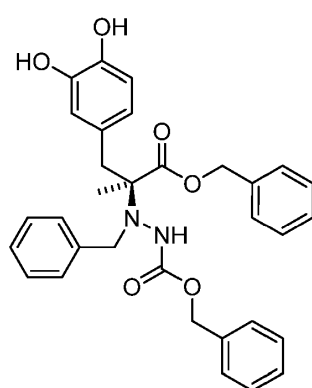
(p)



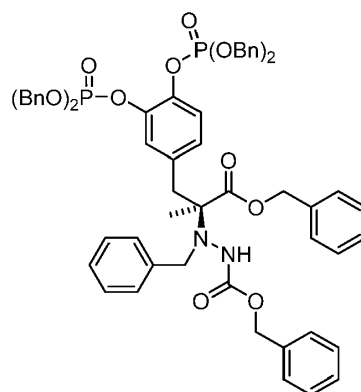
(q)



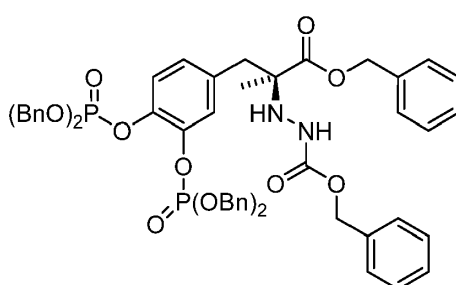
(r)



(s)



(t)



(u)

Come usato nella presente, "Bn" si riferisce ad un gruppo benzilico e "Cbz" si riferisce ad un gruppo carbossibenilico.

IV. Combinazioni/composizioni farmaceutiche

La presente descrizione si riferisce anche a combinazioni e composizioni farmaceutiche comprendenti un profarmaco di carbidopa e/o un profarmaco di L-dopa.

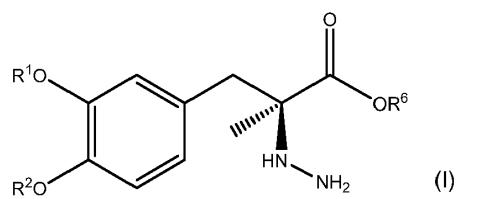
In alcune realizzazioni, le composizioni farmaceutiche comprendono un profarmaco di carbidopa. In alcuni casi, le composizioni farmaceutiche comprendono un profarmaco di L-dopa. In ancora altre realizzazioni, le composizioni farmaceutiche comprendono sia un profarmaco di carbidopa che un profarmaco di L-dopa.

I profarmaci di carbidopa e L-dopa qui descritti (e i loro sali accettabili farmaceuticamente) possono essere formulati nella stessa composizione farmaceutica o possono essere presenti in composizioni farmaceutiche separate. Ad esempio, una combinazione farmaceutica descritta qui può comprendere un profarmaco di carbidopa in una prima composizione farmaceutica e un profarmaco di L-dopa in una seconda composizione

farmaceutica separata. In alternativa, la combinazione farmaceutica può comprendere un profarmaco di carbidopa e un profarmaco di L-dopa nella stessa composizione farmaceutica.

A. Primo composto e secondo composto

La composizione farmaceutica dell'invenzione comprende un primo composto corrispondente in struttura a Formula (I):



o un suo sale accettabile farmaceuticamente, e un veicolo accettabile farmaceuticamente; in cui R^1 e R^2 sono scelti ognuno indipendentemente dal gruppo costituito da idrogeno, $-P(O)(OH)_2$, e $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; R^5 è un C_1 - C_4 -alchile; R^6 è idrogeno o un C_1 - C_4 -alchile; e a condizione che almeno uno di R^1 e R^2 è $-P(O)(OH)_2$ o $-R^5-O-P(O)(OH)_2$. In un aspetto, la composizione comprende un primo composto corrispondente alla struttura di Formula (I). In un altro aspetto, la composizione comprende un sale accettabile farmaceuticamente del primo composto corrispondente alla struttura di Formula (I).

In una realizzazione, la composizione farmaceutica comprende un primo composto corrispondente alla struttura di Formula (I-a) o un suo sale accettabile farmaceuticamente, e un veicolo accettabile farmaceuticamente. In un aspetto, la composizione comprende un primo composto corrispondente alla struttura di Formula (I-a). In un altro aspetto, la composizione comprende un sale accettabile farmaceuticamente del primo composto corrispondente alla struttura di Formula (I-a).

In un'altra realizzazione, la composizione farmaceutica comprende un primo composto corrispondente alla struttura di Formula (I-b) o un suo sale accettabile farmaceuticamente, e un veicolo accettabile farmaceuticamente. In un aspetto, la composizione comprende un primo composto corrispondente alla struttura di Formula (I-b). In un altro aspetto, la composizione comprende un sale accettabile farmaceuticamente del primo composto corrispondente alla struttura di Formula (I-b).

In un'altra realizzazione, la composizione farmaceutica comprende un primo composto corrispondente alla

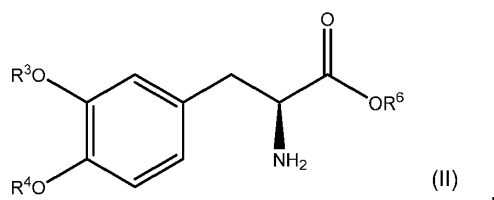
struttura di Formula (I-c) o un suo sale accettabile farmaceuticamente, e un veicolo accettabile farmaceuticamente. In un aspetto, la composizione comprende un primo composto corrispondente alla struttura di Formula (I-c). In un altro aspetto, la composizione comprende un sale accettabile farmaceuticamente del primo composto corrispondente alla struttura di Formula (I-c).

In un'altra realizzazione, la composizione farmaceutica comprende un primo composto corrispondente alla struttura di Formula (I-d) o un suo sale accettabile farmaceuticamente, e un veicolo accettabile farmaceuticamente. In un aspetto, la composizione comprende un primo composto corrispondente alla struttura di Formula (I-d). In un altro aspetto, la composizione comprende un sale accettabile farmaceuticamente del primo composto corrispondente alla struttura di Formula (I-d).

In un'altra realizzazione, la composizione farmaceutica comprende un primo composto corrispondente alla struttura di Formula (I-e) o un suo sale accettabile farmaceuticamente, e un veicolo accettabile farmaceuticamente. In un aspetto, la composizione comprende un primo composto corrispondente alla struttura di Formula (I-e). In un altro aspetto, la composizione comprende un sale accettabile farmaceuticamente del primo composto corrispondente alla struttura di Formula (I-e).

In un'altra realizzazione, la composizione farmaceutica comprende un primo composto corrispondente alla struttura di Formula (I-f) o un suo sale accettabile farmaceuticamente, e un veicolo accettabile farmaceuticamente. In un aspetto, la composizione comprende un primo composto corrispondente alla struttura di Formula (I-f). In un altro aspetto, la composizione comprende un sale accettabile farmaceuticamente del primo composto corrispondente alla struttura di Formula (I-f).

La composizione farmaceutica dell'invenzione comprende inoltre un secondo composto corrispondente alla struttura di Formula (II):



o un suo sale accettabile farmaceuticamente, in cui R^3 e R^4 sono scelti ognuno indipendentemente dal gruppo

costituito da idrogeno, $-P(O)(OH)_2$, e $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; R^5 è un C₁-C₄-alchile; R^6 è idrogeno o un C₁-C₄-alchile; e a condizione che almeno uno di R^3 e R^4 è $-P(O)(OH)_2$ o $-R^5-O-P(O)(OH)_2$. In un aspetto, la composizione comprende un secondo composto corrispondente alla struttura di Formula (II). In un altro aspetto, la composizione comprende un sale accettabile farmaceuticamente del primo composto corrispondente alla struttura di Formula (II).

In una realizzazione, la composizione farmaceutica comprende un secondo composto corrispondente alla struttura di Formula (II-a) o un suo sale accettabile farmaceuticamente, e un veicolo accettabile farmaceuticamente. In un aspetto, la composizione comprende un secondo composto corrispondente alla struttura di Formula (II-a). In un altro aspetto, la composizione comprende un sale accettabile farmaceuticamente del secondo composto corrispondente alla struttura di Formula (II-a).

In un'altra realizzazione, la composizione farmaceutica comprende un secondo composto corrispondente alla struttura di Formula (II-b) o un suo sale accettabile farmaceuticamente, e un veicolo accettabile farmaceuticamente. In un aspetto, la composizione comprende un secondo composto corrispondente alla struttura di Formula (II-b). In un altro aspetto, la composizione comprende un sale accettabile farmaceuticamente del secondo composto corrispondente alla struttura di Formula (II-b).

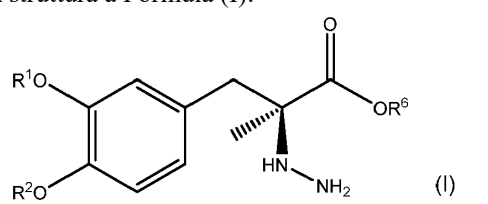
In un'altra realizzazione, la composizione farmaceutica comprende un secondo composto corrispondente alla struttura di Formula (II-c) o un suo sale accettabile farmaceuticamente, e un veicolo accettabile farmaceuticamente. In un aspetto, la composizione comprende un secondo composto corrispondente alla struttura di Formula (II-c). In un altro aspetto, la composizione comprende un sale accettabile farmaceuticamente del secondo composto corrispondente alla struttura di Formula (II-c).

In un'altra realizzazione, la composizione farmaceutica comprende un secondo composto corrispondente alla struttura di Formula (II-d) o un suo sale accettabile farmaceuticamente, e un veicolo accettabile farmaceuticamente. In un aspetto, la composizione comprende un secondo composto corrispondente alla struttura di Formula (II-d). In un altro aspetto, la composizione comprende un sale accettabile farmaceuticamente del secondo composto corrispondente alla struttura di Formula (II-d).

In un'altra realizzazione, la composizione farmaceutica comprende un secondo composto corrispondente alla struttura di Formula (II-e) o un suo sale accettabile farmaceuticamente, e un veicolo accettabile farmaceuticamente. In un aspetto, la composizione comprende un secondo composto corrispondente alla struttura di Formula (II-e). In un altro aspetto, la composizione comprende un sale accettabile farmaceuticamente del secondo composto corrispondente alla struttura di Formula (II-e).

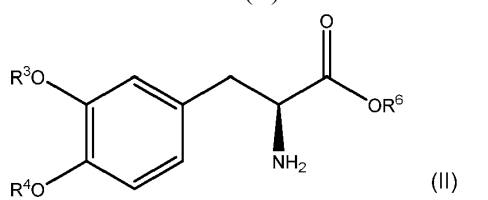
In un'altra realizzazione, la composizione farmaceutica comprende un primo composto, un secondo composto, e un veicolo accettabile farmaceuticamente, in cui:

il primo composto corrisponde in struttura a Formula (I):



o un suo sale accettabile farmaceuticamente, in cui \mathbf{R}^1 e \mathbf{R}^2 sono scelti ognuno indipendentemente dal gruppo costituito da idrogeno, $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$, e $-\mathbf{R}^5-\text{O}-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$; \mathbf{R}^5 è un C₁-C₄-alchile; \mathbf{R}^6 è idrogeno o un C₁-C₄-alchile; e a condizione che almeno uno di \mathbf{R}^1 e \mathbf{R}^2 è $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ o $-\mathbf{R}^5-\text{O}-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$; e

il secondo composto corrisponde in struttura a Formula (II):



o un suo sale accettabile farmaceuticamente, in cui \mathbf{R}^3 e \mathbf{R}^4 sono scelti ognuno indipendentemente dal gruppo costituito da idrogeno, $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$, e $-\mathbf{R}^5-\text{O}-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$; \mathbf{R}^5 è un C₁-C₄-alchile; \mathbf{R}^6 è idrogeno o un C₁-C₄-alchile; e a condizione che almeno uno di \mathbf{R}^3 e \mathbf{R}^4 è $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ o $-\mathbf{R}^5-\text{O}-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$.

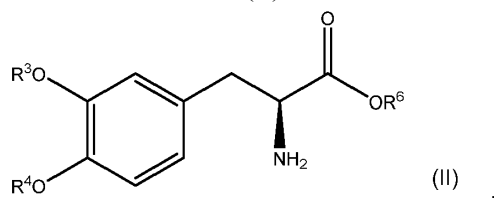
La composizione può indipendentemente comprendere il primo composto e il secondo composto o come forma libera del composto o come sale accettabile farmaceuticamente del composto. In un aspetto, la composizione comprende la forma libera del primo composto. In un altro aspetto, la composizione comprende un sale

accettabile farmaceuticamente del primo composto. In un altro aspetto, la composizione comprende la forma libera del secondo composto. In un altro aspetto, la composizione comprende un sale accettabile farmaceuticamente del secondo composto. In un altro aspetto, la composizione comprende la forma libera del primo composto e la forma libera del secondo composto. In un altro aspetto, la composizione comprende un sale accettabile farmaceuticamente del primo composto e un sale accettabile farmaceuticamente del secondo composto.

In un'altra realizzazione, la composizione farmaceutica comprende un primo composto, un secondo composto, e un veicolo accettabile farmaceuticamente, in cui:

il primo composto corrisponde in struttura a Formula (I-a) o un suo sale accettabile farmaceuticamente; e

il secondo composto corrisponde in struttura a Formula (II):

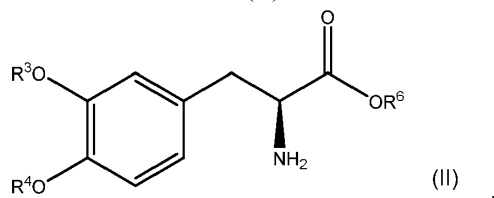


o un suo sale accettabile farmaceuticamente, in cui R^3 e R^4 sono scelti ognuno indipendentemente dal gruppo costituito da idrogeno, $-P(O)(OH)_2$, e $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; R^5 è un C₁-C₄-alchile; R^6 è idrogeno o un C₁-C₄-alchile; e a condizione che almeno uno di R^3 e R^4 è $-P(O)(OH)_2$ o $-R^5-O-P(O)(OH)_2$.

In un'altra realizzazione, la composizione farmaceutica comprende un primo composto, un secondo composto, e un veicolo accettabile farmaceuticamente, in cui:

il primo composto corrisponde in struttura a Formula (I-b) o un suo sale accettabile farmaceuticamente; e

il secondo composto corrisponde in struttura a Formula (II):



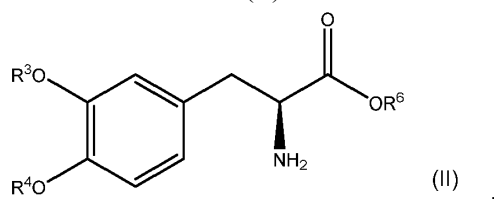
o un suo sale accettabile farmaceuticamente, in cui R^3 e R^4 sono scelti ognuno indipendentemente dal gruppo

costituito da idrogeno, $-P(O)(OH)_2$, e $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; R^5 è un C₁-C₄-alchile; R^6 è idrogeno o un C₁-C₄-alchile; e a condizione che almeno uno di R^3 e R^4 è $-P(O)(OH)_2$ o $-R^5-O-P(O)(OH)_2$.

In un'altra realizzazione, la composizione farmaceutica comprende un primo composto, un secondo composto, e un veicolo accettabile farmaceuticamente, in cui:

il primo composto corrisponde in struttura a Formula (I-c) o un suo sale accettabile farmaceuticamente; e

il secondo composto corrisponde in struttura a Formula (II):

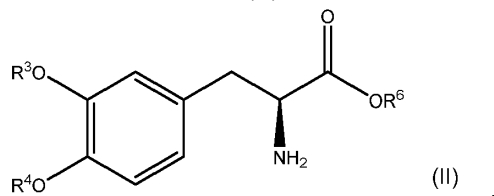


o un suo sale accettabile farmaceuticamente, in cui R^3 e R^4 sono scelti ognuno indipendentemente dal gruppo costituito da idrogeno, $-P(O)(OH)_2$, e $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; R^5 è un C₁-C₄-alchile; R^6 è idrogeno o un C₁-C₄-alchile; e a condizione che almeno uno di R^3 e R^4 è $-P(O)(OH)_2$ o $-R^5-O-P(O)(OH)_2$.

In un'altra realizzazione, la composizione farmaceutica comprende un primo composto, un secondo composto, e un veicolo accettabile farmaceuticamente, in cui:

il primo composto corrisponde in struttura a Formula (I-d) o un suo sale accettabile farmaceuticamente; e

il secondo composto corrisponde in struttura a Formula (II):

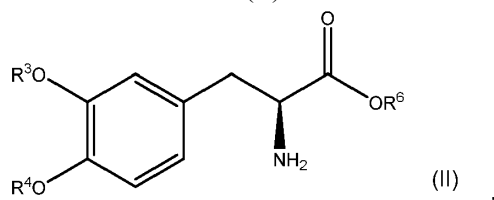


o un suo sale accettabile farmaceuticamente, in cui R^3 e R^4 sono scelti ognuno indipendentemente dal gruppo costituito da idrogeno, $-P(O)(OH)_2$, e $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; R^5 è un C₁-C₄-alchile; R^6 è idrogeno o un C₁-C₄-alchile; e a condizione che almeno uno di R^3 e R^4 è $-P(O)(OH)_2$ o $-R^5-O-P(O)(OH)_2$.

In un'altra realizzazione, la composizione farmaceutica comprende un primo composto, un secondo composto, e un veicolo accettabile farmaceuticamente, in cui:

il primo composto corrisponde in struttura a Formula (I-e) o un suo sale accettabile farmaceuticamente; e

il secondo composto corrisponde in struttura a Formula (II):

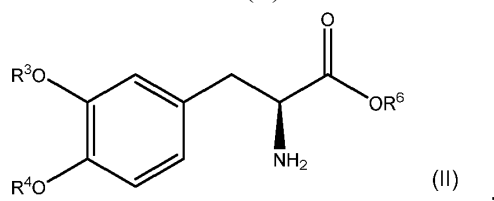


o un suo sale accettabile farmaceuticamente, in cui \mathbf{R}^3 e \mathbf{R}^4 sono scelti ognuno indipendentemente dal gruppo costituito da idrogeno, $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$, e $-\mathbf{R}^5\text{-O-P}(\text{O})(\text{OH})_2$; \mathbf{R}^5 è un $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alchile; \mathbf{R}^6 è idrogeno o un $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alchile; e a condizione che almeno uno di \mathbf{R}^3 e \mathbf{R}^4 è $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ o $-\mathbf{R}^5\text{-O-P}(\text{O})(\text{OH})_2$.

In un'altra realizzazione, la composizione farmaceutica comprende un primo composto, un secondo composto, e un veicolo accettabile farmaceuticamente, in cui:

il primo composto corrisponde in struttura a Formula (I-f) o un suo sale accettabile farmaceuticamente; e

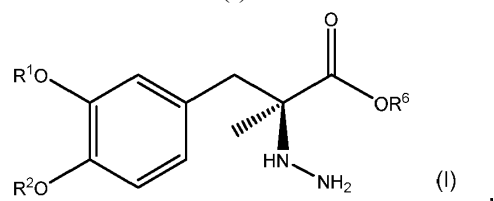
il secondo composto corrisponde in struttura a Formula (II):



o un suo sale accettabile farmaceuticamente, in cui \mathbf{R}^3 e \mathbf{R}^4 sono scelti ognuno indipendentemente dal gruppo costituito da idrogeno, $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$, e $-\mathbf{R}^5\text{-O-P}(\text{O})(\text{OH})_2$; \mathbf{R}^5 è un $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alchile; \mathbf{R}^6 è idrogeno o un $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alchile; e a condizione che almeno uno di \mathbf{R}^3 e \mathbf{R}^4 è $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ o $-\mathbf{R}^5\text{-O-P}(\text{O})(\text{OH})_2$.

In un'altra realizzazione, la composizione farmaceutica comprende un primo composto, un secondo composto, e un veicolo accettabile farmaceuticamente, in cui:

il primo composto corrisponde in struttura a Formula (I):

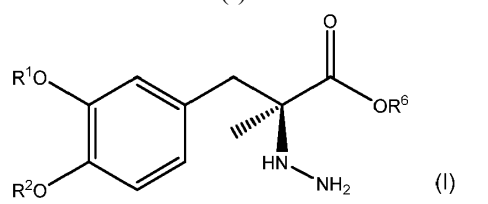


o un suo sale accettabile farmaceuticamente, in cui R^1 e R^2 sono scelti ognuno indipendentemente dal gruppo costituito da idrogeno, $-P(O)(OH)_2$, e $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; R^5 è un C₁-C₄-alchile; R^6 è idrogeno o un C₁-C₄-alchile; e a condizione che almeno uno di R^1 e R^2 è $-P(O)(OH)_2$ o $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; e

il secondo composto corrisponde in struttura a Formula (II-a) o un suo sale accettabile farmaceuticamente.

In un'altra realizzazione, la composizione farmaceutica comprende un primo composto, un secondo composto, e un veicolo accettabile farmaceuticamente, in cui:

il primo composto corrisponde in struttura a Formula (I):

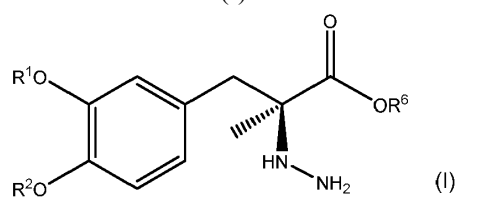


o un suo sale accettabile farmaceuticamente, in cui R^1 e R^2 sono scelti ognuno indipendentemente dal gruppo costituito da idrogeno, $-P(O)(OH)_2$, e $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; R^5 è un C₁-C₄-alchile; R^6 è idrogeno o un C₁-C₄-alchile; e a condizione che almeno uno di R^1 e R^2 è $-P(O)(OH)_2$ o $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; e

il secondo composto corrisponde in struttura a Formula (II-b) o un suo sale accettabile farmaceuticamente.

In un'altra realizzazione, la composizione farmaceutica comprende un primo composto, un secondo composto, e un veicolo accettabile farmaceuticamente, in cui:

il primo composto corrisponde in struttura a Formula (I):

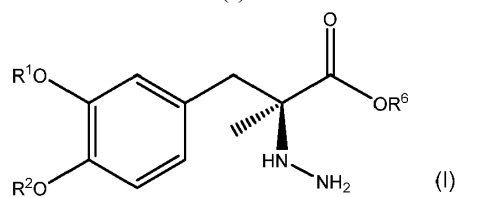


o un suo sale accettabile farmaceuticamente, in cui R^1 e R^2 sono scelti ognuno indipendentemente dal gruppo costituito da idrogeno, $-P(O)(OH)_2$, e $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; R^5 è un C₁-C₄-alchile; R^6 è idrogeno o un C₁-C₄-alchile; e a condizione che almeno uno di R^1 e R^2 è $-P(O)(OH)_2$ o $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; e

il secondo composto corrisponde in struttura a Formula (II-c) o un suo sale accettabile farmaceuticamente.

In un'altra realizzazione, la composizione farmaceutica comprende un primo composto, un secondo composto, e un veicolo accettabile farmaceuticamente, in cui:

il primo composto corrisponde in struttura a Formula (I):

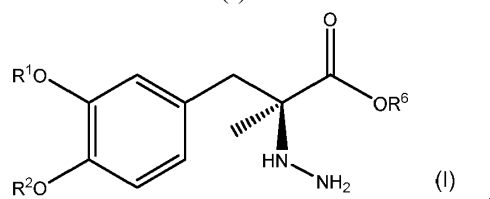


o un suo sale accettabile farmaceuticamente, in cui R^1 e R^2 sono scelti ognuno indipendentemente dal gruppo costituito da idrogeno, $-P(O)(OH)_2$, e $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; R^5 è un C_1-C_4 -alchile; R^6 è idrogeno o un C_1-C_4 -alchile; e a condizione che almeno uno di R^1 e R^2 è $-P(O)(OH)_2$ o $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; e

il secondo composto corrisponde in struttura a Formula (II-d) o un suo sale accettabile farmaceuticamente.

In un'altra realizzazione, la composizione farmaceutica comprende un primo composto, un secondo composto, e un veicolo accettabile farmaceuticamente, in cui:

il primo composto corrisponde in struttura a Formula (I):



o un suo sale accettabile farmaceuticamente, in cui R^1 e R^2 sono scelti ognuno indipendentemente dal gruppo costituito da idrogeno, $-P(O)(OH)_2$, e $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; R^5 è un C_1-C_4 -alchile; R^6 è idrogeno o un C_1-C_4 -alchile; e a condizione che almeno uno di R^1 e R^2 è $-P(O)(OH)_2$ o $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; e

il secondo composto corrisponde in struttura a Formula (II-e) o un suo sale accettabile farmaceuticamente.

In un'altra realizzazione, la composizione farmaceutica comprende un primo composto, un secondo composto, e un veicolo accettabile farmaceuticamente, in cui:

il primo composto corrisponde in struttura a Formula (I-a):o un suo sale accettabile farmaceuticamente; e

il secondo composto corrisponde in struttura a Formula (II-a) o un suo sale accettabile farmaceuticamente.

In un'altra realizzazione, la composizione farmaceutica comprende un primo composto, un secondo composto, e un veicolo accettabile farmaceuticamente, in cui:

il primo composto corrisponde in struttura a Formula (I-b) o un suo sale accettabile farmaceuticamente; e

il secondo composto corrisponde in struttura a Formula (II-a) o un suo sale accettabile farmaceuticamente.

In un'altra realizzazione, la composizione farmaceutica comprende un primo composto, un secondo composto, e un veicolo accettabile farmaceuticamente, in cui:

il primo composto corrisponde in struttura a Formula (I-c) o un suo sale accettabile farmaceuticamente; e

il secondo composto corrisponde in struttura a Formula (II-a) o un suo sale accettabile farmaceuticamente.

In un'altra realizzazione, la composizione farmaceutica comprende un primo composto, un secondo composto, e un veicolo accettabile farmaceuticamente, in cui:

il primo composto corrisponde in struttura a Formula (I-d) o un suo sale accettabile farmaceuticamente; e

il secondo composto corrisponde in struttura a Formula (II-a) o un suo sale accettabile farmaceuticamente.

In un'altra realizzazione, la composizione farmaceutica comprende un primo composto, un secondo composto, e un veicolo accettabile farmaceuticamente, in cui:

il primo composto corrisponde in struttura a Formula (I-e) o un suo sale accettabile farmaceuticamente; e

il secondo composto corrisponde in struttura a Formula (II-a) o un suo sale accettabile farmaceuticamente.

In un'altra realizzazione, la composizione farmaceutica comprende un primo composto, un secondo composto, e un veicolo accettabile farmaceuticamente, in cui:

il primo composto corrisponde in struttura a Formula (I-f) o un suo sale accettabile farmaceuticamente; e

il secondo composto corrisponde in struttura a Formula (II-a) o un suo sale accettabile farmaceuticamente.

In un'altra realizzazione, la composizione farmaceutica comprende un primo composto, un secondo composto, e un veicolo accettabile farmaceuticamente, in cui:

il primo composto corrisponde in struttura a Formula (I-a) o un suo sale accettabile farmaceuticamente; e

il secondo composto corrisponde in struttura a Formula (II-b) o un suo sale accettabile farmaceuticamente.

In un'altra realizzazione, la composizione farmaceutica comprende un primo composto, un secondo composto, e

un veicolo accettabile farmaceuticamente, in cui:

il primo composto corrisponde in struttura a Formula (I-b) o un suo sale accettabile farmaceuticamente; e

il secondo composto corrisponde in struttura a Formula (II-b) o un suo sale accettabile farmaceuticamente.

In un'altra realizzazione, la composizione farmaceutica comprende un primo composto, un secondo composto, e un veicolo accettabile farmaceuticamente, in cui:

il primo composto corrisponde in struttura a Formula (I-c) o un suo sale accettabile farmaceuticamente; e

il secondo composto corrisponde in struttura a Formula (II-b) o un suo sale accettabile farmaceuticamente.

In un'altra realizzazione, la composizione farmaceutica comprende un primo composto, un secondo composto, e un veicolo accettabile farmaceuticamente, in cui:

il primo composto corrisponde in struttura a Formula (I-d) o un suo sale accettabile farmaceuticamente; e

il secondo composto corrisponde in struttura a Formula (II-b) o un suo sale accettabile farmaceuticamente.

In un'altra realizzazione, la composizione farmaceutica comprende un primo composto, un secondo composto, e un veicolo accettabile farmaceuticamente, in cui:

il primo composto corrisponde in struttura a Formula (I-e) o un suo sale accettabile farmaceuticamente; e

il secondo composto corrisponde in struttura a Formula (II-b) o un suo sale accettabile farmaceuticamente.

In un'altra realizzazione, la composizione farmaceutica comprende un primo composto, un secondo composto, e un veicolo accettabile farmaceuticamente, in cui:

il primo composto corrisponde in struttura a Formula (I-f) o un suo sale accettabile farmaceuticamente; e

il secondo composto corrisponde in struttura a Formula (II-b) o un suo sale accettabile farmaceuticamente.

In un'altra realizzazione, la composizione farmaceutica comprende un primo composto, un secondo composto, e un veicolo accettabile farmaceuticamente, in cui:

il primo composto corrisponde in struttura a Formula (I-a) o un suo sale accettabile farmaceuticamente; e

il secondo composto corrisponde in struttura a Formula (II-c) o un suo sale accettabile farmaceuticamente.

In un'altra realizzazione, la composizione farmaceutica comprende un primo composto, un secondo composto, e un veicolo accettabile farmaceuticamente, in cui:

il primo composto corrisponde in struttura a Formula (I-b) o un suo sale accettabile farmaceuticamente; e
il secondo composto corrisponde in struttura a Formula (II-c) o un suo sale accettabile farmaceuticamente.

In un'altra realizzazione, la composizione farmaceutica comprende un primo composto, un secondo composto, e un veicolo accettabile farmaceuticamente, in cui:

il primo composto corrisponde in struttura a Formula (I-c) o un suo sale accettabile farmaceuticamente; e
il secondo composto corrisponde in struttura a Formula (II-c) o un suo sale accettabile farmaceuticamente.

In un'altra realizzazione, la composizione farmaceutica comprende un primo composto, un secondo composto, e un veicolo accettabile farmaceuticamente, in cui:

il primo composto corrisponde in struttura a Formula (I-d) o un suo sale accettabile farmaceuticamente; e
il secondo composto corrisponde in struttura a Formula (II-c) o un suo sale accettabile farmaceuticamente.

In un'altra realizzazione, la composizione farmaceutica comprende un primo composto, un secondo composto, e un veicolo accettabile farmaceuticamente, in cui:

il primo composto corrisponde in struttura a Formula (I-e) o un suo sale accettabile farmaceuticamente; e
il secondo composto corrisponde in struttura a Formula (II-c) o un suo sale accettabile farmaceuticamente.

In un'altra realizzazione, la composizione farmaceutica comprende un primo composto, un secondo composto, e un veicolo accettabile farmaceuticamente, in cui:

il primo composto corrisponde in struttura a Formula (I-f) o un suo sale accettabile farmaceuticamente; e
il secondo composto corrisponde in struttura a Formula (II-c) o un suo sale accettabile farmaceuticamente.

In un'altra realizzazione, la composizione farmaceutica comprende un primo composto, un secondo composto, e un veicolo accettabile farmaceuticamente, in cui:

il primo composto corrisponde in struttura a Formula (I-a) o un suo sale accettabile farmaceuticamente; e
il secondo composto corrisponde in struttura a Formula (II-d) o un suo sale accettabile farmaceuticamente.

In un'altra realizzazione, la composizione farmaceutica comprende un primo composto, un secondo composto, e un veicolo accettabile farmaceuticamente, in cui:

il primo composto corrisponde in struttura a Formula (I-b) o un suo sale accettabile farmaceuticamente; e

il secondo composto corrisponde in struttura a Formula (II-d) o un suo sale accettabile farmaceuticamente.

In un'altra realizzazione, la composizione farmaceutica comprende un primo composto, un secondo composto, e un veicolo accettabile farmaceuticamente, in cui:

il primo composto corrisponde in struttura a Formula (I-c) o un suo sale accettabile farmaceuticamente; e

il secondo composto corrisponde in struttura a Formula (II-d) o un suo sale accettabile farmaceuticamente.

In un'altra realizzazione, la composizione farmaceutica comprende un primo composto, un secondo composto, e un veicolo accettabile farmaceuticamente, in cui:

il primo composto corrisponde in struttura a Formula (I-d) o un suo sale accettabile farmaceuticamente; e

il secondo composto corrisponde in struttura a Formula (II-d) o un suo sale accettabile farmaceuticamente.

In un'altra realizzazione, la composizione farmaceutica comprende un primo composto, un secondo composto, e un veicolo accettabile farmaceuticamente, in cui:

il primo composto corrisponde in struttura a Formula (I-e) o un suo sale accettabile farmaceuticamente; e

il secondo composto corrisponde in struttura a Formula (II-d) o un suo sale accettabile farmaceuticamente.

In un'altra realizzazione, la composizione farmaceutica comprende un primo composto, un secondo composto, e un veicolo accettabile farmaceuticamente, in cui:

il primo composto corrisponde in struttura a Formula (I-f) o un suo sale accettabile farmaceuticamente; e

il secondo composto corrisponde in struttura a Formula (II-d) o un suo sale accettabile farmaceuticamente.

In un'altra realizzazione, la composizione farmaceutica comprende un primo composto, un secondo composto, e un veicolo accettabile farmaceuticamente, in cui:

il primo composto corrisponde in struttura a Formula (I-a) o un suo sale accettabile farmaceuticamente; e

il secondo composto corrisponde in struttura a Formula (II-e) o un suo sale accettabile farmaceuticamente.

In un'altra realizzazione, la composizione farmaceutica comprende un primo composto, un secondo composto, e un veicolo accettabile farmaceuticamente, in cui:

il primo composto corrisponde in struttura a Formula (I-b) o un suo sale accettabile farmaceuticamente; e

il secondo composto corrisponde in struttura a Formula (II-e) o un suo sale accettabile farmaceuticamente.

In un'altra realizzazione, la composizione farmaceutica comprende un primo composto, un secondo composto, e un veicolo accettabile farmaceuticamente, in cui:

il primo composto corrisponde in struttura a Formula (I-c) o un suo sale accettabile farmaceuticamente; e

il secondo composto corrisponde in struttura a Formula (II-e) o un suo sale accettabile farmaceuticamente.

In un'altra realizzazione, la composizione farmaceutica comprende un primo composto, un secondo composto, e un veicolo accettabile farmaceuticamente, in cui:

il primo composto corrisponde in struttura a Formula (I-d) o un suo sale accettabile farmaceuticamente; e

il secondo composto corrisponde in struttura a Formula (II-e) o un suo sale accettabile farmaceuticamente.

In un'altra realizzazione, la composizione farmaceutica comprende un primo composto, un secondo composto, e un veicolo accettabile farmaceuticamente, in cui:

il primo composto corrisponde in struttura a Formula (I-e) o un suo sale accettabile farmaceuticamente; e

il secondo composto corrisponde in struttura a Formula (II-e) o un suo sale accettabile farmaceuticamente.

In un'altra realizzazione, la composizione farmaceutica comprende un primo composto, un secondo composto, e un veicolo accettabile farmaceuticamente, in cui:

il primo composto corrisponde in struttura a Formula (I-f) o un suo sale accettabile farmaceuticamente; e

il secondo composto corrisponde in struttura a Formula (II-e) o un suo sale accettabile farmaceuticamente.

Le composizioni farmaceutiche della presente descrizione comprendenti sia il primo composto che il secondo composto generalmente comprenderanno il primo composto e il secondo composto ad un rapporto in peso da circa 1:1 a circa 1:50. In un aspetto, il rapporto in peso è da circa 1:2 a circa 1:15. In un altro aspetto, il rapporto in peso è da circa 1:4 a circa 1:10. In un altro aspetto, il rapporto in peso è circa 1:4. In un altro aspetto, il rapporto in peso è circa 1:7,5. In un altro aspetto, il rapporto in peso è circa 1:10.

B. Eccipienti aggiuntivi

Le composizioni farmaceutiche della presente descrizione comprendono opzionalmente uno o più eccipienti accettabili farmaceuticamente aggiuntivi. Il termine "eccipiente" si riferisce a qualsiasi sostanza, non essa stessa un agente terapeutico, usata come veicolo o veicolo per la consegna di un agente terapeutico a un soggetto o

aggiunta a una composizione farmaceutica per migliorare le sue proprietà di manipolazione o stoccaggio o per consentire o facilitare la formazione di una dose unitaria della composizione.

Gli eccipienti includono, ad esempio, antiossidanti, agenti per regolare il pH e l'osmolarità, conservanti, agenti addensanti, coloranti, agenti tampone, batteriostatici e stabilizzanti. Un dato eccipiente, se presente, generalmente sarà presente in una quantità da circa 0,001% a circa 95%, da circa 0,01 % a circa 80%, da circa 0,02% a circa 25%, o da circa 0,3% a circa 10%, in peso.

In una realizzazione, le composizioni farmaceutiche comprendono opzionalmente un antiossidante. Antiossidanti adatti per l'uso nelle composizioni farmaceutiche includono, per esempio, idrossitoluene butilato, idrossianisolo butilato, metabisolfito di potassio e simili.

In una realizzazione, le composizioni farmaceutiche comprendono opzionalmente un agente tampone. Gli agenti tampone includono agenti che riducono i cambiamenti di pH. Classi adatte di agenti tampone per l'uso in varie realizzazioni della presente descrizione comprendono un sale di un metallo del Gruppo IA incluso, per esempio, un sale di bicarbonato di un metallo del Gruppo IA, un sale di carbonato di un metallo del Gruppo IA, un agente tampone di metallo alcalino o alcalino-terroso, un agente tampone di alluminio, un agente tampone di calcio, un agente tampone di sodio o un agente tampone di magnesio. Agenti tampone adatti includono inoltre carbonati, fosfati, bicarbonati, citrati, borati, acetati, ftalati, tartrati, succinatti di qualsiasi dei suddetti, ad esempio fosfato, citrato, borato, acetato, bicarbonato e carbonato di sodio o di potassio.

C. Forme di dosaggio

Composizione solida

In una realizzazione, la composizione farmaceutica è una composizione solida.

In un'altra realizzazione, la composizione farmaceutica è una composizione solida che è adatta per la somministrazione orale. Il primo e il secondo composto possono essere presenti come forme di dosaggio solide indipendenti, separate o combinate nella stessa forma di dosaggio solida. Forme di dosaggio solide adatte includono capsule, compresse, pillole, polveri e granuli. In tali forme di dosaggio solide, il primo e/o il secondo composto possono essere miscelati con almeno un eccipiente o veicolo inerte accettabile farmaceuticamente,

come sodio citrato o dicalcio fosfato e/o a) cariche o diluenti come amidi, lattosio, saccarosio, glucosio, mannitolo e acido silicico; b) leganti come carbossimetilcellulosa, alginati, gelatina, polivinilpirrolidone, saccarosio e gomma arabica; c) umettanti come glicerolo; d) agenti disgreganti come agar-agar, carbonato di calcio, amido di patata o tapioca, acido alginico, alcuni silicati e carbonato di sodio; e) agenti ritardanti la soluzione come paraffina; f) acceleratori di assorbimento come composti di ammonio quaternario; g) agenti bagnanti come alcol cetilico e glicerolo monostearato; h) assorbenti come caolino e argilla di bentonite e i) lubrificanti come talco, calcio stearato, magnesio stearato, polietilenglicoli solidi, sodio lauril solfato e loro miscele. Nel caso di capsule, compresse e pillole, la forma di dosaggio può anche comprendere agenti tampone.

Composizioni solide di un tipo simile possono anche essere impiegate come riempitivi in capsule di gelatina molli e dure usando veicoli come lattosio o zucchero di latte, nonché polietilenglicoli ad alto peso molecolare e simili.

Le forme di dosaggio solide di compresse, confetti, capsule, pillole e granuli possono essere preparate con rivestimenti e gusci quali rivestimenti enterici e altri rivestimenti ben noti nella tecnica di formulazione farmaceutica. Esse possono opzionalmente contenere agenti opacizzanti e possono anche essere di una composizione tale da rilasciare l'ingrediente(i) attivo solo, o preferenzialmente, in una determinata parte del tratto intestinale, opzionalmente, in modo ritardato. Esempi di composizioni di inclusione che possono essere usate includono sostanze polimeriche e cere.

I primi e/o secondi composti possono anche essere in forma microincapsulata (separatamente o insieme), se appropriato, con uno o più dei suddetti veicoli.

Composizione liquida

In una realizzazione, la composizione farmaceutica è una composizione liquida. In un aspetto, la composizione comprende acqua ed è adatta per infusione.

In un'altra realizzazione, la composizione farmaceutica è una composizione liquida che è adatta per la somministrazione intragastrica, intestinale (per esempio intraduodenale, intra-digiuno), intranasale, sottocutanea, intramuscolare o endovenosa. In un aspetto, la composizione è adatta per la somministrazione intragastrica. In un

altro aspetto, la composizione è adatta per la somministrazione sottocutanea. In un altro aspetto, la composizione è adatta per la somministrazione intramuscolare. In un altro aspetto, la composizione è adatta per la somministrazione endovenosa. In un altro aspetto, la composizione è adatta per la somministrazione intestinale. In un altro aspetto, la composizione è adatta per la somministrazione intraduodenale. In un altro aspetto, la composizione è adatta per la somministrazione intra-digiuno. In un altro aspetto, la composizione è adatta per la somministrazione intranasale.

In un'altra realizzazione, la composizione farmaceutica è una composizione farmaceutica acquosa avente una concentrazione di profarmaco di L-dopa di almeno circa 5 mg/mL. In un aspetto, la concentrazione di profarmaco di L-dopa è di almeno circa 10 mg/mL. In un altro aspetto, la concentrazione di profarmaco di L-dopa è di almeno circa 20 mg/mL. In un altro aspetto, la concentrazione di profarmaco di L-dopa è di almeno circa 30 mg/mL. In un altro aspetto, la concentrazione di profarmaco di L-dopa è di almeno circa 50 mg/mL. In un altro aspetto, la concentrazione di profarmaco di L-dopa è di almeno circa 100 mg/mL. In un altro aspetto, la concentrazione di profarmaco di L-dopa è di almeno circa 150 mg/mL. In un altro aspetto, la concentrazione di profarmaco di L-dopa è di almeno circa 200 mg/mL. In un altro aspetto, la concentrazione di profarmaco di L-dopa è di almeno circa 250 mg/mL. In un altro aspetto, la concentrazione di profarmaco di L-dopa è di almeno circa 300 mg/mL. In un altro aspetto, la concentrazione di profarmaco di L-dopa è di almeno circa 350 mg/mL. In un altro aspetto, la concentrazione di profarmaco di L-dopa è di almeno circa 400 mg/mL. In particolare, le suddette concentrazioni di profarmaco di L-dopa possono essere concentrazioni di profarmaco di L-dopa fosfato, più particolarmente concentrazioni di profarmaco di L-dopa 3'-monofosfato, profarmaco di L-dopa 4'-monofosfato e/o profarmaco di L-dopa 3',4'-difosfato.

In un'altra realizzazione, la composizione farmaceutica è una composizione farmaceutica acquosa avente una concentrazione di profarmaco di carbidopa di almeno circa 5 mg/mL. In un aspetto, la concentrazione di profarmaco di carbidopa è di almeno circa 10 mg/mL. In un altro aspetto, la concentrazione di profarmaco di carbidopa è di almeno circa 20 mg/mL. In un altro aspetto, la concentrazione di profarmaco di carbidopa è di almeno circa 30 mg/mL. In un altro aspetto, la concentrazione di profarmaco di carbidopa è di almeno circa 50

mg/mL. In un altro aspetto, la concentrazione di profarmaco di carbidopa è di almeno circa 100 mg/mL. In un altro aspetto, la concentrazione di profarmaco di carbidopa è di almeno circa 150 mg/mL. In un altro aspetto, la concentrazione di profarmaco di carbidopa è di almeno circa 200 mg/mL. In particolare, le suddette concentrazioni di profarmaco di carbidopa possono essere concentrazioni di profarmaco di carbidopa fosfato, più particolarmente concentrazioni di profarmaco di carbidopa 3'-monofosfato, profarmaco di carbidopa 4'-monofosfato e/o profarmaco di profarmaco di carbidopa 3',4'-difosfato.

D. Livello di pH

In una realizzazione, le composizioni farmaceutiche possono avere un pH di $\geq 2,0$, $\geq 2,5$, $\geq 3,0$, $\geq 3,5$, $\geq 4,0$, $\geq 4,5$, $\geq 5,0$, $\geq 5,5$, $\geq 6,0$, $\geq 6,2$, $\geq 6,4$, $\geq 6,5$, $\geq 6,6$, $\geq 6,8$, $\geq 7,0$, $\geq 7,1$, $\geq 7,2$, $\geq 7,3$, $\geq 7,4$, $\geq 7,5$, $\geq 7,6$, $\geq 7,7$, $\geq 7,8$, $\geq 7,9$, $\geq 8,0$, $\geq 8,2$, $\geq 8,4$, $\geq 8,6$, $\geq 8,8$, o $\geq 9,0$. In particolare, il pH è $\geq 7,4$. Intervalli descritti espressamente includono combinazioni di qualsiasi dei valori elencati sopra, ad es., $2,0$ fino a $7,5$, $6,0$ fino a $9,0$, $6,4$ fino a $7,7$, $7,0$ fino a $7,9$, $7,3$ fino a $8,2$, ecc. In un aspetto il pH è da circa 2 a circa 8. In un aspetto, il pH è da circa 2,0 a circa 7,5. In un altro aspetto, il pH è da circa 3,0 a circa 7,5. In un altro aspetto, il pH è da circa 4,0 a circa 7,5. In un altro aspetto, il pH è da circa 5,0 a circa 7,5. In un altro aspetto, il pH è da circa 6,0 a circa 7,5.

E. Stabilità

In un'altra realizzazione, il primo composto (*ad es.*, i profarmaci del fosfato) e il secondo composto (*ad es.*, i profarmaci di fosfato) nelle composizioni farmaceutiche vantaggiosamente possono rimanere stabili in composizioni liquide (ad esempio soluzioni acquose) ai pH sopra descritti per $\geq \sim 24$ ore, $\geq \sim 36$ ore, $\geq \sim 48$ ore, $\geq \sim 60$ ore, $\geq \sim 72$ ore, $\geq \sim 84$ ore, $\geq \sim 96$ ore, $\geq \sim 108$ ore, $\geq \sim 120$ ore, $\geq \sim 132$ ore, $\geq \sim 136$ ore, $\geq \sim 144$ ore, $\geq \sim 156$ ore, $\geq \sim 168$ ore o $\geq \sim 180$ ore. In particolare, le composizioni farmaceutiche possono rimanere stabili in soluzioni acquose per $\geq \sim 24$ ore a un pH da ~ 6 a ~ 8 . Gli intervalli espressamente descritti comprendono combinazioni di uno qualsiasi dei valori sopra elencati, ad esempio da ~ 24 ore a ~ 180 ore, da ~ 24 ore a ~ 168 ore, da ~ 36 ore a ~ 72 ore, ecc. Tale stabilità aumentata è importante per le composizioni liquide delle composizioni farmaceutiche perché tipicamente le composizioni liquide vengono immagazzinate prima della somministrazione (ad esempio,

intra-gastrica, sottocutanea, intra-digiuno, intranasale, intramuscolare e/o endovenosa), e quindi, il primo composto e il secondo composto devono rimanere stabili e non degradarsi significativamente durante il corso della conservazione.

F. Solubilità

In un'altra realizzazione, il primo composto (*ad es.*, i profarmaci del fosfato) e il secondo composto (*ad es.*, i profarmaci di fosfato) nelle composizioni farmaceutiche hanno inaspettatamente una maggiore solubilità in composizioni liquide (*ad es.*, soluzione acquosa). Ad esempio, il primo composto e/o il secondo composto possono avere una solubilità a un pH da circa ~5 a ~8, o più particolarmente a circa un pH neutro da circa 6,9 a circa 7,5, di $\geq \sim 90$ 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, $\geq \sim 220$ 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, $\geq \sim 430$ mg/ml, $\geq \sim 450$ mg/mL, $\geq \sim 460$ mg/ml, $\geq \sim 370$ mg/ml, $\geq \sim 480$ mg/ml, $\geq \sim 490$ mg/ml o $\geq \sim 500$ mg/ml. Gli intervalli espressamente indicati comprendono combinazioni di uno qualsiasi dei valori sopra elencati, ad esempio da ~90 mg/ml a ~500 mg/ml, da ~100 mg/ml a ~300 mg/ml, da ~200 mg/ml a ~500 mg/mL, ecc. In particolare, il primo composto ha una solubilità a pH neutro, per esempio di circa 7,4, di $\geq \sim 160$ mg/ml, in particolare $\geq \sim 200$ mg/ml. In particolare, il secondo composto ha una solubilità a pH neutro, per esempio di circa 7,4, di $\geq \sim 370$ mg/ml, in particolare $\geq \sim 400$ mg/ml. In una realizzazione, il primo composto o il suo sale accettabile farmaceuticamente ha una solubilità di almeno circa 200 mg/ml in soluzione acquosa a circa pH neutro, e il secondo composto o suo sale accettabile farmaceuticamente ha una solubilità di almeno circa 400 mg/ml in soluzione acquosa a circa pH neutro. Questa aumentata solubilità consente concentrazioni più elevate del primo composto e/o del secondo composto nella composizione farmaceutica, che porta a livelli sistemici più efficaci e più elevati del primo composto e/o del secondo composto una volta somministrato a un paziente.

G. Rilascio di idrazina

Il primo composto (*ad es.*, i profarmaci di fosfato) e/o il secondo composto (*ad es.*, i profarmaci di fosfato) possono rilasciare quantità di idrazina, che è cancerogena. Pertanto, è importante ridurre il rilascio di idrazina dalle composizioni farmaceutiche. È stato inaspettatamente trovato che le composizioni farmaceutiche qui descritte ad un pH compreso tra ~5 e ~8 (*ad es.*, 7,4) rilasciano idrazina in quantità $\leq \sim 60$ ppm/ora, $\leq \sim 55$ ppm/ora, $\leq \sim 50$ ppm/ora, $\leq \sim 45$ ppm/ora, $\leq \sim 40$ ppm/ora, $\leq \sim 35$ ppm/ora, $\leq \sim 30$ ppm/ora, $\leq \sim 25$ ppm/ora, $\leq \sim 20$ ppm/ora, $\leq \sim 15$ ppm/ora, $\leq \sim 10$ ppm/ora, $\leq \sim 5$ ppm/ora, $\leq \sim 4$ ppm/ora, $\leq \sim 3$ ppm/ora, $\leq \sim 2$ ppm/ora, $\leq \sim 1$ ppm/ora o $\leq \sim 0,5$ ppm/ora. Gli intervalli espressamente indicati includono combinazioni di uno qualsiasi dei valori sopra elencati, *ad es.*, da ~0,5 a ~60 ppm/ora, ~1 ppm/ora a ~40 ppm/ora, ~1 ppm/ora a ~10 ppm/ora, ~2 ppm/ora a ~4 ppm/ora, *ecc.* In particolare, le composizioni farmaceutiche rilasciano meno di ~1 ppm/ora di idrazina.

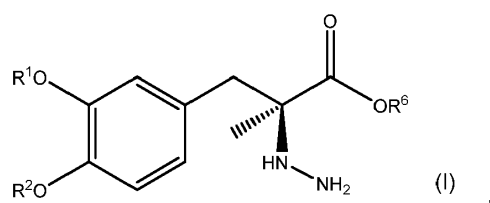
H. Pronto all'uso

In ancora altri casi, la presente descrizione riguarda una fiala o cartuccia o contenitore o involucro pronti per l'uso adatti per il contenimento di formulazione di dosaggio farmaceutica liquida. Tale contenimento può servire a mantenere una formulazione liquida contenente uno o più profarmaci di carbidopa e/o uno o più profarmaci di L-dopa. Le fiale possono anche servire come deposito per le forme in polvere del profarmaco(i) di carbidopa e/o del profarmaco(i) di L-dopa in modo tale che la fiala possa essere in un formato pronto all'uso in cui la ricostituzione con un veicolo acquoso risulta in un pronto da prelevare o caricare l'iniezione nel paziente.

I. Combinazioni farmaceutiche

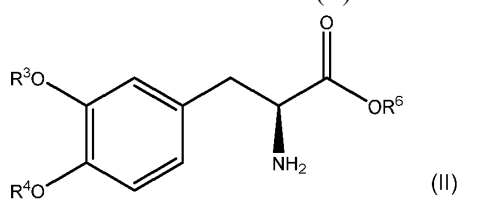
Come menzionato sopra, nella presente è descritta anche una combinazione farmaceutica comprendente il primo composto e il secondo composto. Il primo composto o il suo sale accettabile farmaceuticamente e il secondo composto o il suo sale accettabile farmaceuticamente possono entrambi essere presenti in una composizione farmaceutica o possono essere presenti in composizioni farmaceutiche separate. Se separati possono essere co-somministrati come più ampiamente discusso nella presente.

Così, in una realizzazione nella presente è fornita una combinazione farmaceutica comprendente un primo composto corrispondente alla struttura di Formula (I):



o un suo sale accettabile farmaceuticamente, in cui R^1 e R^2 sono scelti ognuno indipendentemente dal gruppo costituito da idrogeno, $-P(O)(OH)_2$, e $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; R^5 è un C_1 - C_4 -alchile; R^6 è idrogeno o un C_1 - C_4 -alchile; e a condizione che almeno uno di R^1 e R^2 è $-P(O)(OH)_2$ o $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; e

un secondo composto corrispondente alla struttura di Formula (II):



o un suo sale accettabile farmaceuticamente, in cui R^3 e R^4 sono scelti ognuno indipendentemente dal gruppo costituito da idrogeno, $-P(O)(OH)_2$, e $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; R^5 è un C_1 - C_4 -alchile; R^6 è idrogeno o un C_1 - C_4 -alchile; e a condizione che almeno uno di R^3 e R^4 è $-P(O)(OH)_2$ o $-R^5-O-P(O)(OH)_2$.

V. Metodi di trattamento

La presente descrizione si riferisce inoltre a metodi di trattamento del morbo di Parkinson e condizioni associate comprendenti la somministrazione di una quantità efficace di un profarmaco di carbidopa e un profarmaco di L-dopa a un paziente.

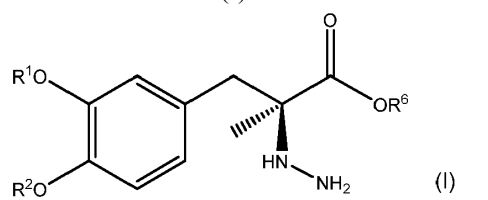
In alcune realizzazioni, i metodi per trattare la malattia di Parkinson e le condizioni associate includono fornire una terapia di salvataggio per il trattamento della malattia di Parkinson e delle condizioni associate. Il termine "terapia di salvataggio" come qui usato è qualsiasi terapia acuta e intermittente che possa essere usata per trattare l'improvvisa ricomparsa dei sintomi motori (ad esempio improvviso episodio "off" o "di fine dose" e imprevedibili episodi "on/off"). I pazienti con complicazioni motorie disabilitanti possono oscillare tra il tempo "off", che è definito come periodi di scarsa mobilità, lentezza e rigidità e tempo "on", che è definito come periodi di buon controllo del sistema motorio senza discinesia problematica.

In alcune realizzazioni, il profarmaco di carbidopa fosfato e il profarmaco di L-dopa vengono somministrati al paziente sotto forma di una composizione farmaceutica comprendente entrambi i profarmaci. In altre realizzazioni, il profarmaco di carbidopa e il profarmaco di L-dopa vengono somministrati separatamente al paziente.

A. Primo composto e secondo composto e loro combinazioni

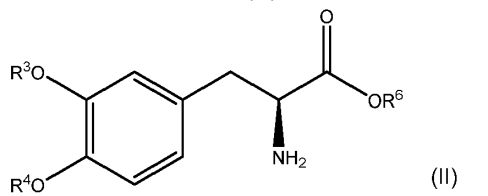
In una realizzazione, la presente descrizione riguarda un metodo per trattare una condizione in un soggetto (ad esempio paziente) che necessita di tale trattamento, in cui il metodo comprende il somministrare al paziente una combinazione farmaceutica comprendente un primo composto e un secondo composto, in cui:

il primo composto corrisponde in struttura a Formula (I):



o un suo sale accettabile farmaceuticamente, in cui \mathbf{R}^1 e \mathbf{R}^2 sono scelti ognuno indipendentemente dal gruppo costituito da idrogeno, $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$, e $-\text{R}^5-\text{O}-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$; \mathbf{R}^5 è un C_1 - C_4 -alchile; \mathbf{R}^6 è idrogeno o un C_1 - C_4 -alchile; e a condizione che almeno uno di \mathbf{R}^1 e \mathbf{R}^2 è $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ o $-\text{R}^5-\text{O}-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$;

il secondo composto corrisponde in struttura a Formula (II):



o un suo sale accettabile farmaceuticamente, in cui \mathbf{R}^3 e \mathbf{R}^4 sono scelti ognuno indipendentemente dal gruppo costituito da idrogeno, $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$, e $-\text{R}^5-\text{O}-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$; in cui \mathbf{R}^5 è un C_1 - C_4 -alchile; \mathbf{R}^6 è idrogeno o un C_1 - C_4 -alchile; e a condizione che almeno uno di \mathbf{R}^3 e \mathbf{R}^4 è $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ o $-\text{R}^5-\text{O}-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$.

In una realizzazione, il primo composto e il secondo composto vengono somministrati in quantità che insieme forniscono un effetto terapeutico per il soggetto (ad es. paziente).

In una realizzazione, il primo composto corrisponde in struttura a Formula (I-a), e il secondo composto corrisponde in struttura a Formula (II-a).

In un'altra realizzazione, il primo composto corrisponde in struttura a Formula (I-b), e il secondo composto corrisponde in struttura a Formula (II-a).

In un'altra realizzazione, il primo composto corrisponde in struttura a Formula (I-c), e il secondo composto corrisponde in struttura a Formula (II-a).

In un'altra realizzazione, il primo composto corrisponde in struttura a Formula (I-d), e il secondo composto corrisponde in struttura a Formula (II-a).

In un'altra realizzazione, il primo composto corrisponde in struttura a Formula (I-e), e il secondo composto corrisponde in struttura a Formula (II-a).

In un'altra realizzazione, il primo composto corrisponde in struttura a Formula (I-f), e il secondo composto corrisponde in struttura a Formula (II-a).

In un'altra realizzazione, il primo composto corrisponde in struttura a Formula (I-a), e il secondo composto corrisponde in struttura a Formula (II-b).

In un'altra realizzazione, il primo composto corrisponde in struttura a Formula (I-b), e il secondo composto corrisponde in struttura a Formula (II-b).

In un'altra realizzazione, il primo composto corrisponde in struttura a Formula (I-c), e il secondo composto corrisponde in struttura a Formula (II-b).

In un'altra realizzazione, il primo composto corrisponde in struttura a Formula (I-d), e il secondo composto corrisponde in struttura a Formula (II-b).

In un'altra realizzazione, il primo composto corrisponde in struttura a Formula (I-e), e il secondo composto corrisponde in struttura a Formula (II-b).

In un'altra realizzazione, il primo composto corrisponde in struttura a Formula (I-f), e il secondo composto corrisponde in struttura a Formula (II-b).

In un'altra realizzazione, il primo composto corrisponde in struttura a Formula (I-a), e il secondo composto

corrisponde in struttura a Formula (II-c).

In un'altra realizzazione, il primo composto corrisponde in struttura a Formula (I-b), e il secondo composto corrisponde in struttura a Formula (II-c).

In un'altra realizzazione, il primo composto corrisponde in struttura a Formula (I-c), e il secondo composto corrisponde in struttura a Formula (II-c).

In un'altra realizzazione, il primo composto corrisponde in struttura a Formula (I-d), e il secondo composto corrisponde in struttura a Formula (II-c).

In un'altra realizzazione, il primo composto corrisponde in struttura a Formula (I-e), e il secondo composto corrisponde in struttura a Formula (II-c).

In un'altra realizzazione, il primo composto corrisponde in struttura a Formula (I-f), e il secondo composto corrisponde in struttura a Formula (II-c).

In un'altra realizzazione, il primo composto corrisponde in struttura a Formula (I-a), e il secondo composto corrisponde in struttura a Formula (II-d).

In un'altra realizzazione, il primo composto corrisponde in struttura a Formula (I-b), e il secondo composto corrisponde in struttura a Formula (II-d).

In un'altra realizzazione, il primo composto corrisponde in struttura a Formula (I-c), e il secondo composto corrisponde in struttura a Formula (II-d).

In un'altra realizzazione, il primo composto corrisponde in struttura a Formula (I-d), e il secondo composto corrisponde in struttura a Formula (II-d).

In un'altra realizzazione, il primo composto corrisponde in struttura a Formula (I-e), e il secondo composto corrisponde in struttura a Formula (II-d).

In un'altra realizzazione, il primo composto corrisponde in struttura a Formula (I-f), e il secondo composto corrisponde in struttura a Formula (II-d).

In un'altra realizzazione, il primo composto corrisponde in struttura a Formula (I-a), e il secondo composto corrisponde in struttura a Formula (II-e).

In un'altra realizzazione, il primo composto corrisponde in struttura a Formula (I-b), e il secondo composto corrisponde in struttura a Formula (II-e).

In un'altra realizzazione, il primo composto corrisponde in struttura a Formula (I-c), e il secondo composto corrisponde in struttura a Formula (II-e).

In un'altra realizzazione, il primo composto corrisponde in struttura a Formula (I-d), e il secondo composto corrisponde in struttura a Formula (II-e).

In un'altra realizzazione, il primo composto corrisponde in struttura a Formula (I-e), e il secondo composto corrisponde in struttura a Formula (II-e).

In un'altra realizzazione, il primo composto corrisponde in struttura a Formula (I-f), e il secondo composto corrisponde in struttura a Formula (II-e).

B. Condizioni trattate

In una realizzazione, la condizione trattata somministrando il primo composto e il secondo composto è malattia di Parkinson.

In un'altra realizzazione, la condizione trattata somministrando il primo composto e il secondo composto è disturbo del sonno in un paziente con malattia di Parkinson (*cioè*, un metodo per ridurre disturbo del sonno in un paziente con malattia di Parkinson).

In un'altra realizzazione, la condizione trattata somministrando il primo composto e il secondo composto è prestazione motoria indebolita in un paziente con malattia di Parkinson (*cioè*, un metodo per migliorare le prestazioni motorie in un paziente con malattia di Parkinson).

In un'altra realizzazione, la condizione trattata somministrando il primo composto e il secondo composto è la disabilità notturna in un paziente con malattia di Parkinson (*cioè*, un metodo per ridurre le disabilità notturne in un paziente con malattia di Parkinson).

In un'altra realizzazione, il primo composto e il secondo composto vengono somministrati per trattare le fluttuazioni motorie in un paziente con malattia di Parkinson.

In un'altra realizzazione, il primo composto e il secondo composto vengono somministrati per trattare discinesia

in un paziente con malattia di Parkinson.

In un'altra realizzazione, il primo composto e il secondo composto vengono somministrati per ritardare l'insorgenza di fluttuazioni motorie in un paziente con malattia di Parkinson.

In un'altra realizzazione, il primo composto e il secondo composto vengono somministrati per ritardare l'insorgenza di discinesia in un paziente con malattia di Parkinson.

C. Somministrazione di una composizione farmaceutica

In una realizzazione, la presente descrizione riguarda un metodo per trattare una condizione che necessita di trattamento, in cui il metodo comprende il somministrare a un soggetto (ad esempio paziente) una quantità terapeuticamente efficace di una composizione farmaceutica della presente descrizione.

In una realizzazione, la composizione somministrata comprende un primo composto corrispondente alla struttura di Formula (I-a), e un secondo composto corrispondente alla struttura di Formula (II-a).

In un'altra realizzazione, la composizione somministrata comprende un primo composto corrispondente alla struttura di Formula (I-b), e un secondo composto corrispondente alla struttura di Formula (II-a).

In un'altra realizzazione, la composizione somministrata comprende un primo composto corrispondente alla struttura di Formula (I-c), e un secondo composto corrispondente alla struttura di Formula (II-a).

In un'altra realizzazione, la composizione somministrata comprende un primo composto corrispondente alla struttura di Formula (I-d), e un secondo composto corrispondente alla struttura di Formula (II-a).

In un'altra realizzazione, la composizione somministrata comprende un primo composto corrispondente alla struttura di Formula (I-e), e un secondo composto corrispondente alla struttura di Formula (II-a).

In un'altra realizzazione, la composizione somministrata comprende un primo composto corrispondente alla struttura di Formula (I-f), e un secondo composto corrispondente alla struttura di Formula (II-a).

In un'altra realizzazione, la composizione somministrata comprende un primo composto corrispondente alla struttura di Formula (I-a), e un secondo composto corrispondente alla struttura di Formula (II-b).

In un'altra realizzazione, la composizione somministrata comprende un primo composto corrispondente alla struttura di Formula (I-b), e un secondo composto corrispondente alla struttura di Formula (II-b).

In un'altra realizzazione, la composizione somministrata comprende un primo composto corrispondente alla struttura di Formula (I-c), e un secondo composto corrispondente alla struttura di Formula (II-b).

In un'altra realizzazione, la composizione somministrata comprende un primo composto corrispondente alla struttura di Formula (I-d), e un secondo composto corrispondente alla struttura di Formula (II-b).

In un'altra realizzazione, la composizione somministrata comprende un primo composto corrispondente alla struttura di Formula (I-e), e un secondo composto corrispondente alla struttura di Formula (II-b).

In un'altra realizzazione, la composizione somministrata comprende un primo composto corrispondente alla struttura di Formula (I-f), e un secondo composto corrispondente alla struttura di Formula (II-b).

In un'altra realizzazione, la composizione somministrata comprende un primo composto corrispondente alla struttura di Formula (I-a), e un secondo composto corrispondente alla struttura di Formula (II-c).

In un'altra realizzazione, la composizione somministrata comprende un primo composto corrispondente alla struttura di Formula (I-b), e un secondo composto corrispondente alla struttura di Formula (II-c).

In un'altra realizzazione, la composizione somministrata comprende un primo composto corrispondente alla struttura di Formula (I-c), e un secondo composto corrispondente alla struttura di Formula (II-c).

In un'altra realizzazione, la composizione somministrata comprende un primo composto corrispondente alla struttura di Formula (I-d), e un secondo composto corrispondente alla struttura di Formula (II-c).

In un'altra realizzazione, la composizione somministrata comprende un primo composto corrispondente alla struttura di Formula (I-e), e un secondo composto corrispondente alla struttura di Formula (II-c).

In un'altra realizzazione, la composizione somministrata comprende un primo composto corrispondente alla struttura di Formula (I-f), e un secondo composto corrispondente alla struttura di Formula (II-c).

In un'altra realizzazione, la composizione somministrata comprende un primo composto corrispondente alla struttura di Formula (I-a), e un secondo composto corrispondente alla struttura di Formula (II-d).

In un'altra realizzazione, la composizione somministrata comprende un primo composto corrispondente alla struttura di Formula (I-b), e un secondo composto corrispondente alla struttura di Formula (II-d).

In un'altra realizzazione, la composizione somministrata comprende un primo composto corrispondente alla

struttura di Formula (I-c), e un secondo composto corrispondente alla struttura di Formula (II-d).

In un'altra realizzazione, la composizione somministrata comprende un primo composto corrispondente alla struttura di Formula (I-d), e un secondo composto corrispondente alla struttura di Formula (II-d).

In un'altra realizzazione, la composizione somministrata comprende un primo composto corrispondente alla struttura di Formula (I-e), e un secondo composto corrispondente alla struttura di Formula (II-d).

In un'altra realizzazione, la composizione somministrata comprende un primo composto corrispondente alla struttura di Formula (I-f), e un secondo composto corrispondente alla struttura di Formula (II-d).

In un'altra realizzazione, la composizione somministrata comprende un primo composto corrispondente alla struttura di Formula (I-a), e un secondo composto corrispondente alla struttura di Formula (II-e).

In un'altra realizzazione, la composizione somministrata comprende un primo composto corrispondente alla struttura di Formula (I-b), e un secondo composto corrispondente alla struttura di Formula (II-e).

In un'altra realizzazione, la composizione somministrata comprende un primo composto corrispondente alla struttura di Formula (I-c), e un secondo composto corrispondente alla struttura di Formula (II-e).

In un'altra realizzazione, la composizione somministrata comprende un primo composto corrispondente alla struttura di Formula (I-d), e un secondo composto corrispondente alla struttura di Formula (II-e).

In un'altra realizzazione, la composizione somministrata comprende un primo composto corrispondente alla struttura di Formula (I-e), e un secondo composto corrispondente alla struttura di Formula (II-e).

In un'altra realizzazione, la composizione somministrata comprende un primo composto corrispondente alla struttura di Formula (I-f), e un secondo composto corrispondente alla struttura di Formula (II-e).

D. Condizioni trattate

In una realizzazione, la condizione trattata somministrando la composizione farmaceutica è malattia di Parkinson.

In un'altra realizzazione, la condizione trattata somministrando la composizione farmaceutica è disturbo del sonno in un paziente con malattia di Parkinson (*cioè*, un metodo per ridurre disturbo del sonno in un paziente con malattia di Parkinson).

In un'altra realizzazione, la condizione trattata somministrando la composizione farmaceutica è prestazione motoria indebolita in un paziente con malattia di Parkinson (*cioè*, un metodo per migliorare la prestazione motoria in un paziente con malattia di Parkinson).

In un'altra realizzazione, la composizione farmaceutica viene somministrata per trattare fluttuazioni motorie in un paziente con malattia di Parkinson.

In un'altra realizzazione, la composizione farmaceutica viene somministrata per trattare discinesia in un paziente con malattia di Parkinson.

In un'altra realizzazione, la composizione farmaceutica viene somministrata per ritardare l'insorgenza di fluttuazioni motorie in un paziente con malattia di Parkinson.

In un'altra realizzazione, la composizione farmaceutica viene somministrata per ritardare l'insorgenza di discinesia in un paziente con malattia di Parkinson.

In un'altra realizzazione, la condizione trattata somministrando la composizione farmaceutica è disabilità notturna in un paziente con malattia di Parkinson (*cioè*, un metodo per ridurre disabilità notturne in un paziente con malattia di Parkinson).

E. Rapporti in peso e vie di somministrazione

In generale, il rapporto in peso del primo composto (*ad es.*, i profarmaci di fosfato) e il secondo composto (*ad es.*, i profarmaci di fosfato) somministrati al paziente (separatamente o insieme in una singola composizione farmaceutica) è da circa 1:1 a circa 1:50. In un aspetto, il rapporto in peso è da circa 1:2 a circa 1:15. In un altro aspetto, il rapporto in peso è da circa 1:4 a circa 1:10. In un altro aspetto, il rapporto in peso è circa 1:4. In un altro aspetto, il rapporto in peso è circa 1:7,5. In un altro aspetto, il rapporto in peso è circa 1:10.

In una realizzazione, il primo composto (*ad es.*, i profarmaci di fosfato) e il secondo composto (*ad es.*, i profarmaci di fosfato) vengono somministrati al paziente sotto forma di una composizione solida (o composizioni solide). In un aspetto, la composizione è adatta per somministrazione orale.

In una realizzazione, il primo composto (*ad es.*, i profarmaci di fosfato) e il secondo composto (*ad es.*, i profarmaci di fosfato) vengono somministrati al paziente sotto forma di una composizione liquida (o

composizioni liquide). In un aspetto, la composizione comprende acqua ed è adatta per infusione.

In un'altra realizzazione, il primo composto (*ad es.*, i profarmaci di fosfato) e il secondo composto (*ad es.*, i profarmaci di fosfato) vengono somministrati al paziente come una composizione liquida (separatamente o nella stessa composizione farmaceutica) che è adatta per somministrazione intragastrica, sottocutanea, intranasale, intramuscolare o endovenosa. In un aspetto, la composizione(i) liquida è adatta per somministrazione intragastrica. In un altro aspetto, la composizione(i) liquida è adatta per somministrazione sottocutanea. In un altro aspetto, la composizione(i) liquida è adatta per somministrazione intramuscolare. In un altro aspetto, la composizione(i) liquida è adatta per somministrazione endovenosa. In un altro aspetto, la composizione(i) liquida è adatta per somministrazione intranasale.

In un'altra realizzazione, il primo composto (*ad es.*, i profarmaci di fosfato) e il secondo composto (*ad es.*, i profarmaci di fosfato) vengono somministrati per via intestinale (*ad es.*, intra-digiuno, intraduodeno) (separatamente o nella stessa composizione farmaceutica). Possono essere somministrati (o "infusi") direttamente nell'intestino, *ad es.*, duodeno o digiuno da una provetta permanente inserita mediante gastrostomia percutanea endoscopica, per esempio, con un tubo transaddominale esterno e un tubo intestinale interno. In un aspetto, il primo composto (*ad es.*, i profarmaci di fosfato) e il secondo composto (*ad es.*, i profarmaci di fosfato) vengono somministrati tramite un tubo inserito mediante gastrodigiunostomia radiologica. In un altro aspetto, il primo composto (*ad es.*, i profarmaci di fosfato) e il secondo composto (*ad es.*, i profarmaci di fosfato) vengono somministrati attraverso un tubo nasoduodenale temporaneo che viene inserito inizialmente nel paziente per determinare se il paziente risponde favorevolmente al metodo di trattamento prima che il tubo permanente venga inserito.

In alcune realizzazioni in cui il primo composto (*ad es.*, i profarmaci di fosfato) e il secondo composto (*ad es.*, i profarmaci di fosfato) vengono somministrati per via intestinale, la somministrazione può essere eseguita usando una pompa portatile, come la pompa venduta con il nome commerciale, CADD-Legacy Duodopa.RTM. Pump®. Specificamente, una cassetta, un sacchetto o una fiala comprendente il primo composto (*ad es.*, i profarmaci di fosfato) e il secondo composto (*ad es.*, i profarmaci di fosfato) possono essere collegati alla pompa per creare il

sistema di rilascio. Il sistema di rilascio viene quindi collegato al tubo nasoduodenale, alla porta trans-addominale, al tubo duodenale o al tubo nel digiuno per la somministrazione intestinale.

In una realizzazione, il metodo comprende la somministrazione del primo composto e del secondo composto al paziente sostanzialmente in modo continuo per un periodo di almeno circa 12 ore. In altri aspetti, il primo composto (*ad es.*, i profarmaci di fosfato) e il secondo composto (*ad es.*, i profarmaci di fosfato) vengono somministrati in modo sostanzialmente continuo per un periodo di almeno 16 ore circa, almeno circa 24 ore, circa 2 giorni, circa 3 giorni, circa 4 giorni, circa 5 giorni, circa 6 giorni, circa una settimana o più. In particolare, il primo composto (*ad es.*, i profarmaci di fosfato) e il secondo composto (*ad es.*, i profarmaci di fosfato) possono essere somministrati per via sottocutanea in maniera sostanzialmente continua per un periodo di almeno circa 16 ore.

F. Dosaggio e concentrazioni plasmatiche

In una realizzazione, il dosaggio del primo composto e del secondo composto somministrato al paziente viene regolato per ottimizzare la risposta clinica raggiunta da un soggetto (ad esempio paziente), il che significa massimizzare il tempo "ON" funzionale durante il giorno riducendo al minimo il numero e durata degli episodi di tempo "OFF" (*cioè*, bradicinesia) e riducendo al minimo il tempo "ON" con discinesia invalidante.

In una realizzazione, la dose giornaliera del profarmaco di L-dopa (*cioè*, il secondo composto) somministrato al paziente secondo metodi della presente descrizione può essere, per esempio, da circa 20 a circa 1000000 mg, da circa 20 a circa 100000 mg, da circa 20 a circa 10000 mg, da circa 20 a circa 5000 mg, da circa 20 mg a circa 4000 mg, da circa 20 mg a circa 3000 mg, da circa 20 mg a circa 2000 mg, o da circa 20 mg a circa 1000 mg al giorno. In particolare, profarmaco di L-dopa fosfato, più particolarmente profarmaco di L-dopa 3'-monofosfato, profarmaco di L-dopa 4'-monofosfato e/o profarmaco di L-dopa 3',4'-difosfato vengono somministrati nelle suddette dosi giornaliere.

In una realizzazione, la dose giornaliera del profarmaco di carbidopa (*cioè*, il primo composto) somministrato al paziente secondo i metodi della presente descrizione può essere, per esempio, da 0 mg a circa 2500 mg, da 0 mg a circa 1250 mg, da 0 mg a circa 1000 mg, da 0 mg a circa 750 mg, 0 da mg a circa 625 mg, da 0 mg a circa 500

mg, da 0 mg a circa 375 mg, da 0 mg a circa 250 mg o da 5 mg a circa 125 mg al giorno. In particolare, il profarmaco fosfato di carbidopa, in particolare il profarmaco di carbidopa 3'-monofosfato, il profarmaco di carbidopa 4'-monofosfato e/o il profarmaco di carbidopa 3',4'-difosfato vengono somministrati nelle suddette dosi giornaliere.

In alcune realizzazioni, una quantità del primo composto e una quantità del secondo composto vengono somministrate in modo che in combinazione esse siano sufficienti a raggiungere un livello plasmatico di L-dopa nel paziente di almeno circa 100 ng/mL. In un aspetto, il livello plasmatico di L-dopa è di almeno circa 200 ng/mL. In un altro aspetto, il livello plasmatico di L-dopa è di almeno circa 300 ng/mL. In un altro aspetto, il livello plasmatico di L-dopa è di almeno circa 400 ng/mL. In un altro aspetto, il livello plasmatico di L-dopa è di almeno circa 500 ng/mL. In un altro aspetto, il livello plasmatico di L-dopa è di almeno circa 600 ng/mL. In un altro aspetto, il livello plasmatico di L-dopa è di almeno circa 700 ng/mL. In un altro aspetto, il livello plasmatico di L-dopa è di almeno circa 800 ng/mL. In un altro aspetto, il livello plasmatico di L-dopa è di almeno circa 900 ng/mL. In un altro aspetto, il livello plasmatico di L-dopa è di almeno circa 1.000 ng/mL. In un altro aspetto, il livello plasmatico di L-dopa è di almeno circa 1,500 ng/mL. In un altro aspetto, il livello plasmatico di L-dopa è di almeno circa 2.000 ng/mL. In un altro aspetto, il livello plasmatico di L-dopa è di almeno circa 3.000 ng/mL. In un altro aspetto, il livello plasmatico di L-dopa è di almeno circa 4.000 ng/mL. In un altro aspetto, il livello plasmatico di L-dopa è di almeno circa 5.000 ng/mL. In un altro aspetto, il livello plasmatico di L-dopa è di almeno circa 6.000 ng/mL. In un altro aspetto, il livello plasmatico di L-dopa è di almeno circa 7.000 ng/mL. In un altro aspetto, il livello plasmatico di L-dopa è di almeno circa 8.000 ng/mL. In un altro aspetto, il livello plasmatico di L-dopa è di almeno circa 9.000 ng/mL. In particolare, il primo composto può essere profarmaco di carbidopa fosfato, più particolarmente profarmaco di carbidopa 3'-monofosfato, profarmaco di carbidopa 4'-monofosfato e/o profarmaco di carbidopa 3',4'-difosfato. In particolare, il secondo composto può essere profarmaco di L-dopa fosfato, più particolarmente profarmaco di L-dopa 3'-monofosfato, profarmaco di L-dopa 4'-monofosfato e/o profarmaco di L-dopa 3',4'-difosfato.

In alcune realizzazioni, una quantità del primo composto e una quantità del secondo composto vengono

somministrati in modo che in combinazione esse siano sufficienti a raggiungere un livello plasmatico di L-dopa da circa 10 ng/mL a circa 9.000 ng/mL. In un aspetto, il livello plasmatico di L-dopa è da circa 10 ng/mL a circa 8.000 ng/mL. In un altro aspetto, il livello plasmatico di L-dopa è da circa 25 ng/mL a circa 6.000 ng/mL. In un altro aspetto, il livello plasmatico di L-dopa è da circa 50 ng/mL a circa 4.000 ng/mL. In un altro aspetto, il livello plasmatico di L-dopa è da circa 100 ng/mL a circa 2.000 ng/mL. In un altro aspetto, il livello plasmatico di L-dopa è da circa 25 ng/mL a circa 1,200 ng/mL. In un altro aspetto, il livello plasmatico di L-dopa è da circa 10 ng/mL a circa 500 ng/mL. In un altro aspetto, il livello plasmatico di L-dopa è da circa 25 ng/mL a circa 500 ng/mL. In particolare, il primo composto può essere profarmaco di carbidopa fosfato, più particolarmente profarmaco di carbidopa 3'-monofosfato, profarmaco di carbidopa 4'-monofosfato e/o profarmaco di carbidopa 3',4'-difosfato. In particolare, il secondo composto può essere profarmaco di L-dopa fosfato, più particolarmente profarmaco di L-dopa 3'-monofosfato, profarmaco di L-dopa 4'-monofosfato e/o profarmaco di L-dopa 3',4'-difosfato.

In alcune realizzazioni, gli intervalli di concentrazione di L-dopa descritti sopra possono essere mantenuti per almeno un intervallo di circa 1 ora, un intervallo di 2 ore, un intervallo di 3 ore, un intervallo di 4 ore, un intervallo di 5 ore, un intervallo di 6 ore, un intervallo di 7 ore, un intervallo di 8 ore, un intervallo di 9 ore, un intervallo di 10 ore, un intervallo di 11 ore, un intervallo di 12 ore, un intervallo di 13 ore, un intervallo di 14 ore, un intervallo di 15 ore, un intervallo di 16 ore, un intervallo di 17 ore, un intervallo di 18 ore, un intervallo di 19 ore, un intervallo di 20 ore, un intervallo di 21 ore, un intervallo di 22 ore, un intervallo di 23 ore o un intervallo di 24 ore.

G. Livelli nel plasma sanguigno di profarmaco di L-Dopa fosfato e profarmaco di Carbidopa fosfato.

È stato scoperto che in alcune realizzazioni, dopo la somministrazione del primo composto e del secondo composto, una concentrazione inattesa del secondo composto, cioè un profarmaco di L-dopa fosfato, rimane nel plasma sanguigno e non si converte in L-dopa. Inoltre, può esserci una concentrazione imprevista del primo composto, cioè un profarmaco di carbidopa fosfato, che rimane nel plasma sanguigno e non si converte in carbidopa. Sorprendentemente, il profarmaco di L-dopa fosfato e/o il profarmaco di carbidopa fosfato possono

rimanere nel plasma sanguigno durante tutta la durata dell'infusione continua del primo composto e/o del secondo composto.

Pertanto, in alcune realizzazioni, la somministrazione del primo e del secondo composto determina un livello plasmatico di profarmaco di L-dopa fosfato da circa 0 ng/mL a circa 3600 ng/mL, da circa 1 ng/mL a circa 3600 ng/mL, o da circa 10 ng/mL a circa 3600 ng/mL. In un aspetto, il livello plasmatico del profarmaco di L-dopa fosfato è da circa 10 ng/mL a circa 3200 ng/mL. In un altro aspetto, il livello plasmatico del profarmaco di L-dopa fosfato è da circa 25 ng/mL a circa 2800 ng/mL. In un altro aspetto, il livello plasmatico del profarmaco di L-dopa fosfato è da circa 50 ng/mL a circa 2400 ng/mL. In un altro aspetto, il livello plasmatico del profarmaco di L-dopa fosfato è da circa 10 ng/mL a circa 2000 ng/mL. In un altro aspetto, il livello plasmatico del profarmaco di L-dopa fosfato è da circa 25 ng/mL a circa 1600 ng/mL. In un altro aspetto, il livello plasmatico del profarmaco di L-dopa fosfato è da circa 25 ng/mL a circa 1200 ng/mL. In un altro aspetto, il livello plasmatico del profarmaco di L-dopa fosfato è da circa 10 ng/mL a circa 800 ng/mL. In un altro aspetto, il livello plasmatico del profarmaco di L-dopa fosfato è da circa 10 ng/mL a circa 400 ng/mL. In un altro aspetto, il livello plasmatico del profarmaco di L-dopa fosfato è da circa 10 ng/mL a circa 200 ng/mL. In un altro aspetto, il livello plasmatico del profarmaco di L-dopa fosfato è da circa 10 ng/mL a circa 100 ng/mL.

In alcune realizzazioni, la somministrazione del primo e del secondo composto risulta in un livello plasmatico di profarmaco di carbidopa fosfato da circa 0 ng/mL a circa 600 ng/mL, circa 1 ng/mL a circa 600 ng/mL o circa 10 ng/mL a 600 ng/ml. In un aspetto, il livello plasmatico di profarmaco di carbidopa fosfato è compreso tra circa 10 ng/mL e circa 500 ng/mL. In un altro aspetto, il livello plasmatico di profarmaco di carbidopa fosfato è da circa 10 ng/mL a circa 400 ng/mL. In un altro aspetto, il livello plasmatico di profarmaco di carbidopa fosfato è da circa 10 ng/mL a circa 300 ng/mL. In un altro aspetto, il livello plasmatico di profarmaco di carbidopa fosfato è da circa 10 ng/mL a circa 200 ng/mL. In un altro aspetto, il livello plasmatico di profarmaco di carbidopa fosfato è da circa 10 ng/mL a circa 100 ng/mL. In un altro aspetto, il livello plasmatico di profarmaco di carbidopa fosfato è da circa 25 ng/mL a circa 600 ng/mL. In un altro aspetto, il livello plasmatico di profarmaco di carbidopa fosfato è da circa 25 ng/mL a circa 500 ng/mL. In un altro aspetto, il livello plasmatico di

profarmaco di carbidopa fosfato è da circa 25 ng/mL a circa 400 ng/mL. In un altro aspetto, il livello plasmatico di profarmaco di carbidopa fosfato è da circa 25 ng/mL a circa 300 ng/mL. In un altro aspetto, il livello plasmatico di profarmaco di carbidopa fosfato è da circa 25 ng/mL a circa 200 ng/mL. In un altro aspetto, il livello plasmatico di profarmaco di carbidopa fosfato è da circa 25 ng/mL a circa 100 ng/mL.

Gli intervalli di concentrazione del profarmaco di L-dopa fosfato e/o gli intervalli di concentrazione plasmatica del profarmaco di carbidopa fosfato possono essere mantenuti per almeno un intervallo di circa 1 ora, un intervallo di 2 ore, un intervallo di 3 ore, un intervallo di 4 ore, un intervallo di 5 ore, un 6 intervallo di un'ora, un intervallo di 7 ore, un intervallo di 8 ore, un intervallo di 9 ore, un intervallo di 10 ore, un intervallo di 11 ore, un intervallo di 12 ore, un intervallo di 13 ore, un intervallo di 14 ore, un intervallo di 15 ore, un intervallo di 16 ore, un intervallo di 17 ore, un intervallo di 18 ore, un intervallo di 19 ore, un intervallo di 20 ore, un intervallo di 21 ore, un intervallo di 22 ore, un intervallo di 23 ore o un intervallo di 24 ore. Inoltre, gli intervalli di concentrazione di profarmaci di L-dopa fosfato e/o gli intervalli di concentrazione di profarmaci di carbidopa fosfato possono essere mantenuti agli intervalli summenzionati giorno dopo giorno, *ad es.*, 2 giorni, 3 giorni, 4 giorni, 5 giorni, 6 giorni, 7 giorni, *ecc.* Senza essere vincolati dalla teoria, ciò può aiutare la somministrazione continua del primo e del secondo composto (sia insieme che separatamente).

In alcune realizzazioni, una quantità del primo composto e una quantità del secondo composto vengono somministrate in modo tale che siano sufficienti a mantenere un livello plasmatico di carbidopa minore di circa 2500 ng/mL. In un aspetto, il livello plasmatico di carbidopa è minore di circa 2000 ng/mL. In un altro aspetto, il livello plasmatico di carbidopa è minore di circa 1500 ng/mL. In un altro aspetto, il livello plasmatico di carbidopa è minore di circa 1000 ng/mL. In un altro aspetto, il livello plasmatico di carbidopa è minore di circa 500 ng/mL. In un altro aspetto, il livello plasmatico di carbidopa è minore di circa 250 ng/mL. In un altro aspetto, il livello plasmatico di carbidopa è minore di circa 100 ng/mL. In un altro aspetto, il livello plasmatico di carbidopa è minore di circa 50 ng/mL. In un altro aspetto, il livello plasmatico di carbidopa è minore di circa 25 ng/mL.

In alcune realizzazioni, i suddetti intervalli di concentrazione plasmatica di carbidopa sono mantenuti per almeno

circa: un intervallo di 1 ora, un intervallo di 2 ore, un intervallo di 3 ore, un intervallo di 4 ore, un intervallo di 5 ore, un intervallo di 6 ore, un Intervallo di 7 ore, un intervallo di 8 ore, un intervallo di 9 ore, un intervallo di 10 ore, un intervallo di 11 ore, un intervallo di 12 ore, un intervallo di 13 ore, un intervallo di 14 ore, un intervallo di 15 ore, un intervallo di 16 ore, un Intervallo di 17 ore, un intervallo di 18 ore, un intervallo di 19 ore, un intervallo di 20 ore, un intervallo di 21 ore, un intervallo di 22 ore, un intervallo di 23 ore o un intervallo di 24 ore.

H. Carico di fosforo

In alcune realizzazioni, una quantità del primo composto e una quantità del secondo composto possono essere somministrate a un soggetto e ottenere un apporto di fosforo inferiore a circa 2000 mg/giorno o inferiore a circa 2500 mg/giorno o inferiore a circa 3000 mg/giorno. Il valore di 3000 mg/giorno è il livello superiore di assunzione tollerabile accettato. Vedere DRI Dietary Reference Intakes for Calcium, Phosphorus, Vitamin D and Fluoride su www.nap.edu/ctalog/5776. In altre realizzazioni, la somministrazione di concentrazioni terapeutiche del primo e del secondo composto a un soggetto determina un carico totale di fosforo da circa 350 mg/giorno a circa 550 mg/giorno, o da circa 400 mg/giorno a circa 500 mg/giorno, o da circa 400 mg/giorno a circa 450 mg/giorno o circa 427 mg/giorno. L'assunzione media di fosforo nella dieta nella popolazione degli Stati Uniti è di circa 1500 mg/giorno. Vedere 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. Quindi, l'esposizione totale al fosforo dalla somministrazione del primo e del secondo composto può essere di circa 1850 mg/giorno a circa 2000 mg/giorno, o circa 1900 mg/giorno a circa 1950 mg/giorno o circa 1927 mg/giorno, che è significativamente inferiore al livello di assunzione superiore tollerabile accettato di 3000 mg/giorno.

VI. Co-somministrazione e/o terapia aggiuntiva

I metodi di trattamento della presente descrizione opzionalmente possono inoltre comprendere la somministrazione di uno o più agenti terapeutici per il trattamento della malattia di Parkinson (ad esempio un agente anti-Parkinson) in aggiunta al profarmaco di L-dopa e al profarmaco di carbidopa. In una realizzazione, il metodo comprende inoltre la somministrazione di un altro agente anti-Parkinson al soggetto. In una

realizzazione, l'agente o gli agenti terapeutici aggiuntivi sono scelti dal gruppo costituito da inibitori della decarbossilasi diversi dagli inibitori di carbidopa (ad es., benserazide), catecolo-O-metil trasferasi ("COMT") (ad esempio, entacapone e tolcapone), e inibitori della monoammina ossidasi A ("MAO-A") o della monoammina ossidasi B ("MAO-B") (ad esempio, moclobemide, rasagilina, selegilina e safinamide). In un aspetto, l'agente(i) terapeutico aggiuntivo è scelto dal gruppo costituito da inibitori della decarbossilasi diversi da carbidopa. In un altro aspetto, l'agente(i) terapeutico aggiuntivo è scelto dal gruppo costituito da inibitori COMT, come entacapone. In un altro aspetto, l'agente(i) terapeutico aggiuntivo è scelto dal gruppo costituito da inibitori di MAO-A. In un altro aspetto, l'agente(i) terapeutico aggiuntivo è scelto dal gruppo costituito da inibitori di MAO-B.

Gli agenti terapeutici addizionali e il primo e il secondo composto possono essere somministrati insieme o separatamente; e sostanzialmente simultaneamente o successivamente l'uno all'altro. Inoltre, gli agenti terapeutici aggiuntivi e il primo e il secondo composto possono essere in forme di dosaggio separate che possono essere uguali o differenti. Ad esempio, entacapone può essere usato in modo addizionale e può essere somministrato per via orale, e il primo e il secondo composto discussi in questo documento possono essere somministrati per via sottocutanea (separatamente o insieme nella stessa composizione farmaceutica). Inoltre, gli agenti terapeutici e il primo e il secondo composto possono opzionalmente essere confezionati insieme, ad esempio in un singolo contenitore o in una pluralità di contenitori all'interno di un singolo imballaggio esterno, o presentati in confezioni separate ("presentazione comune").

In modo simile, le composizioni farmaceutiche della presente descrizione opzionalmente possono inoltre comprendere uno o più agenti terapeutici aggiuntivi per il trattamento della malattia di Parkinson come descritto sopra.

VII. Kit

La presente descrizione si riferisce anche a kit comprendenti una o più forme farmaceutiche di dosaggio comprendenti un profarmaco di carbidopa fosfato; kit comprendenti una o più forme farmaceutiche di dosaggio comprendenti un profarmaco di L-dopa fosfato; e kit comprendenti una o più forme farmaceutiche di dosaggio

comprendenti sia un profarmaco di carbidopa fosfato sia un profarmaco di L-dopa fosfato. Il kit può opzionalmente comprendere uno o più agenti terapeutici aggiuntivi e/o istruzioni, ad esempio istruzioni per l'uso del kit per il trattamento di un paziente affetto da malattia di Parkinson e una condizione associata.

In un caso, il kit comprende una prima forma farmaceutica di dosaggio, in cui la prima forma farmaceutica di dosaggio comprende un primo composto corrispondente in struttura a Formula (I), o un suo sale accettabile farmaceuticamente. In un aspetto, il kit comprende una seconda forma farmaceutica di dosaggio comprendente un secondo composto corrispondente in struttura a Formula (II), o un suo sale accettabile farmaceuticamente. In un altro aspetto, la prima forma farmaceutica di dosaggio comprende inoltre un secondo composto corrispondente in struttura a Formula (II), o un suo sale accettabile farmaceuticamente. In un altro aspetto, la prima forma farmaceutica di dosaggio e, dove applicabile, la seconda forma farmaceutica di dosaggio sono forme farmaceutiche liquide di dosaggio.

Poiché la dopamina è un composto achirale, le varie realizzazioni discusse in precedenza potrebbero essere adattate per l'uso con un profarmaco D-dopa fosfato o un racemo di profarmaco D-dopa fosfato e profarmaco di L-dopa fosfato al posto del profarmaco di L-dopa fosfato.

VIII. Polimorfi di profarmaci di L-Dopa e Carbidopa

Particolari forme cristalline dei profarmaci di L-dopa e profarmaci di carbidopa descritti sopra sono state identificate e sono descritte nella presente. Più particolarmente, tali forme cristalline sono L-dopa 4'-monofosfato anidro (i), L-dopa 4'-monofosfato anidro (ii), L-dopa 3'-monofosfato, L-dopa 3',4'-difosfato triidrato carbidopa 4'-monofosfato triidrato, carbidopa 4'-monofosfato diidrato, carbidopa 4'-monofosfato deidrato, carbidopa 3'-monofosfato (i), carbidopa 3'-monofosfato (ii), e carbidopa 3',4'-difosfato sale di sodio.

A. Polimorfi di profarmaco di L-Dopa

L-dopa 4'-monofosfato anidro (i) solido cristallino può essere identificato dai picchi caratteristici nel suo modello di diffrazione di raggi X da polvere (Figura 13). Una persona esperta nella tecnica della chimica analitica sarebbe in grado di identificare facilmente L-dopa 4'-monofosfato anidro (i) solido attraverso appena un picco caratteristico nel suo modello di diffrazione di raggi X da polvere. Quindi, in uno o più casi, è fornito un

L-dopa 4'-monofosfato anidro cristallino (i) che dimostra almeno 1, almeno 2, almeno 3, almeno 4, almeno 5, almeno 6, almeno 7, almeno 8, almeno 9, almeno 10, almeno 11, almeno 12, almeno 13, almeno 14 o 15 picchi caratteristici in un modello di diffrazione di raggi X da polvere a valori di due teta di $10,261\pm 0,20$, $12,053\pm 0,20$, $13,759\pm 0,20$, $14,932\pm 0,20$, $16,147\pm 0,20$, $16,718\pm 0,20$, $17,34\pm 0,20$, $19,254\pm 0,20$, $20,654\pm 0,20$, $22,078\pm 0,20$, $23,599\pm 0,20$, $24,198\pm 0,20$, $25,898\pm 0,20$, $26,338\pm 0,20$, e $27,117\pm 0,20$. I parametri cristallografici di cella unitaria di L-dopa 4'-monofosfato anidro (i) sono stati anche ottenuti e sono stati determinati come: a è $7,0508 \text{ \AA}$, b è $10,6253 \text{ \AA}$, c è $14,7588 \text{ \AA}$, per dare un volume di cella di $1105,68 \text{ \AA}^3$, in cui a, b, e c sono ognuno una lunghezza rappresentativa del reticolo cristallino.

L-dopa 4'-monofosfato anidro (ii) solido cristallino può essere identificato dai picchi caratteristici nel suo modello di diffrazione di raggi X da polvere (Figura 14). Una persona esperta nella tecnica della chimica analitica sarebbe in grado di identificare facilmente L-dopa 4'-monofosfato anidro (ii) solido attraverso appena un picco caratteristico nel suo modello di diffrazione di raggi X da polvere. Quindi, in uno o più casi, è fornito un L-dopa 4'-monofosfato anidro cristallino (ii) che dimostra almeno 1, almeno 2, almeno 3, almeno 4, almeno 5, almeno 6, almeno 7, almeno 8, almeno 9, almeno 10, almeno 11, almeno 12, almeno 13, almeno 14 o 15 picchi caratteristici in un modello di diffrazione di raggi X da polvere a valori di due teta di $8,468\pm 0,20$, $10,234\pm 0,20$, $11,821\pm 0,20$, $13,084\pm 0,20$, $13,503\pm 0,20$, $15,48\pm 0,20$, $15,848\pm 0,20$, $16,513\pm 0,20$, $18,447\pm 0,20$, $19,346\pm 0,20$, $20,239\pm 0,20$, $21,139\pm 0,20$, $24,221\pm 0,20$, $24,865\pm 0,20$, $25,647\pm 0,20$.

L-dopa 3'-monofosfato solido cristallino può essere identificato dai picchi caratteristici nel suo modello di diffrazione di raggi X da polvere (Figura 15). Una persona esperta nella tecnica della chimica analitica sarebbe in grado di identificare facilmente L-dopa 3'-monofosfato solido tramite appena un picco caratteristico nel suo modello di diffrazione di raggi X da polvere. Quindi, in uno o più casi, è fornita una L-dopa 3'-monofosfato cristallina che dimostra almeno 1, almeno 2, almeno 3, almeno 4, almeno 5, almeno 6, almeno 7, almeno 8, almeno 9, almeno 10, almeno 11, almeno 12, almeno 13, almeno 14 o 15 picchi caratteristici in un modello di diffrazione di raggi X da polvere a valori di due teta di $8,662\pm 0,20$, $11,286\pm 0,20$, $15,079\pm 0,20$, $15,678\pm 0,20$, $16,786\pm 0,20$, $17,288\pm 0,20$, $18,438\pm 0,20$, $19,682\pm 0,20$, $20,946\pm 0,20$, $22,188\pm 0,20$, $22,671\pm 0,20$, $23,088\pm 0,20$,

24,144±0,20, 24,744±0,20, e 25,383±0,20.

L-dopa 3',4'-difosfato triidrato solido cristallino può essere identificato dai picchi caratteristici nel suo modello di diffrazione di raggi X da polvere (Figura 16). Una persona esperta nella tecnica della chimica analitica sarebbe in grado di identificare facilmente L-dopa 3',4'-difosfato triidrato solido tramite appena un picco caratteristico nel suo modello di diffrazione di raggi X da polvere. Quindi, in uno o più casi, è fornita una L-dopa 3',4'-difosfato triidrato cristallina che dimostra almeno 1, almeno 2, almeno 3, almeno 4, almeno 5, almeno 6, almeno 7, almeno 8, almeno 9, almeno 10, almeno 11, almeno 12, almeno 13, almeno 14 o 15 picchi caratteristici in un modello di diffrazione di raggi X da polvere a valori di due teta di 7,118±0,20, 10,342±0,20, 11,355±0,20, 12,161±0,20, 14,201±0,20, 17,36±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, e 25,11±0,20.

B. Polimorfi di profarmaco di Carbidopa

Carbidopa 4'-monofosfato triidrato solido cristallino può essere identificato dai picchi caratteristici nel suo modello di diffrazione di raggi X da polvere (Figura 17). Una persona esperta nella tecnica della chimica analitica sarebbe in grado di identificare facilmente carbidopa 4'-monofosfato triidrato solido tramite appena un picco caratteristico nel suo modello di diffrazione di raggi X da polvere. Quindi, in una o più realizzazioni, è fornita una carbidopa 4'-monofosfato triidrato cristallina che dimostra almeno 1, almeno 2, almeno 3, almeno 4, almeno 5, almeno 6, almeno 7, almeno 8, almeno 9, almeno 10, almeno 11, almeno 12, almeno 13, almeno 14 o 15 picchi caratteristici in un modello di diffrazione di raggi X da polvere a valori di due teta di 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, e 23,822±0,20. I parametri cristallografici di cella unitaria di carbidopa 4'-monofosfato triidrato sono stati anche ottenuti e sono stati determinati come: a è 7,0226 Å, b è 9,4565 Å, c è 23,615 Å, per dare un volume di cella di 1568,25 Å³, in cui a, b, e c sono ognuno una lunghezza rappresentativa del reticolo cristallino.

Carbidopa 4'-monofosfato diidrato solido cristallino può essere identificato dai picchi caratteristici nel suo modello di diffrazione di raggi X da polvere (Figura 18). Una persona esperta nella tecnica della chimica

analitica sarebbe in grado di identificare facilmente carbidopa 4'-monofosfato diidrato solido tramite appena un picco caratteristico nel suo modello di diffrazione di raggi X da polvere. Quindi, in una o più realizzazioni, è fornito un carbidopa 4'-monofosfato diidrato cristallino che dimostra almeno 1, almeno 2, almeno 3, almeno 4, almeno 5, almeno 6, almeno 7, almeno 8, almeno 9, almeno 10, almeno 11, almeno 12, almeno 13, almeno 14 o 15 picchi caratteristici in un modello di diffrazione di raggi X da polvere a valori di due teta di $7,925\pm 0,20$, $10,28\pm 0,20$, $12,344\pm 0,20$, $15,002\pm 0,20$, $15,841\pm 0,20$, $16,158\pm 0,20$, $17,565\pm 0,20$, $18,506\pm 0,20$, $19,058\pm 0,20$, $19,473\pm 0,20$, $19,702\pm 0,20$, $20,188\pm 0,20$, $20,668\pm 0,20$, $22,37\pm 0,20$, e $24,167\pm 0,20$.

Carbidopa 4'-monofosfato deidrato solido cristallino può essere identificato dai picchi caratteristici nel suo modello di diffrazione di raggi X da polvere (Figura 19). Una persona esperta nella tecnica della chimica analitica sarebbe in grado di identificare facilmente carbidopa 4'-monofosfato deidrato solido tramite appena un picco caratteristico nel suo modello di diffrazione di raggi X da polvere. Quindi, in una o più realizzazioni, è fornita una carbidopa 4'-monofosfato deidrata cristallina che dimostra almeno 1, almeno 2, almeno 3, almeno 4, almeno 5, almeno 6, almeno 7, almeno 8, almeno 9, o almeno 10 picchi caratteristici in un modello di diffrazione di raggi X da polvere a valori di due teta di $9,492\pm 0,20$, $10,528\pm 0,20$, $15,356\pm 0,20$, $15,907\pm 0,20$, $16,165\pm 0,20$, $17,933\pm 0,20$, $18,737\pm 0,20$, $19,429\pm 0,20$, $21,176\pm 0,20$, e $22,626\pm 0,20$.

Carbidopa 3'-monofosfato (i) solido cristallino può essere identificato dai picchi caratteristici nel suo modello di diffrazione di raggi X da polvere (Figura 20). Una persona esperta nella tecnica della chimica analitica sarebbe in grado di identificare facilmente carbidopa 3'-monofosfato (i) solido attraverso appena un picco caratteristico nel suo modello di diffrazione di raggi X da polvere. Quindi, in una o più realizzazioni, è fornita una carbidopa 3'-monofosfato cristallina (i) che dimostra almeno 1, almeno 2, almeno 3, almeno 4, almeno 5, almeno 6, almeno 7, almeno 8, almeno 9, o almeno 10 picchi caratteristici in un modello di diffrazione di raggi X da polvere a valori di due teta di $9,171\pm 0,20$, $13,539\pm 0,20$, $14,23\pm 0,20$, $15,589\pm 0,20$, $15,979\pm 0,20$, $18,394\pm 0,20$, $18,832\pm 0,20$, $19,315\pm 0,20$, $22,143\pm 0,20$, e $22,81\pm 0,20$.

Carbidopa 3'-monofosfato (ii) solido cristallino può essere identificato dai picchi caratteristici nel suo modello di diffrazione di raggi X da polvere (Figura 21). Una persona esperta nella tecnica della chimica analitica sarebbe

in grado di identificare facilmente carbidopa 3'-monofosfato (ii) solido attraverso appena un picco caratteristico nel suo modello di diffrazione di raggi X da polvere. Quindi, in una o più realizzazioni, è fornita una carbidopa 3'-monofosfato cristallina (ii) che dimostra almeno 1, almeno 2, almeno 3, almeno 4, almeno 5, almeno 6, almeno 7, almeno 8, almeno 9, o almeno 10 picchi caratteristici in un modello di diffrazione di raggi X da polvere a valori di due teta di $4,433\pm 0,20$, $8,917\pm 0,20$, $9,654\pm 0,20$, $13,192\pm 0,20$, $15,288\pm 0,20$, $15,747\pm 0,20$, $17,886\pm 0,20$, $19,291\pm 0,20$, $20,554\pm 0,20$, e $21,797$.

Carbidopa 3',4'-difosfato sale di sodio solido cristallino può essere identificato dai picchi caratteristici nel suo modello di diffrazione di raggi X da polvere (Figura 22). Una persona esperta nella tecnica della chimica analitica sarebbe in grado di identificare facilmente carbidopa 3',4'-difosfato sale di sodio solido attraverso appena un picco caratteristico nel suo modello di diffrazione di raggi X da polvere. Quindi, in una o più realizzazioni, è fornita una carbidopa 3',4'-difosfato sale di sodio che dimostra almeno 1, almeno 2, almeno 3, almeno 4, almeno 5, almeno 6, almeno 7, almeno 8, almeno 9, almeno 10, almeno 11, almeno 12, almeno 13, almeno 14 o 15 picchi caratteristici in un modello di diffrazione di raggi X da polvere a valori di due teta di $5,852\pm 0,20$, $6,861\pm 0,20$, $7,338\pm 0,20$, $11,159\pm 0,20$, $11,729\pm 0,20$, $12,953\pm 0,20$, $13,714\pm 0,20$, $14,381\pm 0,20$, $14,686\pm 0,20$, $15,479\pm 0,20$, $16,676\pm 0,20$, $17,179\pm 0,20$, $17,592\pm 0,20$, $18,861\pm 0,20$ e $20,305\pm 0,20$.

Sono anche contemplate composizioni e combinazioni comprendenti i polimorfi di L-dopa e carbidopa descritti sopra. Pertanto, in una o più realizzazioni, sono fornite composizioni e combinazioni farmaceutiche comprendenti i polimeri di L-dopa e carbidopa sopra descritti nonché metodi per trattare la malattia di Parkinson mediante somministrazione di tali composizioni e combinazioni farmaceutiche. In particolare, sono forniti metodi per trattare il morbo di Parkinson mediante somministrazione di una composizione farmaceutica comprendente uno o più dei polimorfi di L-dopa e carbidopa identificati da picchi caratteristici nei modelli di diffrazione dei raggi X da polvere di una qualsiasi delle figure 13-22.

L'analisi per diffrazione di raggi X da polveri (PXRD) dei campioni è stata condotta nel modo seguente. I campioni per l'analisi di diffrazione dei raggi X sono stati preparati distribuendo il campione in uno strato sottile sul supporto del campione e appiattendolo delicatamente il campione con un vetrino da microscopio. Ad esempio,

il campione può essere stato macinato ad una polvere fine con mortaio e pestello, o con vetrini per microscopio in vetro per campioni di quantità limitata. I campioni sono stati eseguiti in una delle tre configurazioni: supporto generico circolare, piastra di quarzo a sfondo zero, o supporto riscaldato (montaggio simile a una piastra a sfondo zero).

I modelli di diffrazione sono stati raccolti usando un diffrattometro Inel G3000 dotato di un monocromatore al germanio a fascio incidente per fornire radiazione Cu-K_{α1}. Il generatore di raggi X è stato azionato con una tensione di 40 kV e una corrente di 30 mA. Lo Inel G3000 è dotato di un rivelatore di posizione che monitora simultaneamente tutti i dati di diffrazione. Il rivelatore è stato calibrato raccogliendo il fascio diretto attenuato per sette secondi ad intervalli di 1 grado su un intervallo di due teta di 90 gradi. La calibrazione è stata verificata rispetto a uno standard di riferimento della posizione della linea del silicio (NIST 640c). I campioni sono stati collocati su un portacampione in alluminio e livellati con un vetrino.

In alternativa, è possibile eseguire la diffrazione di raggi X da polvere usando un diffrattometro Rigaku Miniflex (30 kV e 15 mA, sorgente di raggi X: Cu; intervallo: 2,00-40,00° due Teta; regime di scansione: 1-5 gradi/minuto) o un diffrattometro Scintag X1 o X2 (tubo a raggi X a fuoco normale da 2 kW con un rivelatore a stato solido al germanio raffreddato con azoto liquido o Peltier; 45 kV e 40 mA; sorgente di raggi X: Cu; Intervallo: 2.00-40.00° Due Teta; velocità di scansione: 1-5 gradi/minuto).

Le posizioni dei picchi del modello di diffrazione di raggi X da polvere caratteristiche sono riportate in termini di posizioni angolari (due teta) con una variabilità ammissibile di $\pm 0.20^\circ$. La variabilità di $\pm 0,10^\circ$ è da usare quando si confrontano due modelli di diffrazione di raggi X da polvere. In pratica, se un picco di modello di diffrazione da un modello viene assegnato un intervallo di posizioni angolari (due teta) che è la posizione di picco misurata $\pm 0,20^\circ$ e un picco di modello di diffrazione da un altro modello viene assegnato un intervallo di posizioni angolari (due teta) che è la posizione di picco misurata di $\pm 0,20^\circ$ e se tali intervalli di posizione di picco si sovrappongono, allora si considerano i due picchi come aventi la stessa posizione angolare (due teta). Ad esempio, se un picco di modello di diffrazione da un modello è determinato per avere una posizione di picco di $5,20^\circ$ per scopi di confronto, la variabilità ammissibile consente di assegnare al picco una posizione

nell'intervallo di $5,00^{\circ}$ - $5,40^{\circ}$. Se si determina che un picco di confronto dall'altro modello di diffrazione ha una posizione di picco di $5,35^{\circ}$ e la variabilità ammissibile consente di assegnare al picco una posizione nell'intervallo di $5,15^{\circ}$ - $5,55^{\circ}$, i due picchi confrontati vengono considerati come aventi la stessa posizione angolare (due teta) perché c'è una sovrapposizione tra i due intervalli di posizioni di picco.

L'analisi di diffrazione di raggi X a cristallo singolo dei campioni è stata condotta nel modo seguente. I campioni per l'analisi di diffrazione a raggi X sono stati preparati fissando singoli cristalli selezionati su perni di vetro con adesivo epossidico. I dati di diffrazione dei raggi X sono stati raccolti usando un sistema Bruker SMART con un rivelatore di area APEX (50 kv e 40 mA, sorgente di raggi X: Mo). I dati sono stati raccolti a -100°C .

IX. Esempi

I seguenti esempi non limitativi sono forniti per illustrare ulteriormente la presente descrizione. Le abbreviazioni usate negli esempi seguenti includono:

"DBU" significa 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-undec-7-ene.

"DCM" significa diclorometano.

"EDTA" significa acido etilendiamminotetraacetico.

"FCC" significa cromatografia su colonna flash.

"HPLC" significa cromatografia liquida ad alta pressione

"IPA" significa isopropanolo.

"LC-MS" significa cromatografia liquida-spettrometria di massa.

"m-CPBA" significa acido meta-cloroperossibenzoico.

"MTBE" significa metil terz-butil etere.

"pa" significa area di picco.

"THF" significa tetraidrofurano.

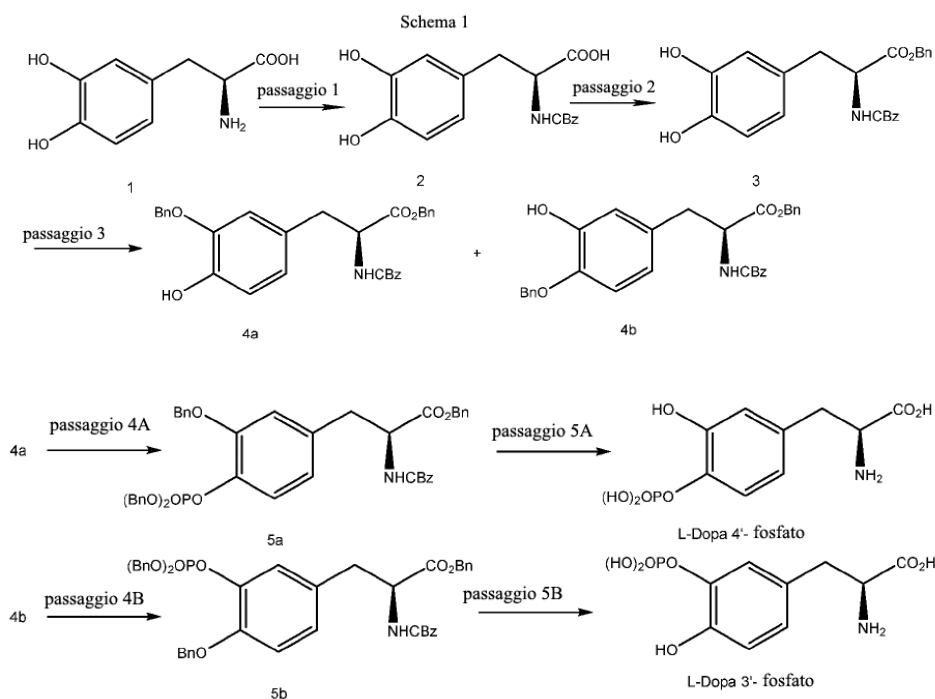
"TLC" significa cromatografia su strato sottile.

" $t_{1/2}$ " significa emivita biologica, *cioè*, il tempo richiesto perché la metà della quantità di un farmaco o altra sostanza somministrata a un organismo vivente venga metabolizzata o eliminata mediante normali processi

biologici.

Esempio 1: Sintesi di L-Dopa Monofosfati

L-dopa 3'-monofosfato e L-dopa 4'-monofosfato sono stati preparati come mostrato in Schema 1 seguente:



Specificamente, L-dopa 3'-monofosfato e L-dopa 4'-monofosfato sono stati preparati come descritto in Passaggi 1 fino a 5B seguenti.

Passaggio 1

Una soluzione di sodio idrossido (40 g, 1,0 moli) in acqua (300 mL) è stata aggiunta a gocce ad una sospensione di **Composto 1** (100 g, 0,5 moli) in acqua (300 mL) lungo un periodo di 20 minuti a 0°C. Benzilcloroformiato (103,9 g, 0,6 moli) in diossano (400 mL) è stato aggiunto a gocce alla sospensione lungo un periodo di 30 minuti a 0°C e poi la massa di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 16 ore. Il completamento della reazione è stato monitorato mediante TLC. Dopo il consumo completo di materiale di partenza, la massa di reazione è stata basificata a pH = 10 usando 10% sodio idrossido (200 mL) e estratta con MTBE (500 mL). Lo strato organico è stato separato e scartato. Lo strato acquoso è stato acidificato a pH = 2 usando 6 N HCl (150

mL) e estratto con MTBE (500 mL X 2). Lo strato organico combinato è stato lavato con acqua (500 mL), soluzione satura di cloruro di sodio (500 mL), seccato su solfato di sodio, e concentrato sotto vuoto a 45°C fino a 50°C per fornire **Composto 2** grezzo come un liquido viscoso (120 g, 72%).

Passaggio 2

Carbonato di cesio (123 g, 0,37 moli) è stato aggiunto in due lotti ad una soluzione di **Composto 2** (250 g, 0,75 moli) in dimetilformammide (2 L) a 0°C. Benzil bromuro (90,3 mL, 0,75 moli) è stato aggiunto a gocce a questa miscela lungo un periodo di 30 minuti a 0°C e poi la massa di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 16 ore. Il completamento della reazione è stato monitorato mediante TLC. Dopo il consumo completo di materiale di partenza, la massa di reazione è stata diluita con acqua (5 L) e estratta con MTBE (1 L X 2). Lo strato organico combinato è stato lavato con acqua (1 L), soluzione satura di cloruro di sodio (0,5 L), seccato su solfato di sodio, e concentrato sotto vuoto a 45°C fino a 50°C per fornire **Composto 4** grezzo come un liquido viscoso (250 g).

Passaggio 3

Carbonato di cesio (698,5 g, 2,14 moli) è stato aggiunto in quattro lotti ad una soluzione di **Composto 3** (900 g, 2,14 moli) in dimetilformammide (7,2 L) a 0°C. Benzil bromuro (512 mL, 4,28 moli) è stato aggiunto a gocce a questa miscela lungo un periodo di un'ora a 0°C e poi la massa di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 16 ore. Il completamento della reazione è stato monitorato mediante TLC. Dopo il consumo completo di materiale di partenza, la massa di reazione è stata diluita con acqua (15 L) e estratta con MTBE (3 L X 2). Lo strato organico combinato è stato lavato con acqua (3 L), soluzione satura di cloruro di sodio (1,5 L), seccato su solfato di sodio, e concentrato sotto vuoto a 45°C fino a 50°C per fornire un prodotto grezzo come un liquido viscoso (1 Kg).

Il prodotto grezzo ottenuto è stato mescolato con il prodotto grezzo da lotti precedenti (totale di 1,6 Kg) ed è stato ripetutamente purificato mediante cromatografia su colonna flash su gel di silice (maglia 230-400) usando 10-20 % etil acetato in etere di petrolio per fornire **Composti 4a** (270 g) e **4b** (255 g).

Passaggio 4A

Potassio *tert*-butossido (65,6 g, 0,58 moli) è stato aggiunto in quattro lotti ad una soluzione di **Composto 4a** (200 g, 0,39 moli) in tetraidrofurano (2,0 L) a 0°C. Una soluzione al 10% p/p di dibenzilfosforil cloruro in toluene (2,31 Kg, 0,78 moli) è stata aggiunta a gocce a questa miscela lungo un periodo di 30 minuti a 0°C e poi la massa di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 2 ore. Il completamento della reazione è stato monitorato mediante cromatografia su strato sottile. Dopo il consumo completo di materiale di partenza, la massa di reazione è stata raffreddata a 0°C fino a 5°C e spenta con acqua (1,0 L). Lo strato organico è stato separato e lo strato acquoso è stato estratto con toluene (500 mL). Lo strato organico combinato è stato lavato con acqua (1L), soluzione satura di NaCl (500 mL), seccato su solfato di sodio, e concentrato sotto vuoto a 45°C fino a 50°C. Il prodotto grezzo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna su gel di silice (maglia 230-400) usando 30%-40% etil acetato in etere di petrolio per ottenere **Composto 5a** come un liquido viscoso (185 g, 61,6%).

Passaggio 4B

Potassio *tert*-butossido (68,9 g, 0,61 moli) è stato aggiunto in quattro lotti ad una soluzione di **Composto 4b** (210 g, 0,41 moli) in tetraidrofurano (2,2 L) a 0°C. Una soluzione al 10% p/p di dibenzilfosforil cloruro in toluene (2,43 Kg, 0,82 moli) è stata aggiunta a gocce a questa miscela lungo un periodo di 30 minuti a 0°C. Dopo completamento dell'aggiunta, la massa di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 2 ore. Il completamento della reazione è stato monitorato mediante cromatografia su strato sottile. Dopo completamento della reazione, la massa di reazione è stata raffreddata a 0°C fino a 5°C e spenta con acqua (1,0 L). Lo strato organico è stato separato e lo strato acquoso è stato estratto con toluene (500 mL). Lo strato organico combinato è stato lavato con acqua (1L), soluzione satura di NaCl (500 mL), seccato su solfato di sodio, e concentrato sotto vuoto a 45°C fino a 50°C. Il prodotto grezzo ottenuto da questo lotto è stato mescolato con il prodotto grezzo (45 g) da un altro lotto e purificato mediante cromatografia su colonna su gel di silice (maglia 230-400) usando 30%-40% etil acetato in etere di petrolio per ottenere **Composto 5b** come un liquido viscoso (250 g, 65%).

Passaggio 5A

10% Pd/C (30 g, 50% umido) è stato aggiunto ad una soluzione di **Composto 5a** (100 g, 0,13 moli) in etanolo e

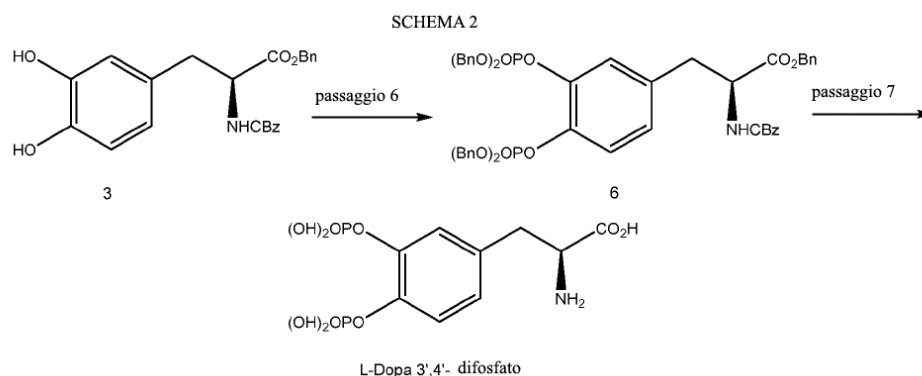
acqua (1L, 4:1) sotto atmosfera di azoto. Il pallone di reazione è stato evacuato e spurgato con idrogeno gassoso tre volte e poi idrogenato a 4 Kg/cm² di pressione (approssimativamente 4 atmosfere) per 16 ore. Dopo che la reazione era completa, acqua (500 mL) è stata aggiunta alla miscela di reazione e il catalizzatore è stato rimosso per filtrazione attraverso cuscinetto filtrante in cellulosa K100 (520 mm di diametro). Il filtrato è stato concentrato a pressione ridotta. Il prodotto grezzo ottenuto è stato agitato con etanolo (60 mL), filtrato, e seccato sotto aspirazione per dare acido (S-2-ammino-3-(3-idrossi-4-(fosfonoossi)fenil)-propanoico; L-dopa (4-fosfato) (17 g, 47%) come un solido biancastro. 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]⁺.

Passaggio 5B

10% Pd/C (30 g, 50% umido) è stato aggiunto ad una soluzione di **Composto 5b** (100 g, 0,13 moli) in etanolo e acqua (1L, 4:1) sotto atmosfera di azoto. Il pallone di reazione è stato evacuato e spurgato con idrogeno gassoso tre volte e poi idrogenato a 4 Kg/cm² di pressione (approssimativamente 4 atmosfere) per 16 ore. Dopo che la reazione era completa, acqua (500 mL) è stato aggiunto alla miscela di reazione e il catalizzatore è stato rimosso per filtrazione attraverso cuscinetto filtrante in cellulosa K100 (520 mm di diametro). Il filtrato è stato concentrato a pressione ridotta. Il prodotto grezzo ottenuto è stato agitato con etanolo (60 mL), filtrato, e seccato sotto aspirazione per dare acido (S-2-ammino-3-(4-idrossi-3-(fosfonoossi)fenil)-propanoico; L-dopa (3-fosfato) (21 g, 58,5%) come un solido biancastro, 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]⁺.

Esempio 2: Sintesi di L-Dopa Difosfato

L-dopa 3',4'-difosfato è stato preparato come mostrato in Schema 2 seguente:



Specificamente, L-dopa 3',4'-difosfato è stato preparato come descritto in Passaggi 6 e 7 seguenti.

Passaggio 6

Carbonato di cesio (484 g, 1,48 moli) è stato aggiunto in due lotti ad una soluzione di **Composto 3** (250 g, 0,59 moli) in dimetilformammide (2,5 L) a 0°C. Una soluzione al 10% p/p di dibenzilfosforil cloruro in toluene (3,52 Kg, 1,18 moli) è stato aggiunto a gocce a questa miscela lungo un periodo di un'ora a 0°C e poi la massa di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 2 ore. Il completamento della reazione è stato monitorato mediante TLC. Dopo il consumo completo del materiale di partenza, la massa di reazione è stata raffreddata a 0°C fino a 5°C e spenta con acqua (5 L). Lo strato organico è stato separato e lo strato acquoso è stato estratto con toluene (1 L). Lo strato organico combinato è stato lavato con acqua (1L), soluzione satura di cloruro di sodio (0,5L), seccato su solfato di sodio, filtrato, e concentrato sotto vuoto a 45°C fino a 50°C. Il prodotto grezzo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna su gel di silice (maglia 230-400) usando 10%-15 % etil acetato in etere di petrolio per fornire **Composto 6** come un liquido gommoso (240 g) di purezza intermedia.

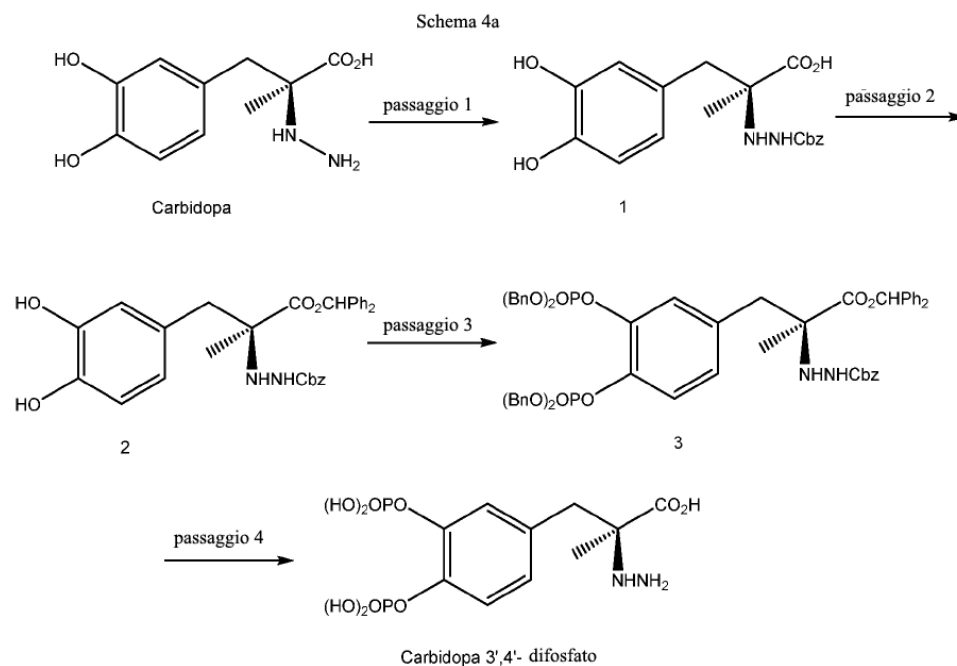
Passaggio 7

10 % Pd/C (20 g, 50 % umido) è stato aggiunto ad una soluzione di **Composto 6** (50 g, 0,05 moli) in THF (500 mL) sotto atmosfera di azoto. Il pallone di reazione è stato evacuato e spurgato con idrogeno gassoso tre volte e poi idrogenato a 6 Kg di pressione per 8 ore. Dopo che la reazione era completa, acqua (250 mL) è stato aggiunto alla miscela di reazione e il catalizzatore è stato rimosso per filtrazione attraverso cuscinetto filtrante in

2,6 pa%, fosfato 1 (5,1 minuti): 38,2 pa%, fosfato 2 (5,7 minuti): 37,7 pa%, difosfato (2,3 minuti): 5,9 pa%. La soluzione acquosa è stata diluita con acqua (5X), poi purificata mediante HPLC preparativa (colonna Kromasil Phenyl 3 cm ID x 25 cm, 5 micron, 30 mL/ minuto 0,1% acido formico/CH₃CN, 10 minuti 97:3, gradiente di 5 minuti a 93:7, gradiente di 0,5 minuti a 100:0, rivelazione a 277 nm). Frazioni pure di monofosfati separati sono state combinate, concentrate su un evaporatore rotante (35°C temperatura del bagno) a 10 mL ciascuna, poi liofilizzate, fornendo carbidopa 4'-fosfato **1** (152 mg, 30% di resa) e carbidopa 3'-fosfato **2** (137 mg, 27% di resa) come polveri amorfe bianche. Carbidopa 3'-monofosfato: ¹H NMR (400 MHz, Deuterio Ossido) 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'-monofosfato: ¹H NMR (400 MHz, Deuterio Ossido) 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]⁺.

Esempio 4a: Sintesi di Carbidopa Difosfato

Carbidopa 3',4'-difosfato è stato preparato come mostrato in Schema 4a seguente:



Specificamente, carbidopa 3',4'-difosfato è stato preparato come descritto in Passaggi 1 fino a 4 seguenti.

Passaggio 1

Un impasto liquido di carbidopa monoidrato (20,0 g, 82 mmoli), bicarbonato di sodio (7,57 g, 90 mmoli), acqua (200 mL), e THF (100 mL) è stato raffreddato a 5°C fino a 10°C e N-(benzilossicarbonilossi)succinimide (20,4 g, 82 mmoli) è stata aggiunta. La miscela è stata riscaldata a temperatura ambiente e diventava una soluzione quasi omogenea in 5 ore, quando LC-MS mostrava reazione quasi completa. La soluzione è stata diluita con MTBE (100 mL), gli strati separati, e lo strato organico estratto con NaHCO₃ acquoso saturo (100 mL). Gli strati acquosi sono stati acidificati con 2 N HCl (160 mL) e lo strato acquoso acido è stato estratto con MTBE (2 x 100 mL). Durante la seconda retro-estrazione, una piccola quantità di prodotto ha iniziato a precipitare. Gli strati organici combinati sono stati lavati con salamoia (20 mL) e solido residuo risciacquato dall'imbuto separatore con MTBE (20 mL). La miscela risultante è stata concentrata a 43 g di massa totale e il 10% di THF/MTBE (60 mL) è stato aggiunto. La miscela era troppo densa per agitare, quindi è stato aggiunto MTBE aggiuntivo (da 60 mL a 6 vol 5% THF/MTBE). La poltiglia bianca risultante è stata quindi riscaldata a 50°C. La sospensione è stata raffreddata a temperatura ambiente per un'ora e quindi agitata per 14 ore. Il solido bianco è stato filtrato, lavato con 5% THF/MTBE (20 mL) ed essiccato in un forno sotto vuoto (50°C), dando acido (S)-2-(2-((benzilossi)carbonil)-idrazinil)-3-(3,4-diidrossifenil)-2-metilpropanoico composto con THF (4:3) (31,1 g, 71,9 mmoli, 91 % di resa) come solido bianco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,66 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 8,18 (s largo, 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]⁺.

Passaggio 2

Una soluzione di benzofenone idrazone (20,0 g, 102 mmoli) in DCM (100 mL) è stata raffreddata a <0°C e iodio (0,052 g, 0,204 mmoli) e 1,1,3,3-tetrametilguanidina (25,6 mL, 204 mmoli) sono stati aggiunti. *m*-CPBA (30,5 g, 132 mmoli) è stato aggiunto in porzioni tra -10°C e 0°C per 5 minuti (esotermico, bagno di ghiaccio secco/acetone per il controllo). La miscela è stata agitata tra 0°C e 12°C per 15 minuti e quindi lavata con acqua (3 x 200 mL). La miscela risultante è stata essiccata (Na₂SO₄), concentrata a 76 ml di volume totale, e risciacquata in una beuta da 125 ml con altri 16 ml di DCM, per ottenere una soluzione di circa 1 M porpora di

(diazometilene)dibenzene. In un pallone separato, una sospensione di acido (S)-2-(2-((benzilossi)carbonil)idrazinil)-3-(3,4-diidrossifenil)-2-metilpropanoico composto di tetraidrofurano (4:3) (30,7 g, 74,0 mmoli) in IPA (300 mL) è stata raffreddata a meno di 10°C e la soluzione di (diazometilene)dibenzene (78 mL, 78 mmoli) è stata aggiunta. La miscela risultante è stata riscaldata a temperatura ambiente e LC-MS ha mostrato una reazione in stallo dopo 30 minuti. È stato aggiunto altro difenildiazometano (0,2 eq, 14 mL) e l'agitazione è continuata a temperatura ambiente. Dopo 35 minuti, è stata aggiunta la restante soluzione di difenildiazometano (9 mL). Dopo 2 ore e 20 minuti, un colore viola persisteva e LC-MS mostrava che la reazione era completa. La miscela di reazione è stata concentrata a circa 60 mL e 20% aq. CH₃CN è stato aggiunto (300 mL). La miscela è stata lavata con cicloesano (10 x 300 mL), etilacetato (450 mL) aggiunto, e la miscela lavata con NaHCO₃ acquoso saturo (150 mL) e salamoia (60 mL). La miscela è stata essiccata (Na₂SO₄) e concentrata, dando (S)-benzil 2-(1-(benzidrilossi)-3-(3,4-diidrossifenil)-2-metil-1-ossopropan-2-il)idrazina-carbossilato (39,4 g, 74,8 mmoli, Resa >99%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,65 (s largo, 2H), 8,19 (s largo, 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]⁺.

Passaggio 3

Una soluzione di (S)-benzil 2-(1-(benzidrilossi)-3-(3,4-diidrossifenil)-2-metil-1-ossopropan-2-il)idrazinocarbossilato (39,4 g, 74,8 mmoli) e CH₃CN (394 mL) è stata raffreddata a meno di 0°C e sono stati aggiunti DBU (27.1 mL, 180 mmoli) e tetrabenzil pirofosfato (89 g, 165 mmoli) a meno di 0°C. Dopo 40 minuti, è stata aggiunta acqua (400 mL) dando una soluzione bifasica. Gli strati sono stati separati, lo strato inferiore (olio giallo) è stato lavato (circa 100 mL) con 1:1 CH₃CN/acqua freddi (2 x 100 mL), quindi diluita con etil acetato (400 mL) e lavata con soluzione salina (80 mL). la miscela è stata essiccata (Na₂SO₄) e concentrata. FCC (50-100% MTBE/eptani) ha dato (S)-benzil 2-(1-(benzidrilossi)-3-(3,4-bis((bis (benzilossi fosforil)ossi)fenil)-2-metil-1-ossopropan-2-il) idrazina-carbossilato (67,2 g, 64,2 mmoli, resa 86%) come un olio limpido. 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 $[M+Na]^+$.

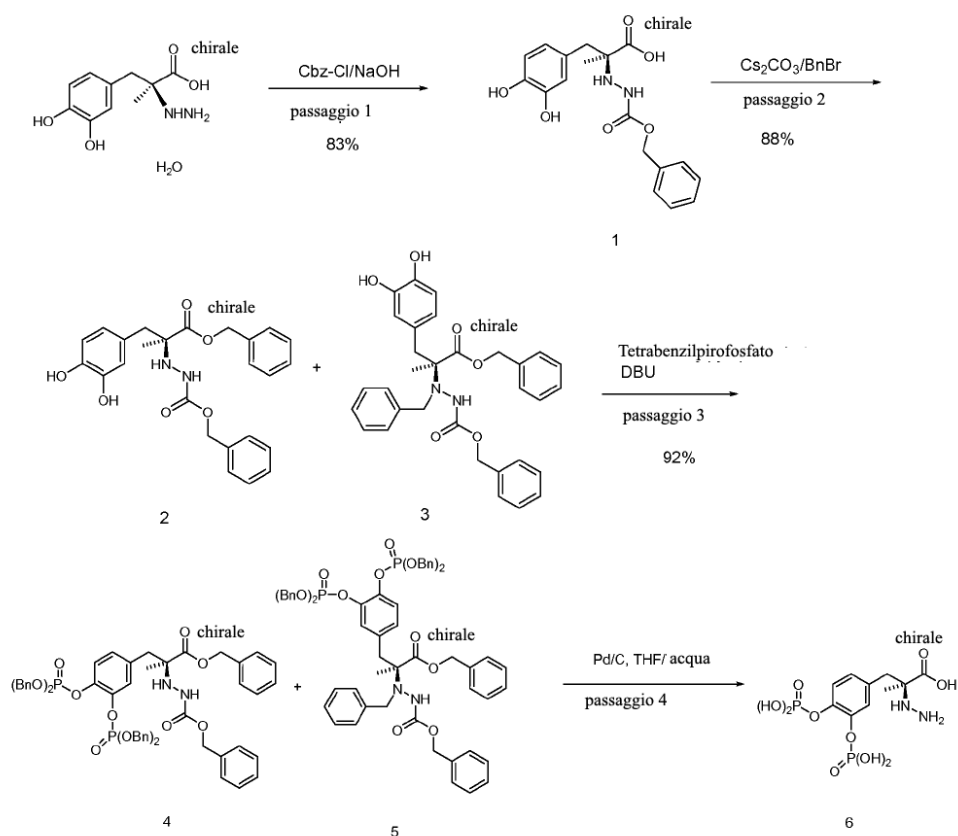
Passaggio 4

Una soluzione di (S)-benzil 2-(1-(benzidrilossi)-3-(3,4-bis((bis(benzilossi)-fosforil)ossi)fenil)-2-metil-1-ossopropan-2-il)idrazincarbossilato (60,6 g, 57,9 mmoli) in THF (550 mL) è stato aggiunto a 5% Pd/C (umido JM#9) (12,1 g, 56,9 mmoli) in un flacone di acciaio inossidabile da 2 litri. La miscela è stata agitata sotto 60 psi di idrogeno a 22°C per 2 ore. La temperatura iniziale era di 12,4°C (la soluzione era stata conservata nel congelatore) e la T_{max} era 31,6°C. È stata quindi aggiunta acqua (deionizzata, 275 mL) e l'idrogenazione è proseguita per altre 17 ore. La miscela è stata filtrata attraverso una membrana di nylon con 100 mL di lavaggio con 1:1 THF-acqua. La miscela è stata diluita con MTBE (100 mL) e gli strati sono stati separati. Lo strato acquoso è stato lavato con MTBE (3 x 100 mL), quindi concentrato su un evaporatore rotante (temperatura del bagno di 35°C) a 100 g di massa totale e liofilizzato per 3 giorni ad un vetro bianco. Il solido amorfo è stato frantumato e liofilizzato per un giorno per rimuovere le tracce di acqua aggiuntiva, dando carbidopa difosfato (22,3 g, > 99%) contenente ancora dal 10 al 15% in peso di acqua mediante titolazione Karl Fischer (resa corretta 85%). 1H NMR (500 MHz, 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 $[M+H]^+$. Per HPLC (colonna Agilent Poroshell 120 EC-C18 # 693975-902 4,6 x 150 mm, 1 mL/minuto 0,1% aq H_3PO_4/CH_3CN , 3 minuti 97,5:2,5, gradiente di 4 minuti a 70:30, gradiente di 2 minuti a 0:100, mantenimento 1 minuto, rivelazione a 220 nm), il materiale è puro al 96,4% (area di picco % a 220 nm; tempo di ritenzione di difosfato = 2,37 minuti).

Esempio 4b: Sintesi di Carbidopa Difosfato

Carbidopa 3',4'-difosfato è stato preparato come mostrato in Schema 4b seguente:

Schema 4b



Specificamente, carbidopa 3',4'-difosfato è stato preparato come descritto in Passaggi 1 fino a 4 seguenti.

Passaggio 1

Ad una sospensione di S(-)-Carbidopa (25 g, 92 mmoli) in acqua (76 mL) è stata aggiunta una soluzione di idrossido di sodio (7,24 g, 183 moli) in acqua (76 mL) in un periodo di 20 minuti a $<5^\circ\text{C}$. Dopo l'aggiunta della base, la miscela è stata agitata per 15 minuti o fino a quando la miscela di reazione era una soluzione. A questa soluzione è stato aggiunto benzilcloroformiato (18,67 g, 110 mmoli) in THF (101 mL) a gocce per un periodo di 30 minuti a $<10^\circ\text{C}$ e poi la miscela di reazione è stata lasciata riscaldare fino a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata agitata a 25°C per 1 ora. Dopo 1 ora, è stato aggiunto un ulteriore 0,2 eq di benzilcloroformiato (3,74 g, 3,12 mL) e la miscela di reazione è stata agitata per 1,5 ore a 25°C . Dopo 1,5 ore, la miscela di reazione (pH = 5,75) è stata basificata a pH = 9 usando 10% di idrossido di sodio ed estratta con MTBE (3x150 ml). Lo strato organico è stato separato e scartato. Lo strato acquoso (pH = 8,6) è stato acidificato

a pH = 2,75 usando HCl 6 N ed estratto con MTBE (3x 150 mL). Gli strati organici combinati sono stati lavati con soluzione satura di cloruro di sodio (150 mL), essiccati su solfato di magnesio e parzialmente (75%) concentrati sotto vuoto. Alla soluzione sono stati aggiunti 250 ml di THF e parzialmente (75%) concentrati sotto vuoto nuovamente. Alla soluzione gialla sono stati aggiunti 250 ml di MTBE e concentrati al 50% in volume. La sospensione bianca risultante è stata raffreddata a 0°C, filtrata e il solido lavato con MTBE freddo per fornire 32,31 g (solido bianco) di Composto 1 (potenza 84,5% p/p, 95,6% pa, PAY 83%).

Passaggio 2

Carbonato di cesio (2,3 g, 7,08 mmoli) è stato aggiunto a una soluzione di Composto 2 (5,0 g, 11,79 mmoli) in DMF (50 mL) a 2°C. La miscela è stata agitata per 10 minuti. A questa miscela è stato aggiunto benzil bromuro (2,0 g, 11,79 mmoli, 1,4 mL) a gocce per un periodo di 10 minuti a 2°C. Dopo l'aggiunta, la miscela di reazione è stata agitata a 25°C per 64 ore. Dopo 64 ore, la miscela di reazione è stata diluita con acqua (150 mL) ed estratta con MTBE (3x 150 mL). Gli strati organici combinati sono stati lavati con acqua (50 mL), salamoia (50 mL), essiccati (MgSO₄), filtrati e concentrati per fornire 5,36 g di composti 2 e 3 con una resa dell'88%. Composto 2: MS (ESI) m/z 451 [M+H]⁺, Composto 3, MS (ESI) m/z 541 [M+H]⁺.

Passaggio 3

Ad una soluzione di composti 2 e 3 (9,8 g, 21,75 mmoli) in ACN (100 ml) è stato aggiunto tetrabenzil pirofosfato (29,9 g, 54,4 mmoli) a -14°C. DBU (8,61 ml, 56,6 mmoli) è stato aggiunto alla miscela di reazione a -7°C a gocce. La miscela di reazione è stata poi agitata a <0°C per 30 minuti. Dopo 30 minuti, la miscela di reazione è stata lasciata riscaldare a temperatura ambiente. Dopo 1h, la miscela di reazione è stata spenta con acqua (300 mL), estratta con MTBE (2x 150 mL), lavata con acqua (150 mL), salamoia (150 mL), essiccata (MgSO₄), filtrata e concentrata per ottenere 24,69 g di Composti 4 e 5 con una resa del 92%. Composto 4, MS (ESI) m/z 972 [M+H]⁺.

Passaggio 4

Tetraidrofurano (10,00 mL) è stato aggiunto ai composti 4 e 5 (1,026 g, 0,980 mmoli) e 5% Pd/C (50% umido JM#9) (0,199 g, 1,870 mmoli, 0,10 g di peso secco) in un Barnstead da 20 mL con rivestimento in vetro. La

Ad una soluzione di 3-(benzilossi)-4-idrossibenzaldeide, è stato aggiunto Composto 1 (10,0 g, 43,8 mmoli) in acetonitrile (100 ml) tetrabenzil difosfato (TBPP) (24,8 g, 46,0 mmoli) a 25°C. La miscela di reazione è stata raffreddata a 4°C e alla miscela di reazione è stata aggiunta DBU (7,67 g, 50,4 mmoli). Dopo l'aggiunta, la miscela di reazione è stata lasciata riscaldare a temperatura ambiente e agitata a temperatura ambiente (~20-25°C) per 60 minuti. La miscela di reazione è stata poi raffreddata con acqua (400 ml) ed estratta con MTBE (3x 100 mL). Lo strato organico è stato lavato con soluzione satura di bicarbonato di sodio (150 mL), acqua (150 mL), soluzione satura di cloruro di sodio (150 mL) e concentrata per ottenere Composto 2 (20,7 g, purezza 96,5%, resa 93%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,92 (s, 1H), 7,67 (dd, *J* = 1,8, 0,9 Hz, 1 H), 7,54 (dd, *J* = 8,1, 1,8 Hz, 1 H), 7,48 - 7,39 (m, 3 H), 7,35 - 7,22 (m, 13 H), 5,22 (s, 2 H), 5,09 (dd, *J* = 8,2, 2,1 Hz, 4H).

Passaggio 2

Ad una soluzione di (+/-)-benzilossicarbonil-alfa-fosfonoglicina trimetilestere (31,1 g, 94 mmoli) e dibenzil (2-(benzilossi)-4-formilfenil) fosfato, Composto 2, (44,3 g, 94% di purezza, 85 mmoli) in 443 mL di DCM a 2°C è stata aggiunta 1,1,3,3-tetrametilguanidina (TMG) (11,78 g, 102 mmoli). La miscela risultante è stata agitata a temperatura ambiente per una notte. Il giorno successivo la miscela di reazione è stata lavata con 3x 222 mL di acqua e concentrata per fornire 68,9 g di Composto 3. Il composto 3 è stato poi impastato con 40,5 g di gel di silice 60 in 689 mL di etilacetato per 1 ora e filtrato. Il filtrato è stato concentrato per ottenere 73,4 g di composto 3 come olio. Il composto 3 è stato poi precipitato a 4°C e impastato in 350 mL di MTBE a 4°C per 1 ora. L'impasto è stato poi filtrato e il solido lavato con MTBE freddo. Il solido è stato essiccato nel forno sotto vuoto a 40°C durante la notte per ottenere 50,4 g di Composto 3 (purezza del 99,6%, resa dell'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).

Passaggio 3

In un reattore da 2,0 galloni è stato caricato Composto 3, metil 3-(3-(benzilossi)-4-((bis(benzilossi)fosforilossi)fenil)-2-(((benzilossi)carbonil)ammino)acrilato (446,31 g 521 mmoli) in 3,6 L di THF. Questa soluzione è stata irrorata con N₂ per 30 minuti. In un altro reattore da 2,0 galloni è stato caricato

1,2-bis [(2*S*,5*S*)-2,5-dietilfosfolano]benzene (1,5-cicloottadiene)rodio(I) tetrafluoroborato (3,44 g, 5,21 mmoli) e spurgato con N₂ 10 volte poi irrorato con N₂ per 30 minuti. La soluzione di materiale di partenza è stata poi trasferita in questo reattore usando N₂ in pressione. Le linee sono state spurgate con H₂, poi il reattore è stato spurgato con H₂ tre volte. La reazione è stata agitata a 35°C sotto 100 psig di H₂. Dopo 20 ore, HPLC ha mostrato composto 4, con un 99% di ee. La soluzione di reazione è stata poi trasferita in un estrattore da 12 L e sono stati aggiunti 3,6 L di etil acetato. La soluzione è stata lavata 2x con 3,7 L di 5% in peso di cisteina/8% di bicarbonato di sodio seguito da 3,6 L di 5% in peso di NaCl. Lo strato organico è stato separato e agitato con 43,4 g di carbone attivo ENO-PC a temperatura ambiente sotto N₂ durante la notte. La miscela è stata filtrata e il filtrato concentrato per ottenere il Composto 4 (420,1 g, (olio), purezza 88% p/p, resa 100%, purezza chirale: 99% ee. Il prodotto grezzo (S)-metil 3-(3-(benzilossi)-4-((bis(benzilossi)fosforil)ossi)fenil)-2-(((benzilossi)carbonil)ammino) propanoato, Composto 4, è stato usato, come è, nel passaggio successivo. 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).

Passaggio 4

Ad un idrogenatore di Parr da 150 ml è stato aggiunto 10% in peso su base secca di 5% di Pd/C (1,33 g, il catalizzatore contiene il 63,6% di H₂O). Caricata una soluzione di bicarbonato di sodio acquoso al 2,9% in peso (20,7 g) nel reattore. Il composto 4 (5,70 g, 85% di potenza) è stato sciolto in THF (48,5 ml, 10 ml/g di substrato) e poi trasferito al reattore. Pressurizzato il reattore con argon a 60 psig e pressione ridotta a 10 psig; eseguire spurgo di pressione di argon per un totale di 6 volte. In modo simile, spurgare la pressione del reattore con idrogeno 3 volte (riempire a 50 psig, sfiatare a 5 psig). Riempito il reattore a 50 psig di H₂ e agitato a 750 gpm a 25°C per almeno 2 h. Dopo il completamento della reazione, filtrata la soluzione bifasica per rimuovere il catalizzatore. Risciacquare il reattore e filtrare il pannello con acqua (4,1 ml, 2 ml/g rispetto alla resa teorica del prodotto). La miscela di reazione bifasica è stata diluita con 16 mL di MTBE. Lo strato acquoso è stato rimosso e lavato con 16 mL di MTBE. Lo strato acquoso è stato poi trasferito in un pallone da 250 ml e è stata aggiunta

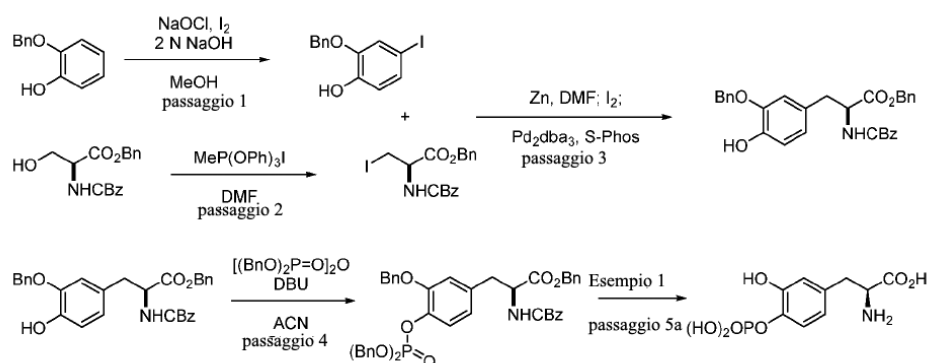
una quantità sufficiente di 6 M aq HCl per portare a pH 1,8. Mescolare energicamente la soluzione, poi aggiungere iPrOH (73 mL) per portare la composizione finale del solvente a 3:1 iPrOH/acqua. La sospensione è stata agitata durante la notte. L'impasto di cristallizzazione è stato filtrato e i solidi del pannello umido sono stati lavati con iPrOH. Il solido bianco è stato essiccato nel forno sotto vuoto a 50°C per ottenere il composto 5 (1,72 g, solido cristallino, resa 85%). ¹H NMR (400 MHz, ossido di deuterio) δ 7,25 (dt, *J* = 8,3, 1,1 Hz, 1 H), 6,87 (t, *J* = 1,5 Hz, 1 H), 6,80 (dd, *J* = 8,3, 2,2 Hz, 1 H), 4,41 (ddd, *J* = 7,9, 5,4, 0,7 Hz, 1 H), 3,87 (d, *J* = 0,7 Hz, 3H), 3,36 - 3,08 (m, 2H).

Passaggio 5

Ad una soluzione di Composto 5, (S)-metil 2-ammino-3-(3-idrossi-4-(fosfonossi)fenil)propanoato (10,0 g, 34,3 mmoli) in 40 ml di acqua a 15-20°C è stato aggiunto 22,89 ml (4,0 eq) di 6 N NaOH. Quando il pH ha raggiunto 7-8 la soluzione è stata passata attraverso un filtro per chiarificazione. Dopo la chiarificazione, la regolazione del pH è stata continuata. Dopo che la base è stata aggiunta, la miscela di reazione è stata agitata a 25°C per 60 minuti (pH = 12,06). Dopo 60 minuti la miscela di reazione è stata acidificata con 4,0 eq 6N HCl (137 mmoli, 22,89 ml). Il pH finale è stato regolato a 1,8. Dopo 10 minuti la miscela di reazione è diventata torbida e sono stati aggiunti 200 mL di IPA. La sospensione è stata agitata per 30 minuti e il solido è stato filtrato e lavato con IPA. Il solido è stato essiccato nel forno sotto vuoto a 40°C durante la notte per fornire Composto 6, acido (S)-2-ammino-3-(3-idrossi-4-(fosfonossi)fenil) propanoico (7,85 g, 99% di purezza, Resa dell'87%, 99,6% ee). ¹H NMR (400 MHz, ossido di deuterio) δ 7,24 (dd, *J* = 8,3, 1,3 Hz, 1H), 6,91 (d, *J* = 2,1 Hz, 1 H), 6,83 (dd, *J* = 8,3, 2,2 Hz, 1 H), 4,25 (dd, *J* = 8,0, 5,2 Hz, 1 H), 3,35 - 3,05 (m, 2H).

Esempio 6: Sintesi alternativa di L-Dopa 4'-monofosfato

L-Dopa 4'-monofosfato è stato preparato come mostrato di seguito:



Passaggio 1

Una soluzione di 2-(benzilossi) fenolo (63,7 ml, 364 mmoli) in MeOH (1050 ml) è stata raffreddata a -10°C e sodio ioduro (54,5 g, 364 mmoli) e sodio idrossido (382 ml, 764 mmoli) sono stati aggiunti (NaOH su 5 min, temperatura a 10°C e soluzione scura con aggiunta di NaOH). Raffreddato a $<5^{\circ}\text{C}$ e aggiunto ipoclorito di sodio (247 ml, 400 mmoli) a gocce, mantenendo la temperatura a $<5^{\circ}\text{C}$. Dopo 10 minuti, rimosso 500 ml di MeOH per evaporazione rotante, poi aggiunto MTBE (730 ml) e HCl 2 N (909 ml, 1818 mmoli), lavato con 1 N $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (130 mL x 3; più leggero ogni volta) e salamoia (64 ml), essiccato (Na_2SO_4), concentrato e lavato con cicloesano (100 mL) in un solido giallo grezzo. Aggiunto cicloesano (130 mL), riscaldato a 55°C (soluzione gialla), poi raffreddato lentamente, semina a 45°C (~50 mg soluzione) e 40°C (~50 mg, impasto liquido sviluppato). Continuato a raffreddare a temperatura ambiente (~ $20\text{-}25^{\circ}\text{C}$) e agitato vigorosamente durante la notte. Filtrato, lavando con cicloesano (64 mL), fornendo materiale raccolto 1 (69,93 g, 59%, molto puro secondo ^1H NMR, solido leggermente biancastro). Concentrate le acque madri a ~70 ml, seminato, invecchiato 1 ora e materiale scuro appiccicoso stava precipitando con il prodotto. Aggiunto MTBE (7 ml), sonicato (buono per la dissoluzione del colore), agitato per 20 minuti e filtrato. Lavato con MTBE al 10%/cicloesano (32 mL), fornendo materiale raccolto 2 (4,65 g, alcune piccole impurezze di ^1H NMR). Complessivamente, 2-(benzilossi)-4-iodofenolo isolato (74,6 g, 229 mmoli, resa del 62,9%). ^1H NMR (501 MHz, DMSO- d_6) δ 9,33 (s, 1H), 7,49 - 7,42 (m, 2H), 7,42- 7,35 (m, 2H), 7,35 - 7,29 (m, 1 H), 7,24 (d, $J = 2,0$ Hz, 1 H), 7,09 (dd, $J = 8,3, 2,1$ Hz, 1 H), 6,64 (d, $J = 8,3$ Hz, 1 H), 5,09 (s, 2H).

Passaggio 2

Una soluzione di (S)-benzil 2-(((benzilossi)carbonil)ammino)-3-idrossipropanoato (150 g, 455 mmoli) in DMF (750 ml) è stata raffreddata a 0°C e metil trifenossifosfonio ioduro (247 g, 547 mmoli) è stato aggiunto (senza esotermia). Dopo 20 minuti tra 5 e -5°C, completo secondo LC-MS. Dopo 30 minuti, aggiunto bicarbonato di sodio (19,13 g, 228 mmoli) e MTBE (750 ml, temperatura a 8°C), poi aggiungere con attenzione acqua (750 ml, piccolo sviluppo di CO₂ precocemente nell'aggiunta), mantenendo la temperatura <20°C. Lavato in un imbuto separatore con acqua addizionale (750 ml, totale 1,5 L, 10 vol) e MTBE (750 ml, totale 1,5 L, 10 vol), aq pH ~8. Strati separati, lavato lo strato organico con salamoia (300 ml), e controllato gli strati con LC-MS. Essiccato (Na₂SO₄), conc. a volume minimo (401 g di massa totale) e aggiunto MeOH (3,0 L, soluzione gialla). Aggiunta di acqua (1,5 L) per 30 min, semina con materiale cristallino precedentemente isolato (0,1% in peso, 150 mg) dopo 2 vol, 300 mL di acqua è stata aggiunta (non si è sciolta). Un impasto si sviluppava gradualmente, poi rapidamente si addensava dopo l'aggiunta di 650 mL di acqua. Dopo agitazione a temperatura ambiente per 30 minuti, filtrato l'impasto bianco, lavando con 2:1 MeOH/acqua (300 mL di lavaggio impasto, 300 mL di lavaggio dislocante) e lasciare sulla frittata di vetro con vuoto per 12 ore. Aggiunta di MeOH (2,25 L, 15 vol) al pannello umido, agitata vigorosamente per 30 minuti per rompere l'impasto, poi aggiunta acqua (1,125 L) per 30 minuti, agitata per altri 15 minuti e filtrata, lavando con 2: 1 MeOH/acqua (300 mL di lavaggio dislocante). Essiccato il solido bianco in un forno sotto vuoto a 50°C a peso costante, fornendo (R)-benzil 2-(((benzilossi)carbonil)ammino)-3-iodopropanoato (173 g, 394 mmoli, resa 86%). Titolazione K_f ha mostrato 253 ppm di acqua. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,96 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,44- 7,14 (m, 10 H), 5,10 (d, J = 33,8 Hz, 4H), 4,38 (td, J = 8,7, 4,6 Hz, 1 H), 3,55 (gg, J = 10,3, 4,6 Hz, 1 H), 3,37 (t, J = 9,7 Hz, 1 H). MS (ESI) m/z 457 [M + NH₄]⁺.

Passaggio 3

Una sospensione di zinco (47,0 g, 719 mmoli) e DMF (325 ml) è stata agitata in un pallone a fondo rotondo da 2 L con agitazione magnetica. La sospensione grigia è stata raffreddata a 16°C in un bagno di ghiaccio e sono stati aggiunti iodio (7,60 g, 29,9 mmoli) (supernatante da giallo a limpido immediatamente con esotermia da 16 a

27°C). Raffreddato a 10°C e aggiunto (R)-benzil 2-(((benzilossi)carbonil)ammino)-3-iodopropanoato (105 g, 240 mmoli) in porzioni per 10 minuti a <25°C. Dopo ulteriori 10 minuti tra 20 e 25°C, la LCMS ha mostrato l'inserimento completo dello zinco (spegnimento con aliquota di 2N HCl). Aggiunto Pd₂(DBA)₃ (0,457 g, 0,499 mmoli), 2-dicicloesilfosfino-2',6'-dimetossibifenile (0,410 g, 0,998 mmoli) e 2-(benzilossi)-4-iodofenolo (65,1 g, 200 mmoli) in una porzione (senza esotermia) e agitato a temperatura ambiente (inizio = 2:30). Dopo 1 ora, è stata osservata un'esotermia a 27°C, poi raffreddata in un bagno d'acqua a temperatura ambiente a 20-25°C e agitata per una notte. Dopo 15 ore e 40 minuti, LC-MS ha mostrato una reazione completa e pulita. Aggiunto MTBE (650 ml) e silice (65 g), agitato per 15 minuti e filtrato l'impasto grigio, lavando il solido grigio con MTBE (325 + 130 ml). Lavato il filtrato giallo con satd aq NH₄Cl (325 mL, temperatura a 27°C con una piccola quantità di sviluppo di H₂, a pH ~5-6) e salamoia (130 mL), essiccato (Na₂SO₄), conc., e FCC (colonna da 800 g, 50-100% DCM/eptani, poi al 10% MTBE/DCM, separando solo impurezze e materiali di base non polari altamente colorati, migliorando il pa% di HPLC dal 91% al 93%) forniva (S)-benzil 3-(3-(benzilossi)-4-idrossifenil)-2-(((benzilossi)carbonil)ammino)propanoato (106 g, 207 mmoli, resa 104%) come olio marrone chiaro. ¹H NMR ha mostrato una massa aggiuntiva principalmente CBz alanina Bn estere da protonazione dell'eccesso di alchilzinco durante l'elaborazione. Usato senza ulteriore purificazione nella fase successiva, assumendo una resa quantitativa. ¹H NMR (501 MHz, DMSO-d₆) δ 8,86 (s, 1 H), 7,80 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,47 - 7,41 (m, 2H), 7,41- 7,08 (m, 13H), 6,94 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 6,70 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 6,63 (dd, J = 8,0, 1,9 Hz, 1 H), 5,15 - 4,93 (m, 6 H), 4,27 (ddd, J = 9,7, 7,9, 5,5 Hz, 1 H), 2,93 (dd, J = 13,8, 5,5 Hz, 1 H), 2,78 (dd, J = 13,8, 9,8 Hz, 1 H). MS (ESI) m/z 512 [M+H]⁺.

Passaggio 4

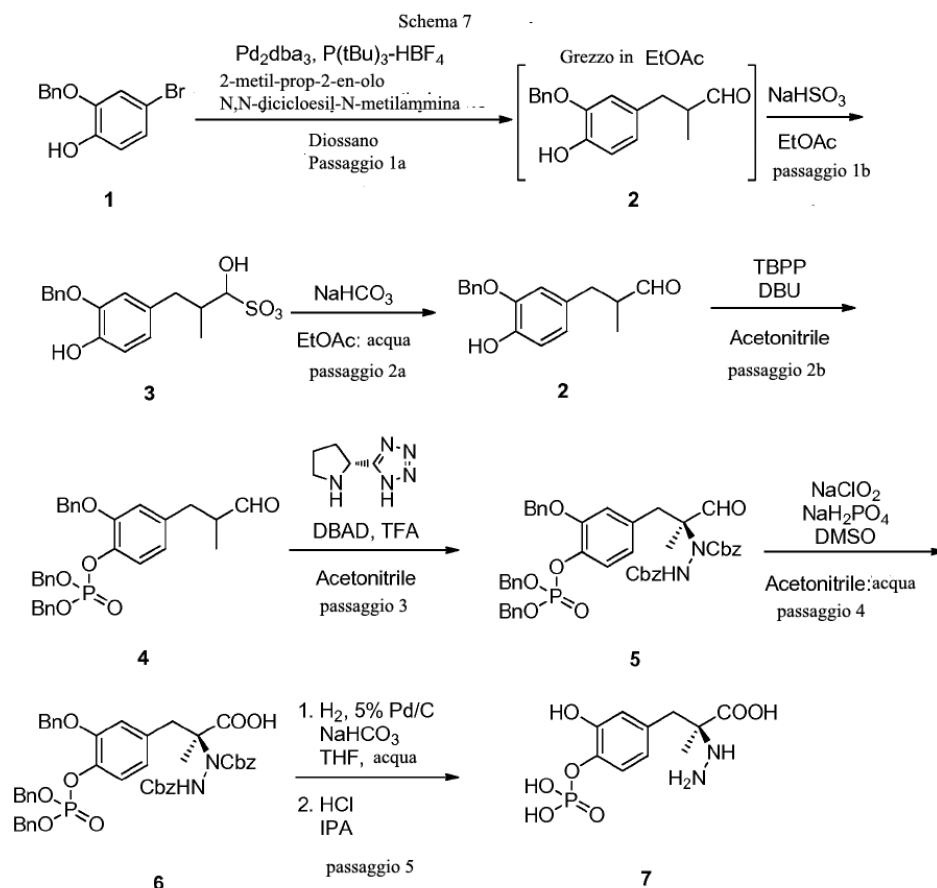
Una soluzione di (S)-benzil 3-(3-(benzilossi)-4-idrossifenil)-2-(((benzilossi)carbonil)ammino)propanoato (102 g, 200 mmoli) in ACN (510 ml) è stata agitata a temperatura ambiente ed è stato aggiunto tetrabenzil pirofosfato (118 g, 220 mmoli). Raffreddato in un bagno di ghiaccio e aggiunto DBU (45,2 ml, 300 mmoli) per 10 minuti, mantenendo la temperatura tra 20 e 25°C. Dopo 30 minuti, LC-MS ha mostrato una reazione completa. Aggiunto MTBE (1,0 L) e acqua (510 mL), strati separati (perdita di acqua molto bassa mediante LCMS) e lavato lo strato

organico con salamoia (3 x 200 mL). Essiccato (Na_2SO_4), conc. e FCC (diviso in due porzioni; ciascuna purificata su una colonna da 800 g con 25-75% di eluizione a gradiente con MTBE/eptani, poi combinati) ha dato (S)-benzil 3-(3-(benzilossi)-4-((bis(benzilossi)fosforil)ossi)fenil)-2-(((benzilossi)carbonil)ammino)propanoato (132 g, 171 mmoli, resa 86%) come olio ambrato. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,87 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 7,43- 7,17 (m, 26 H), 7,07 (dd, $J = 8,2, 1,3$ Hz, 1 H), 6,79 (dd, $J = 8,3, 1,9$ Hz, 1 H), 5,14- 4,91 (m, 10 H), 4,38 (ddd, $J = 10,0, 8,0, 5,2$ Hz, 1 H), 3,05 (dd, $J = 13,8, 5,2$ Hz, 1 H), 2,88 (dd, $J = 13,8, 10,1$ Hz, 1H). MS (ESI) m/z 789 $[\text{M} + \text{NH}_4]^+$.

La preparazione di levodopa 4'-monofosfato è stata completata come nel passaggio 5a dell'Esempio 1.

Esempio 7: Sintesi alternativa di carbidopa 4'-monofosfato

Carbidopa 4'-monofosfato è stato preparato come mostrato nello Schema 7 di seguito:



In particolare, Carbidopa 4'-monofosfato è stato preparato come descritto nei passaggi da 1 a 5 di seguito.

Passaggio 1

Un pallone a fondo rotondo a tre colli da 500 mL è stato caricato con il composto 1 (25,04 g, 90 mmoli), tris (dibenzilideneacetone) palladio (1,23 g, 1,334 mmoli), tri-terz-butilfosfonio tetrafluoroborato (0,175 g, 3,02 mmoli), e una barra di agitazione. Una termocoppia, un condensatore a riflusso e un tappo sono stati posti sui tre colli del pallone. Il pallone è stato spurgato con azoto per 1 ora. Durante questo periodo, un secondo pallone è stato caricato con diossano (200,0 mL), 2-metilprop-2-en-1-olo (8,30 mL, 99 mmoli) e N-cicloesil-N-metilcicloesanimmina (30,0 mL, 140 mmoli) e questo pallone è stato irrorato con azoto per 1 ora. La soluzione di diossano è stata poi trasferita tramite cannula nel pallone contenente il composto 1, palladio e ligando. La miscela di reazione è stata riscaldata a 100°C per 1 ora. Dopo questo tempo, la reazione è stata raffreddata a 35°C e diluita con etil acetato (250 mL) e 1,0 M HCl (250 mL). La miscela bifasica è stata agitata per 10 min e le fasi separate. La soluzione organica è stata rimossa dal reattore e la fase acquosa re-immessa. Etil acetato (150 mL) è stato aggiunto al materiale acquoso e la miscela è stata agitata per 10 minuti. Lo strato acquoso è stato drenato dalla reazione e l'etilacetato originale riportato nel reattore. Questa miscela combinata è stata lavata (2 x 10 min con agitazione) con miscela di 5% di N-acetilcisteina/bicarbonato di sodio all'8%. Dopo aver separato il rifiuto acquoso dopo ogni lavaggio, la soluzione organica gialla è stata filtrata attraverso farina fossile di Celite®. La titolazione Karl Fischer della miscela di reazione organica ha mostrato che il contenuto di acqua era di 3,3% in peso. La soluzione organica gialla è stata riportata nel reattore e agitata mentre si aggiungeva bisolfito di sodio (18,67 g, 179 mmoli). La miscela di reazione è stata riscaldata a 40°C per 13 ore. Dopo questo tempo, il precipitato è stato filtrato e il solido è stato lavato con etil acetato (3 x 100 mL) per dare un solido bianco con una resa del 64,2%. La potenza del materiale è stata determinata pari al 60,0% mediante spettroscopia Q-NMR. ¹H NMR (400 MHz, D₂O, diastereomeri 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, 1 H), 5,21-5,19 (m, 2 H), 4,27-4,25 (m, 1 H), 3,10-3,05 (m, 0,5 H), 2,68-2,63 (m, 0,5 H), 2,52- 2,49 (m, 0,5H), 2,38-2,16 (m, 1,5 H), 0,94 (d, J = 8,0 Hz, 1,5 H), 0,84 (d, J = 8,0 Hz, 1,5 H).

Passaggio 2a

A un pallone a fondo rotondo a 3 colli da 500 mL con termocoppia collegata e agitazione in testa è stato caricato il composto 3 (15,05 g, 63,3% p/p, 23,2 moli), bicarbonato di sodio (16,97 g, 202 mmoli), acqua (155 mL) e etil acetato (140 mL). La sospensione bifasica risultante è stata agitata vigorosamente a 25°C. Dopo il completo consumo di materiale di partenza, la reazione è stata trasferita in un imbuto separatore e gli strati separati. Lo strato organico è stato lavato con soluzione salina (75 mL). Lo strato organico è stato essiccato su solfato di sodio e concentrato sotto vuoto per fornire il composto 2 come un solido bianco (6,22 g, 62,9%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 9,68 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,46-7,32 (m, 5 H), 6,86 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 6,73 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 6,68 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1 H), 5,58 (s, 1 H), 5,08 (s, 2 H), 2,98 (dd, J = 13,6, 6,0 Hz, 1 H), 2,65-2,56 (m, 1 H), 2,53 (dd, J = 13,6, 8,0 Hz, 1H), 1,05 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Passaggio 2b

In un pallone a 3 colli da 250 mL con termocoppia attaccata e agitazione in testa è stato aggiunto il composto 2 (6,29 g, 23,22 mmoli) seguito da acetonitrile (63 mL). Quindi è stato aggiunto tetrabenzil pirofosfato (13,54 g, 24,38 mmoli) a 25°C. La reazione è stata raffreddata a 2,1°C in un bagno di ghiaccio e DBU (4,55 mL, 30,2 mmoli) è stato aggiunto alla miscela di reazione a gocce e la soluzione risultante è stata agitata a 2°C. Dopo il consumo completo di materiale di partenza, la massa di reazione è stata diluita con acqua (65 mL) ed estratta con MTBE (130 mL). Lo strato organico combinato è stato lavato con acqua (65 mL), soluzione di cloruro di sodio al 5% (30 mL), essiccato su sodio solfato e concentrato sotto vuoto per fornire il composto grezzo 4 come un olio giallo (11,38 g, 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, 1 H), 2,69-2,59 (m, 1 H), 2,56 (dd, J = 13,6, 8,0 Hz, 1 H), 1,09 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

Passaggio 3

A un pallone a fondo rotondo a 3 colli da 500 mL con termocoppia collegata è stato aggiunto (R)-5-(pirrolidin-2-il)-1H-tetrazolo (0,15 g, 1,07 mmoli) e acetonitrile (40 mL). È stato poi aggiunto TFA (0,084 mL, 1,07 mmoli) seguito da (E)-dibenzil diazene-1,2-dicarbossilato (8,25 g, 27,7 mmoli). Poi una soluzione del composto 4 (11,4

g, 21,49 mmoli) in acetonitrile (70 mL) è stata aggiunta tramite cannula. La soluzione risultante è stata agitata a 25°C. Dopo il consumo completo di materiale di partenza, la miscela di reazione è stata diluita con acetonitrile (88 mL) e acqua (58 mL) è stata aggiunta per far precipitare il prodotto. La sospensione risultante è stata agitata per una notte a 25°C e poi filtrata e lavata con 28% in peso di acqua in acetonitrile (30 mL) per fornire il composto 5 (8,9 g, resa 50%) come un solido bianco. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 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 (s, largo 1H), 5,30-4,80 (m, 10H), 3,39-3,21 (m, 1 H), 2,92-2,77 (m, 1 H), 1,14-1,00 (s, largo 3H).

Passaggio 4

Un pallone a fondo rotondo a tre colli da 100 mL è stato adattato con una termocoppia e caricato con composto 5 (5,10 g, 6,15 mmoli), acetonitrile (50,0 mL) e dimetilsolfossido (DMSO) (1,00 mL, 14,1 mmoli). La sospensione bianca è stata agitata e una soluzione acquosa di 2,0 mL di sodio diidrogeno fosfato monoidrato (1,78 g, 12,90 mmoli) è stata preparata e aggiunta alla reazione. Dopo questa aggiunta, una soluzione acquosa di 2,0 mL di clorito di sodio (2,88 g (80% in peso), 25,5 mmoli) è stata aggiunta goccia a goccia in 90 secondi. La reazione torbida diventava giallo chiaro e giallo più intenso e diventava più limpida man mano che la reazione procedeva. Dopo 90 minuti, la reazione è stata spenta con una soluzione acquosa di 6,0 mL di solfito di sodio (1,60 g, 12,7 mmoli). La reazione è stata agitata per 20 minuti dopo l'aggiunta di solfito. Dopo questo tempo, la reazione è stata versata in un imbuto separatore e il pallone a fondo rotondo è stato risciacquato con 50 mL di isopropil acetato e 50 mL di acqua. Gli strati acquosi e organici sono stati separati. Lo strato organico è stato lavato con 50 mL di acqua. Un'emulsione formata per scuotere gli strati. A questo punto, sono stati aggiunti 20 mL di salamoia e le fasi sono state separate dopo la scomparsa dell'emulsione. Alla reazione sono stati aggiunti 50 mL di isopropil acetato e il pallone è stato posto su un evaporatore rotante finché la miscela di reazione non è apparsa torbida. Il volume totale della miscela di reazione dopo la distillazione era di circa 10 mL. Il pallone di reazione è stato posto nel frigorifero a 4°C per 16 ore. Dopo questo tempo, il solido bianco formatosi è stato raccolto, lavato con 20 mL di isopropil acetato ed essiccato sotto vuoto per dare una resa del 75,0% del composto 6. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,58-7,14 (m, 26H), 7,01-6,84 (m, 1 H), 6,41-6,29 (m, 1 H), 5,46-4,64 (m, 10

H), 3,80-3,49 (m, 1 H), 3,02-2,94 (m, 1 H), 1,19 (s largo, 3 H).

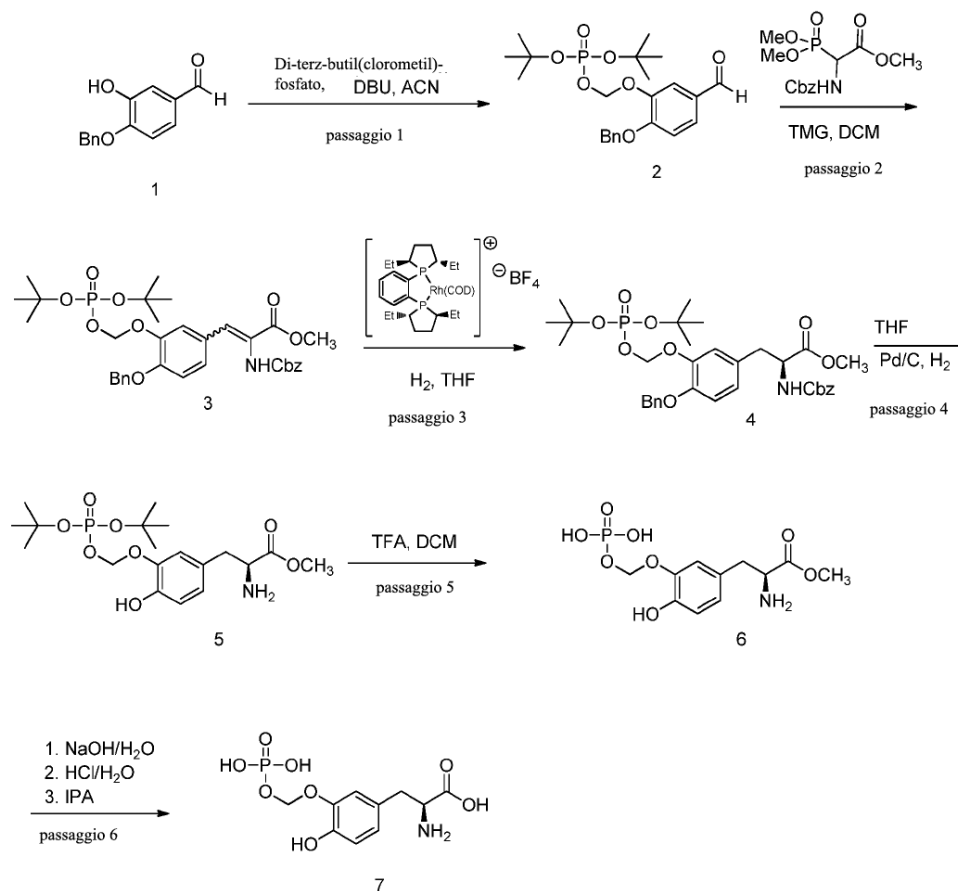
Passaggio 5

Un reattore di Parr da 1 gallone è stato caricato con 5% in peso di base secca di 5% di Pd/C (63,6% di H₂O, 15,0 g), acqua (182 ml) e 5% in peso di bicarbonato di sodio acquoso (215 ml). All'impasto acquoso del catalizzatore è stata aggiunta una soluzione di THF (1090 mL) del composto 6 (109 g, potenza 85%). Il reattore è stato assemblato e reso inerte con azoto, seguito da uno spurgo con idrogeno (4 x 30 psig di pressione). Il reattore è stato poi ri-pressurizzato a 30 psig con idrogeno. Il reattore è stato energicamente agitato a 25°C per almeno 1 ora. Dopo aver ottenuto la conversione completa della reazione, l'idrogeno è stato scaricato e il reattore è stato reso inerte con azoto. La miscela di reazione bifasica è stata poi filtrata per rimuovere il catalizzatore, seguita dal risciacquo con acqua (93 mL). La miscela di reazione bifasica è stata diluita con MTBE (370 mL). La miscela è stata agitata per 15 minuti, poi lasciata riposare per 10 minuti (notare che il prodotto è contenuto nello strato acquoso). Separare gli strati e lavare lo strato acquoso con MTBE (370 ml) come descritto sopra.

Usando quantità sufficiente di acido cloridrico acquoso 6 M, la soluzione viene acidificata a pH 1,9. Seminare la soluzione acquosa con 0,1% in peso del composto 7 per indurre la nucleazione. Aggiunto isopropanolo (1326 mL) alla sospensione di semina e miscelato per almeno 5 ore a temperatura ambiente. L'impasto è stato filtrato per raccogliere il prodotto, ricircolando i liquidi come risciacquo, se necessario. Lavati i solidi del pannello umido con isopropanolo (370 ml). I solidi del prodotto sono stati essiccati all'aria su imbuto per 2 ore. Isolati 38,5 g del composto 7 come triidrato (resa regolata per la potenza del 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, 1 H), 3,00 (d, J = 16,0 Hz, 1 H), 1,54 (s, 3H).

Esempio 8: Sintesi di L-Dopa 3'-Fonossimetil Estere

L-dopa 3'-fonossimetilestere è stato preparato come mostrato nello Schema 8 di seguito:



Specificamente, L-dopa 3'-fonossimetil estere è stato preparato come descritto nei passaggi da 1 a 6 seguenti.

Passaggio 1

Ad una soluzione di 4-(benzilossi)-4-idrossibenzaldehyde, Composto 1 (10,0 g, 43,8 mmoli) in acetonitrile (133 ml) è stato aggiunto di-terz-butil (clorometil) fosfato (12,53 g, 46,0 mmoli) a 25°C. La miscela di reazione è stata raffreddata a 4°C ed è stata aggiunta DBU (7,67 g, 50,4 mmoli). Dopo l'aggiunta, la miscela di reazione è stata lasciata riscaldare a temperatura ambiente (~20-25°C) e poi riscaldata a 50°C per 39 ore. Dopo 22 ore la miscela di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente ed è stata spenta con acqua (400 ml) ed estratta con MTBE (3x 100 mL). Lo strato organico è stato lavato con soluzione satura di bicarbonato di sodio (150 mL), acqua (150 mL), soluzione satura di cloruro di sodio (150 mL) e concentrata per ottenere Composto 2 (19,48 g,

purezza del 49%, resa del 50%. Il prodotto grezzo è stato passato attraverso una colonna di gel di silice usando un gradiente di etile acetato-esano per ottenere 8,08 g di Composto 2 (purezza del 94%, resa del 40%. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9,85 (s, 1H), 7,66 (dd, $J = 8,3, 1,9$ Hz, 1 H), 7,63 (d, $J = 2,0$ Hz, 1 H), 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).

Passaggio 2

Ad una soluzione di (+/-)-benzilossicarbonil-alfa-fosfonglicina trimetilestere (5,35 g, 16,14 mmoli) e 2-(benzilossi)-5-formilfenossi)metil di-terz-butilfosfato, Composto 2, (6,78 g, 14,67 mmoli) in 70 mL di DCM a 0°C è stata aggiunta 1,1,3,3-tetrametilguanidina (TMG) (2,0 g, 17,60 mmoli). La miscela di reazione risultante è stata agitata a temperatura ambiente per una notte. Il giorno successivo la miscela di reazione è stata lavata con 3x 35 mL di acqua e concentrata per ottenere 13,11 g di prodotto grezzo. Il prodotto grezzo è stato poi purificato mediante cromatografia su colonna su gel di silice usando gradiente di etile acetato-esano per ottenere 7,34 g di Composto 3 (purezza dell'81%, resa del 62%. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) 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).

Passaggio 3

In un reattore di Parr da 120 ml è stato caricato metil 3-(4-(benzilossi)-3-(((di-terz-butossifosforil)ossi)metossi)fenil)-2-(((benzilossi)carbonil)ammino)acrilato, composto 3, (7,34 g, 9,07 mmoli) e 1,2-bis [(2*S*,5*S*)-2,5-dietilfosfolano] benzene (1,5-cicloottadiene) rodio (I) tetrafluoroborato (0,060 g, 0,091 mmoli) e tetraidrofurano (59,5 ml). La miscela è stata spurgata con H_2 e la miscela di reazione è stata agitata a 35°C sotto 100 psig di H_2 per 20 ore. Dopo 20 ore, la miscela di reazione è stata concentrata e purificata mediante cromatografia su colonna su gel di silice usando gradiente di etile acetato-esano per fornire 5,44 g di Composto 4 (purezza 76%, resa 69%, ee 98%). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7,80 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 7,48 - 7,25 (m, 10 H), 7,04 (d, $J = 2,1$ Hz, 1 H), 7,01 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 6,89 (dd, $J = 8,3, 2,1$ Hz, 1 H), 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).

Passaggio 4

In un reattore di Parr 50 ml è stato caricato 5% di Pd/C (JM #9) (0,418 g, 2,311 mmoli). Il (S)-metil 3-(4-(benzilossi)-3-(((terz-butossifosforil)ossi)metossi)fenil)-2-(((benzilossi)carbonil)ammino)propanoato, Composto 4, (2,0 g, 2,311 mmoli) è stato sciolto in tetraidrofurano (15,2 ml). Questa soluzione è stata caricata nel reattore e spurgata con argon seguito da H₂. La miscela di reazione è stata agitata sotto 50 psig di H₂ a temperatura ambiente per 1 ora. Dopo 1h, il catalizzatore è stato filtrato e lavato con THF. La soluzione è stata concentrata e purificata mediante cromatografia su colonna su gel di silice usando etil acetato-metanolo per fornire 1,04 g di Composto 4, (purezza del 95%, resa del 98%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,13 (s, 1 H), 6,88 (d, *J* = 1,9 Hz, 1 H), 6,74 (d, *J* = 8,1 Hz, 1 H), 6,71 (d, *J* = 2,0 Hz, 1 H), 5,50 (d, *J* = 11,4 Hz, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,49 (t, *J* = 6,6 Hz, 1 H), 2,81- 2,58 (m, 2H), 1,70 (s, 2H), 1,39 (d, *J* = 0,6 Hz, 18H).

Passaggio 5

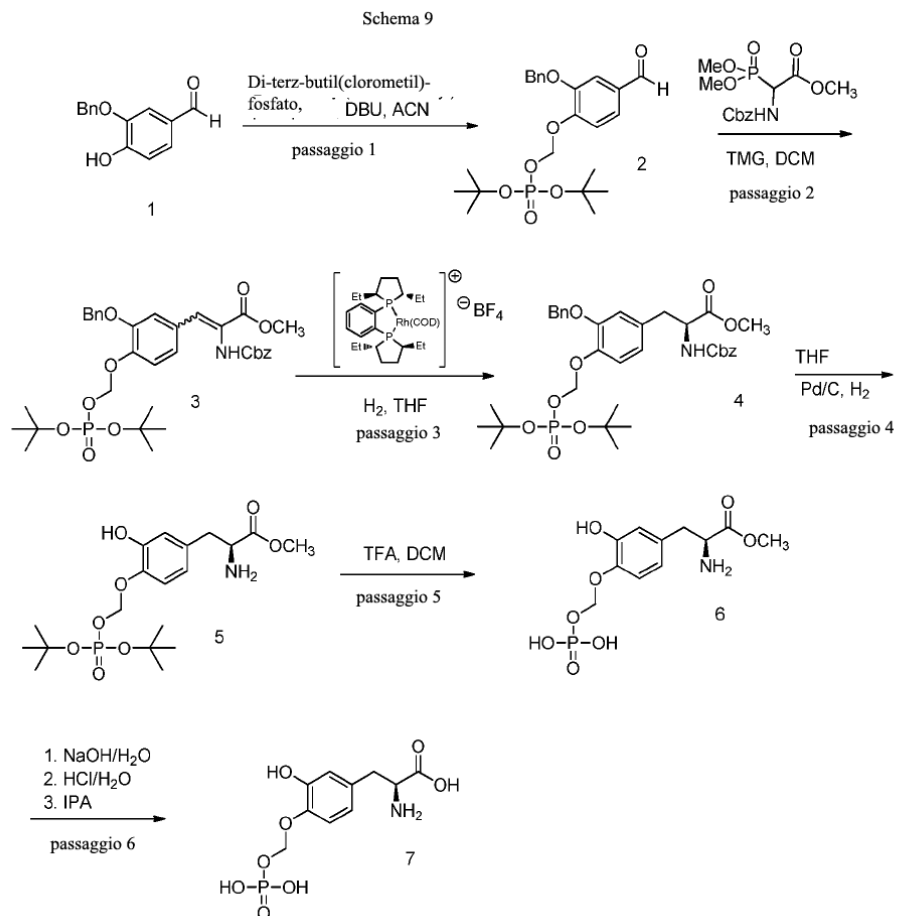
(S)-metil 2-ammino-3-(3-(((terz-butossifosforil)ossi)metossi)-4-idrossifenil)propanoato, Composto 5, (1,04 g, 2,34 mmoli) in 10 mL di DCM a 5°C è stato aggiunto goccia a goccia 876 uL (5,0 eq) di acido trifluoroacetico. La miscela di reazione è stata agitata a 25°C fino al completamento. Dopo 60 minuti, il materiale di partenza è stato consumato e il prodotto formava una gomma dallo strato di DCM. Il prodotto, Composto 6, è stato estratto dallo strato di DCM con 3 mL di acqua. Lo strato acquoso è stato poi portato, così com'era, al passaggio successivo. LC/MS [M + 1] = 322,1

Passaggio 6

(S)-metil 2-ammino-3-(4-idrossi-3-((fosfonossi)metossi)fenil)propanoato, Composto 6, (752 mg, 2.341 mmoli) in 4 mL di acqua a 5°C sono stati aggiunti 2,62 mL di 6 N NaOH goccia a goccia in 5 minuti a pH = 12,5. La miscela di reazione è stata agitata a 25°C fino al completamento. Dopo 60 minuti la miscela di reazione è stata acidificata con 6N HCl ad un pH = 1,9. A questa soluzione è stato aggiunto IPA fino a quando il prodotto precipitava mantenendo il pH di 1,9. Il prodotto, Composto 7, è stato filtrato e lavato con IPA per ottenere, 630 mg, una purezza del 90%. ¹H NMR (400 MHz, ossido di deuterio) δ 7,17 (d, *J* = 1,8 Hz, 1 H), 6,99 - 6,96 (m, 1 H), 6,94 (dd, *J* = 8,3, 1,8 Hz, 1 H), 5,57 (d, *J* = 12,6 Hz, 2H), 4,16 (dd, *J* = 7,9, 5,1 Hz, 1 H), 3,33- 3,05 (m, 2H).

Esempio 9: Sintesi di L-Dopa 4'-Fonossimetil estere

L-dopa 4'-fonossimetilestere è stato preparato come mostrato nello schema 9 di seguito:



Specificamente, L-dopa 4'-fonossimetil estere è stato preparato come descritto nei passaggi da 1 a 6 di seguito.

Passaggio 1

Ad una soluzione di 3-(benzilossi)-4-idrossibenzaldehyde, Composto 1 (10,0 g, 43,8 mmoli) in acetonitrile (133 ml) è stato aggiunto di-terz-butil (clorometil) fosfato (12,53 g, 46,0 mmoli) a 25°C. La miscela di reazione è stata raffreddata a 4°C ed aggiunto DBU (7,67 g, 50,4 mmoli). Dopo l'aggiunta, la miscela di reazione è stata lasciata riscaldare a temperatura ambiente (~20-25°C) e poi riscaldata a 50°C per 22 ore. Dopo 22 ore la miscela di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente e spenta con acqua (400 ml) ed è stata estratta con MTBE

(3x 100 mL). Lo strato organico è stato lavato con soluzione satura di bicarbonato di sodio (150 mL), acqua (150 mL), soluzione satura di cloruro di sodio (150 mL) e concentrata per ottenere Composto 2 (20,0 g, purezza del 70%, resa del 73%). Il prodotto grezzo è stato passato attraverso una colonna di gel di silice usando un gradiente di etile acetato-esano per ottenere 8,77 g di Composto 2 (purezza del 91%, resa del 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).

Passaggio 2

Ad una soluzione di (+/-)-benzilossicarbonil-alfa-fosfonoglicina trimetilestere (5,51 g, 16,64 mmoli) e (2-(benzilossi)-4-formilfenossi)metil di-terz-butilfosfato, Composto 2, (7,49 g, 15,13 mmoli) in 75 mL di DCM a 0°C è stata aggiunta 1,1,3,3-tetrametilguanidina (2,09 g, 18,16 mmoli). La miscela di reazione risultante è stata agitata a temperatura ambiente per una notte. Il giorno successivo la miscela di reazione è stata lavata con 3x 35 mL di acqua e concentrata per ottenere 13,11 g di prodotto grezzo. Il prodotto grezzo è stato poi purificato mediante cromatografia su colonna di gel di silice usando gradiente di etile acetato-esano per ottenere 8,37 g di Composto 3 (purezza dell'85%, resa del 72%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,54 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,50 - 7,21 (m, 13 H), 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).

Passaggio 3

In un reattore di Parr da 120 ml è stato caricato metil 3-(3-(benzilossi)-4-(((di-terz-butossifosforil)ossi)metossi)fenil)-2-(((benzilossi)carbonil)ammino)acrilato (8,37 g, 10,85 mmoli) e 1,2-bis [(2*S*,5*S*)-2,5-dietilfosfolano] benzene (1,5-cicloottadiene) rodio (I) tetrafluoroborato (0,072 g, 0,109 mmoli) e tetraidrofurano (70,5 ml). La miscela è stata spurgata con H₂ e la miscela di reazione è stata agitata a 35°C sotto 100 psig di H₂ per 20 ore. Dopo 20 ore, la miscela di reazione è stata concentrata e purificata mediante cromatografia su colonna su gel di silice usando gradiente di etile acetato-esano per fornire 6,34 g di Composto 4 (purezza 78%, resa 69%, ee% 97). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,80 (d, *J* = 8,1 Hz, 1 H), 7,54- 7,22 (m, 10 H), 7,12- 6,97 (m, 2 H), 6,80 (dd, *J* = 8,2, 2,0 Hz, 1 H), 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).

Passaggio 4

In un reattore di Parr da 50 mL è stato caricato 5% di Pd/C (JM #9) (0,429 g, 2,77 mmoli). Il (S)-metil 3-(3-(benzilossi)-4-(((terz-butossifosforil)ossi)metossi)fenil)-2-(((benzilossi)carbonil)ammino)propanoato, Composto 4, (2,0 g, 2,37 mmoli) è stato sciolto in tetraidrofurano (THF) (15,6 mL). Questa soluzione è stata caricata nel reattore e spurgata con argon seguito da H₂. La miscela di reazione è stata agitata sotto 50 psig di H₂ a temperatura ambiente per 1 ora. Dopo 1h, il catalizzatore è stato filtrato e lavato con THF. La soluzione è stata concentrata e purificata mediante cromatografia su colonna su gel di silice usando etil acetato-metanolo per ottenere 1,08 g di Composto 4, (purezza del 94%, resa del 99%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,20 (s, 1 H), 6,95 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 6,66 (d, $J = 2,1$ Hz, 1 H), 6,54 (dd, $J = 8,2, 2,1$ Hz, 1 H), 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).

Passaggio 5

(S)-metil 2-ammino-3-(4-(((terz-butossifosforil)ossi)metossi)-3-idrossifenil)propanoato, Composto 5, (1,08 g, 2,34 mmoli) in 11 mL di DCM a 5°C sono stati aggiunti 901 μ l (5,0 eq) di acido trifluoroacetico a gocce. La miscela di reazione è stata agitata a 25°C fino al completamento. Dopo 60 minuti, il materiale di partenza è stato consumato e il prodotto si separava come gomma dallo strato di DCM. Il prodotto, Composto 6, è stato estratto dallo strato di DCM con 3 mL di acqua. Lo strato acquoso è stato poi portato, com'era, al passaggio successivo.

LC/MS [M + 1] = 322,1

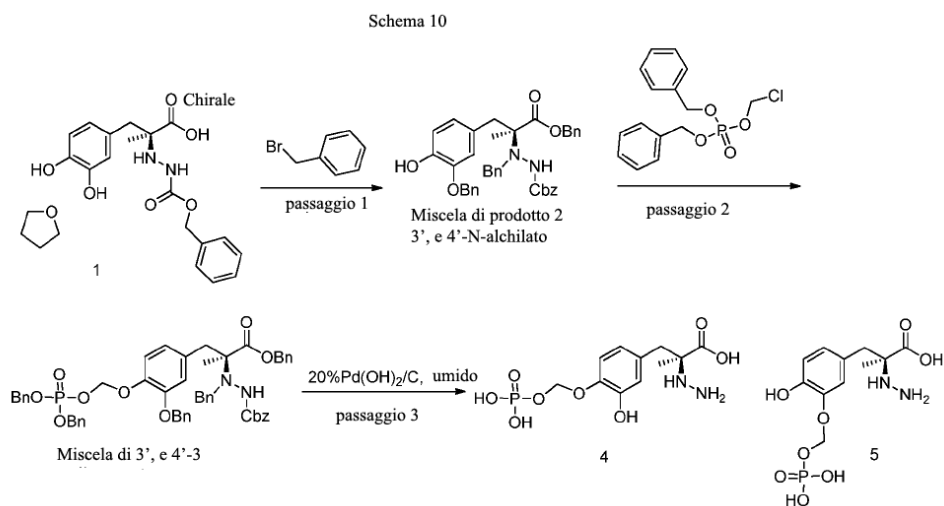
Passaggio 6

(S)-metil 2-ammino-3-(3-idrossi-4-((fosfonossi)metossi)fenil)propanoato, Composto 6, (752 mg, 2,341 mmoli) in 3 mL di acqua a 5°C è stato aggiunto 6 N NaOH a gocce in 5 minuti a un pH = 12,5. La miscela di reazione è stata agitata a 25°C fino al completamento. Dopo 60 minuti la miscela di reazione è stata acidificata con 6N HCl ad un pH = 1,9. A questa soluzione è stato aggiunto IPA fino a quando il prodotto precipitava mantenendo il pH di 1,9. Il prodotto, Composto 7, è stato filtrato e lavato con IPA per dare 850 mg, con una purezza dell'88%. ¹H NMR (400 MHz, ossido di deuterio) δ 7.09 (gg, $J = 8,2, 0,7$ Hz, 1 H), 6,76 (d, $J = 2,1$ Hz, 1 H), 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, 1 H), 3,21- 2,89 (m, 2H).

Esempio 10: sintesi di carbidopa 3'-fonossimetil estere e carbidopa 4'-fonossimetil estere

Carbidopa 3'-fonossimetilestere e carbidopa 4'-fonossimetilestere sono stati preparati come mostrato nello schema 10 seguente:



Specificamente, Carbidopa 3'-fonossimetilestere e Carbidopa 4'-fonossimetilestere sono stati preparati come descritto nei passaggi da 1 a 3 seguenti.

Passaggio 1- Preparazione di (S)-benzil 2-benzil-2-(1-(benzilossi)-3-(3-(benzilossi)-4-idrossifenil)-2-metil-1-ossopropan-2-il)idrazincarbossilato (una miscela di 3 'e 4') (Composto 2)

A un pallone a fondo rotondo da 500 mL è stato aggiunto acido (S)-2-(2-((benzilossi)carbonil) idrazinil)-3-(3,4-diidrossifenil)-2-metilpropanoico composto con tetraidrofurano (1:1), Composto 1, (10 g, 84% in peso, 19,42 mmoli) e 100 ml di DMF. È stato aggiunto carbonato di cesio (11,39 g, 35 mmoli) e la miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 15 minuti. La miscela è stata raffreddata in un bagno di ghiaccio. Bromuro benzilico (7,38 mL, 62,2 mmoli) è stato aggiunto a porzioni. La miscela è stata agitata nel bagno di ghiaccio durante la notte. La sospensione è stata filtrata e il pannello è stato lavato con metil-t-butil etere. Il filtrato è stato mescolato con acqua e gli strati sono stati separati. Lo strato acquoso è stato estratto con metil-t-butil etere. Gli strati organici combinati sono stati lavati con salamoia, essiccati su solfato di sodio anidro e concentrati. Il grezzo è stato purificato mediante cromatografia flash usando una colonna di silice da 220 g (0-30% di etilacetato in

eptani) per fornire Composto 2 come un olio denso incolore (1,20 g, 9,8%).

MS (ESI+) 631,1

Passaggio 2-Preparazione di (S)-benzil 2-benzil-2-(1-(benzilossi)-3-(3-(benzilossi)-4-(((bis(benzilossi)fosforil)ossi)metossi)fenil)-2-metil-1-ossopropan-2-il)idrazincarbossilato (una miscela di 3' e 4') (composto 3)

A un pallone a fondo rotondo da 100 mL sono stati aggiunti dibenzil (clorometil) fosfato (1,632 g, 4,99 mmoli), (S)-benzil 2-benzil-2-(1-(benzilossi)-3-(3-(benzilossi)-4-idrossifenil)-2-metil-1-ossopropan-2-il)idrazincarbossilato, composto 2, (2,1 g, 3,33 mmoli) e 25 mL di acetonitrile. La miscela è stata raffreddata in un bagno di ghiaccio. È stato aggiunto 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (0,745 ml, 4,99 mmoli) e la miscela è stata agitata nel bagno di ghiaccio per 30 minuti, poi a temperatura ambiente per una notte. Acqua è stata aggiunta alla miscela di reazione e la miscela è stata estratta con etil acetato due volte. Gli strati organici combinati sono stati lavati con acqua e salamoia, essiccati su solfato di sodio anidro e concentrati. Il greggio è stato purificato dapprima mediante cromatografia flash usando una colonna di silice da 120 g (0-50% di etil acetato in eptani), seguita da RP-HPLC (60-100% di acetonitrile nello 0,1% di TFA/acqua su colonna Phenomenex C18 5u) per ottenere Composto 3 come olio incolore (247 mg, 8%).

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

Passaggio 3-Preparazione di acido (S)-2-idrazinil-3-(3-idrossi-4-((fosfonossi)metossi)fenil)-2-metilpropanoico (Composto 4) e acido (S)-2-idrazinil-3-(4-idrossi-3-((fosfonossi)metossi)fenil)-2-metilpropanoico (Composto 5)

(S)-benzil 2-benzil-2-(1-(benzilossi)-3-(3-(benzilossi)-4-(((bis(benzilossi)fosforil)ossi)metossi)fenil)-2-metil-1-ossopropan-2-il)idrazincarbossilato, composto 3, (240 mg, 0,261 mmoli), 10 mL di tetraidrofurano e 5 mL di acqua sono stati aggiunti a 20% di Pd (OH) 2/C, umido (50 mg, 0,036 mmoli) in un flacone a pressione da 50 ml. La miscela è stata agitata per 1 ora a 50 psi e a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata filtrata. Il filtrato è stato miscelato con acqua, estratto con metil-t-butil etere due volte. La fase acquosa è stata essiccata con un liofilizzatore. Il concentrato è stato purificato mediante RP-HPLC (acido formico 0-10% 0,1%/acetonitrile in acido formico allo 0,1%/acqua su colonna Kromacil Phenyl 3,0 cm IDx25 cm, 5u). I due

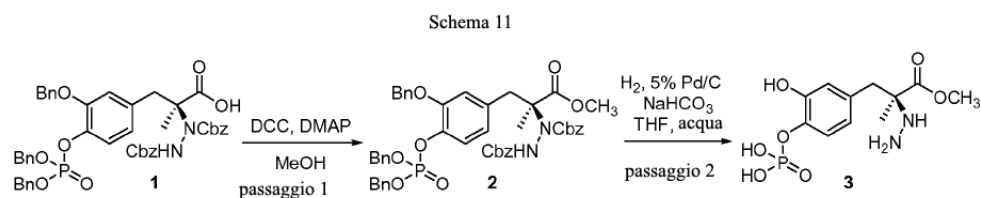
isomeri sono stati separati. Le frazioni raccolte sono state combinate rispettivamente, ed essiccate con un liofilizzatore per fornire Composto 4 e Composto 5, ciascuno come un solido bianco sfuso.

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

Composto 5 (30,9 mg, 30,2%): $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) 7,0 (s, 1H), 6,68 (m, 2H), 5,32 (m, 2H), 2,91-2,77 (m, 2H), 1,26 (s, 3H). MS (ESI+) 337,0

Esempio 11: Sintesi di carbidopa 4'-monofosfato metil estere

Carbidopa 4'-monofosfato metil estere è stato preparato come mostrato nello schema 11 seguente:



Passaggio 1

Un pallone a fondo rotondo da 100 ml è stato caricato con acido (S)-3-(3-(benzilossi)-4-((bis(benzilossi)fosforil)ossi)fenil)-2-(1,2-bis((benzilossi)carbonil)idrazinil)-2-metilpropanoico (3,03 g, 3,59 mmoli) (**1**), DCC (0,888 g, 4,31 mmoli), 25 mL di metanolo e una barra di agitazione. A questa miscela in agitazione, 4-(dimetilammino)piridina (88 mg, 0,720 mmoli) è stata aggiunta in una porzione e la reazione è stata agitata per altre 48 ore. Dopo questo tempo, il solvente è stato rimosso su un evaporatore rotante lasciando un residuo giallo chiaro. Il residuo è stato sospeso in acetonitrile (40 mL) e agitato a 5°C per 2 h. La sospensione è stata poi filtrata attraverso un tampone di gel di silice, eluendo con 400 mL di acetonitrile. La rimozione dell'acetonitrile su un evaporatore rotante ha dato una resa del 94% di un olio giallo chiaro, che è stato usato direttamente nella fase successiva. LC/MS [M+H]: 859.40.

Passaggio 2

Un reattore di Parr da 150 ml è stato caricato con Pd/C al 5% (0,794 mg, 3,36 mmoli). Il catalizzatore è stato

impastato in acqua (4,83 ml) e 5% in peso di bicarbonato di sodio (5,61 ml, 3,36 mmoli). A questa sospensione è stata aggiunta una soluzione in tetraidrofurano (29 ml) di (S)-dibenzil 1-(3-(3-(benzilossi)-4-((bis(benzilossi)fosforilossi)fenil)-1-metossi-2-metil-1-ossopropan-2-il)idrazina-1,2-dicarbossilato (2,89 g, 3,36 mmoli) (**2**). Il reattore è stato sigillato e spurgato con argon (4 x 40 psig), poi H₂ (4 x 50 psig). Il reattore è stato poi ri-persurizzato a 50 psig di H₂ e mescolato a temperatura ambiente per 60 minuti. Dopo questo tempo, la miscela di reazione bifasica è stata filtrata attraverso farina fossile di Celite®, usando acqua (2,2 mL) per risciacquare e filtrare i residui nel reattore. La miscela bifasica è stata diluita con MTBE (8 ml), agitata per 5 minuti e versata in un imbuto separatore. Lo strato acquoso è stato separato e lavato con DCM (3 x 30 mL). Lo strato acquoso è stato raccolto ed essiccato su un liofilizzatore per dare una resa del 68% del composto **3** come un solido biancastro. ¹H NMR (400 MHz, D₂O): δ 1,46 (s, 3H), 2,92 (d, *J* = 12 Hz, 1 H), 3,05 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 6,65-6,72 (m, 2H), 7,11 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H).

Esempio 12: Studi sulla stabilità del profarmaco fosfato

Studi di stabilità a 1 giorno

I profarmaci di fosfato di L-dopa e i profarmaci di fosfato di carbidopa sono stati valutati in uno studio di stabilità. Le soluzioni acquose dei profarmaci (80 µg/mL) sono state monitorate su un intervallo di valori di pH in condizioni di conservazione ambientale per un giorno per dimostrare la fattibilità del dosaggio nel corso dell'infusione. La Tabella 12-A riportata di seguito riporta i risultati di questo studio che confermano che i profarmaci hanno una buona stabilità a temperatura ambiente per un periodo di un giorno.

Tabella 12-A: studio di stabilità (profarmaci)

Composto	pH	% Restante dopo un giorno
L-dopa 3'-fosfato	7,0	> 99%
L-dopa 4'-fosfato	7,0	> 99%
L-dopa 3',4'-difosfato	7,0	> 99%
Carbidopa 3'-fosfato	6,5	> 94%

Carbidopa 4'-fosfato	6,8	> 98%
Carbidopa 3',4'-difosfato	6,8	> 97%

In aggiunta, una soluzione che combina i difosfati di ciascun composto (L-dopa 3',4'-difosfato a 35 mg/mL e carbidopa 3',4'-difosfato a 8,7 mg/mL) è stata monitorata nel corso di un giorno a temperatura ambiente. Questo campione è stato spurgato con azoto per rimuovere l'ossigeno. Tabella 12-B seguente riporta i risultati di questo studio che confermano buona stabilità per la soluzione combinata a temperatura ambiente con spurga di azoto per un periodo di un giorno.

Tabella 12-B: Studio di stabilità (combinazione di difosfato)

Composto	pH	% Restante dopo un giorno
L-dopa 3',4'-difosfato	6,2	> 99%
Carbidopa 3',4'-difosfato		> 99%

Studio di stabilità a 7 giorni

Inoltre, una soluzione che combina L-dopa 4'-monofosfato a 200 mg/ml e carbidopa 4'-monofosfato a 50 mg/ml è stata monitorata per 7 giorni a temperatura ambiente. Questi campioni sono stati preparati con e senza spurgo con azoto per rimuovere l'ossigeno. La tabella 12-C riportata di seguito riporta i risultati di questo studio che confermano una buona stabilità per la soluzione combinata a temperatura ambiente per 7 giorni.

Tabella 12-C: studio di stabilità (combinazione monofosfati 4')

Composto	pH	Spurgato o non spurgato	% restante dopo 7 giorni
L-dopa 4'-monofosfato	7,4	Spurgato con azoto	> 99%
Carbidopa 4'-monofosfato			> 99%
L-dopa 4'-monofosfato		Non spurgato	> 99%
Carbidopa 4'-monofosfato			> 97%

Esempio 13: Studi di solubilità di profarmaco di fosfato

I profarmaci di fosfato di L-dopa e i profarmaci di fosfato di carbidopa sono stati valutati in uno studio di solubilità. I valori di solubilità dei profarmaci di fosfati in acqua in condizioni ambientali sono stati determinati mediante valutazione visiva. La Tabella 13-A riporta i risultati dello studio, compresi i valori misurati per L-dopa e carbidopa.

Tabella 13-A: studio di solubilità

Composto	pH	Forma allo stato solido	Solubilità (mg/mL)
L-dopa	4-7	Cristallina	< 6
L-dopa 3'-fosfato	7,0	Cristallina	> 161
L-dopa 4'-fosfato	7,4	Cristallina	> 400
L-dopa 3',4'-difosfato	5,5	Amorfa	> 330
Carbidopa	4-7	Cristallina monoidrato	< 4
Carbidopa 3'-fosfato	7,1	Amorfa	> 96
Carbidopa 4'-fosfato	7,4	Amorfa	>200
Carbidopa 3',4'-difosfato	5,5	Amorfa	> 247

Figura 1 mostra accresciuta solubilità di L-dopa 4'-monofosfato e carbidopa 4'-monofosfato rispetto a L-dopa e carbidopa.

Esempio 14: studi sul rilascio di idrazina

Soluzioni che combinano L-dopa 4'-monofosfato a 50 mg/ml e carbidopa 4'-monofosfato a 12,5 mg/ml sono state monitorate per il rilascio di idrazina per 7 giorni. Queste soluzioni sono state preparate da pH 5 a pH 8, sono state spurgate con azoto per rimuovere l'ossigeno e sono state mantenute a temperatura ambiente. Si è osservato che vi era una notevole riduzione del rilascio di idrazina a un pH di circa 7,4, come mostrato nella Fig. 2. La quantità di idrazina rilasciata da Duopa® è stata anche determinata a scopo di confronto. Come mostrato in Figura 3, il rapporto 4:1 di una soluzione L-dopa 4'-monofosfato e carbidopa 4'-monofosfato ad un pH di circa

7,4 presenta inaspettatamente un rilascio molto più basso di idrazina rispetto a Duopa®.

Esempio 15: Studi di bioconversione *in vitro*

La bioconversione *in vitro* dei profarmaci di L-dopa fosfato in L-dopa e dei profarmaci di carbidopa fosfato in carbidopa è stata valutata in diversi studi. In breve, i profarmaci di L-dopa e carbidopa fosfato (2,5 ug/ml) sono stati incubati con omogenato tissutale o frazioni da ratti, mini-suini o esseri umani, compreso sangue, omogenato di pelle (3 mg/ml), microsomi epatici (1 mg/ml), frazione S9 del fegato (1 mg/ml), frazione di S9 del rene (1 mg/ml) e frazioni S9 intestinali (1 mg/ml). Le miscele di reazione sono state incubate a 37°C per 5-6 punti temporali entro 1 o 2 ore. Alla fine di ciascun punto temporale, le miscele di reazione sono state spente con 2 - 3 volumi di acido tricloroacetico al 5% in acqua. Dopo lo spegnimento, le miscele sono state centrifugate a 3000 gpm per 20 minuti e i supernatanti sono stati analizzati mediante LC-MS per la quantificazione del profarmaco, L-dopa o carbidopa. La bioconversione *in vitro* è stata valutata monitorando la deplezione dipendente dal tempo del profarmaco e la formazione della corrispondente L-dopa o carbidopa.

Tabella 15-A seguente riporta i risultati dello studio sul sangue. Nel sangue, tutti e quattro i profarmaci di monofosfato sono stati rapidamente defosforilati nel ratto, nel mini-maiale e nell'uomo, con una corrispondente formazione dipendente dal tempo di L-dopa o carbidopa. In generale, il $t_{1/2}$ è più corto in mini-maiale, seguito da ratto, e poi dall'uomo. I profarmaci difosfato di carbidopa e L-dopa erano anche rapidamente defosforilati nel sangue di ratto con un $t_{1/2}$ di 53 minuti e 6 minuti, rispettivamente, con la corrispondente formazione di L-dopa o carbidopa. La defosforilazione del profarmaco difosfato di L-dopa era più lenta nel sangue umano e di mini-maiale con un $t_{1/2}$ di 138 minuti e 125 minuti, rispettivamente. La corrispondente formazione dipendente dal tempo di L-dopa è stata osservata nelle incubazioni di sangue sia di mini-maiale che umano. Tuttavia, il profarmaco difosfato di carbidopa non veniva defosforilato in sangue di mini-maiale e umano. Nessuna formazione di carbidopa è stata osservata nelle incubazioni di sangue.

Tabella 15-A: Studio di bioconversione *in vitro* (sangue)

Profarmaco	Specie	$T_{1/2}$ (min.)	Formazione di L-Dopa o Carbidopa
Profarmaco 3'-monofosfato di L-dopa	Uomo	28	Sì

Profarmaco	Specie	T _{1/2} (min.)	Formazione di L-Dopa o Carbidopa
	Ratto	20,6	Sì
	Mini-maiale	8,8	Sì
Profarmaco 4'-monofosfato di L-dopa	Uomo	30,9	Sì
	Ratto	15	Sì
	Mini-maiale	8,8	Sì
Profarmaco 3',4'-difosfato di L-dopa	Uomo	138	Sì
	Ratto	6	Sì
	Mini-maiale	125	Sì
Profarmaco 3'-monofosfato di carbidopa	Uomo	58	Sì
	Ratto	20,5	Sì
	Mini-maiale	8,9	Sì
Profarmaco 4'-monofosfato di carbidopa	Uomo	64,7	Sì
	Ratto	14,9	Sì
	Mini-maiale	8,8	Sì
Profarmaco 3',4'-difosfato di carbidopa	Uomo	stabile	No
	Ratto	53	Sì
	Mini-maiale	stabile	No

Tabella 15-B di seguito riporta i risultati dello studio in omogenati di pelle. Negli omogenati di pelle, i quattro profarmaci mono-fosfato sono stati lentamente defosforilati con un t_{1/2} compreso tra 114 minuti e 992 minuti, con corrispondente formazione di L-dopa o carbidopa. I due profarmaci difosfato erano stabili negli omogenati

di pelle di ratto, mini-maiale e umana. Nessuna formazione di L-dopa o carbidopa è stata osservata nelle incubazioni.

Tabella 15-B: Studio di bioconversione *in vitro* (omogenati di pelle)

Profarmaco	Specie	T _{1/2} (min.)	Formazione di L-Dopa o Carbidopa
profarmaco 3'-monofosfato di L-dopa	Uomo	673	Si
	Ratto	737	Si
	Mini-maiale	885	Si
profarmaco 4'-monofosfato di L-dopa	Uomo	592	Si
	Ratto	992	Si
	Mini-maiale	424	Si
profarmaco 3',4'-difosfato di L-dopa	Uomo	stabile	No
	Ratto	stabile	No
	Mini-maiale	stabile	No
profarmaco 3'-monofosfato di carbidopa	Uomo	602	Si
	Ratto	724	Si
	Mini-maiale	413	Si
profarmaco 4'-monofosfato di carbidopa	Uomo	138	Si
	Ratto	271	Si
	Mini-maiale	114	Si
profarmaco 3',4'-difosfato di carbidopa	Uomo	stabile	No
	Ratto	stabile	No

Profarmaco	Specie	T _{1/2} (min.)	Formazione di L-Dopa o Carbidopa
	Mini-maiale	stabile	No

Nei microsomi epatici umani, quattro profarmaci (profarmaci 3'-fosfato e difosfato di L-dopa e profarmaci 4'-fosfato e difosfato di carbidopa) erano stabili senza osservare formazione di L-dopa o carbidopa.

Nelle frazioni S9 di fegato di ratto, mini-maiale e uomo, quattro profarmaci (profarmaci 4'-fosfato e difosfato di L-dopa e profarmaci 4'-fosfato e difosfato di carbidopa) erano stabili senza osservare formazione di L-dopa o carbidopa.

Nelle frazioni di rene S9 di ratto e uomo, quattro profarmaci (profarmaci 4'-fosfato e difosfato di L-dopa e profarmaci 4'-fosfato e difosfato di carbidopa) erano stabili senza osservare formazione di L-dopa o carbidopa.

Tabella 14-C di seguito riporta i risultati dello studio nelle frazioni intestinali S9. Nelle frazioni intestinali S9 di ratto e uomo, quattro profarmaci (profarmaci 4'-fosfato e difosfato di L-dopa e profarmaci 4'-fosfato e difosfato di carbidopa) venivano rapidamente defosforilati. Il t_{1/2} sembrava essere più corto in S9 di intestino umano rispetto a S9 di intestino di ratto. La corrispondente formazione dipendente dal tempo di L-dopa o carbidopa è stata osservata nelle incubazioni di profarmaci con frazioni intestinali S9 di ratto o umane. I risultati suggeriscono significative attività fosfatasiche nell'intestino di ratto e umano.

Tabella 15-C: Studio di bioconversione *in vitro* (frazioni intestinali S9)

Profarmaco	Specie	T _{1/2} (min.)	Formazione di L-Dopa o Carbidopa
profarmaco 4'-monofosfato di L-dopa	Uomo	34,3	Sì
	Ratto	158	Sì
profarmaco 3',4'-difosfato di L-dopa	Uomo	92	Sì
	Ratto	54,2	Sì
profarmaco 4'-monofosfato di carbidopa	Uomo	24,1	Sì
	Ratto	73,6	Sì

profarmaco 3',4'-difosfato di carbidopa	Uomo	31,5	Sì
	Ratto	79	Sì

Esempio 16: Studi di farmacocinetica nei ratti

La conversione *in vivo* dei profarmaci di L-dopa fosfato in L-dopa e dei profarmaci di carbidopa fosfato in carbidopa è stata valutata in uno studio di farmacocinetica sui ratti in cui il profarmaco è stato somministrato per via endovenosa o sottocutanea al ratto. Per confronto, è stato condotto uno studio di farmacocinetica sui ratti con L-dopa e carbidopa per aiutare a valutare la conversione *in vivo* dei profarmaci. Il disegno dello studio e le esposizioni misurate di L-dopa e carbidopa sono riassunti nelle tabelle 16-A e 16-B, rispettivamente. In breve, a gruppi di tre ratti maschi Sprague-Dawley sono state somministrate (1) L-dopa e carbidopa in soluzione acquosa, o (2) il singolo profarmaco in soluzione acquosa per via endovenosa o sottocutanea. Campioni di sangue sono stati raccolti in più punti temporali nell'arco di 24 ore in una provetta contenente NaAsO₄, EDTA e acido ascorbico. Il plasma è stato separato dal sangue e sottoposto a precipitazione delle proteine con 2-3 volumi di acido tricloroacetico al 5% in acqua, seguita da centrifugazione. I supernatanti sono stati sottoposti ad analisi LC-MS per la quantificazione di profarmaco, L-dopa o carbidopa.

Tabella 16-A: Esposizioni *in vitro* in Ratti (L-Dopa)

Composto dosato	Via di dosaggio	Dose (mg/kg)	L-dopa AUC _{0-∞} (ng,hr/mL)	Conversione stimata % (Basata su L-dopa AUC)
profarmaco 3'-monofosfato di L-dopa	SC	7,05	645	96
	IV	7,05	768	66
profarmaco 4'-monofosfato di L-dopa	SC	7,05	1280	>100
	IV	7,05	1540	>100
profarmaco 3',4'-difosfato di L-dopa	SC	8,5	1480	>100
	IV	8,5	1700	>100

L-dopa	SC	5	669	-
	IV	5	1170	-

Tabella 16-B: Esposizioni *in vitro* in Ratti (Carbidopa)

Composto dosato	Via di dosaggio	Dose (mg/kg)	L-dopa AUC _{0-8h} (ng,hr/mL)	Conversione stimata % (Basata su L-dopa AUC)
profarmaco 3'-monofosfato di carbidopa	SC	1,7	605	88
	IV	1,7	861	100
profarmaco 4'-monofosfato di L-carbidopa	SC	1,7	863	>100
	IV	1,7	757	88
profarmaco 3',4'-difosfato di carbidopa	SC	2,1	615	90
	IV	2,1	808	94
Carbidopa	SC	1,25	685	-
	IV	1,25	860	-

Confrontando le esposizioni *in vivo* di L-dopa o carbidopa ottenute dalla somministrazione dei profarmaci a quelle ottenute dalla somministrazione di L-dopa o carbidopa da sola, le conversioni dei profarmaci *in vivo* alla corrispondente L-dopa o carbidopa erano stimate superiori al 66%.

Esempio 17: studio del rapporto di L-Dopa difosfato/Carbidopa difosfato

L'effetto di vari dosaggi della carbidopa difosfato alla L-dopa difosfato a livelli stazionari di L-dopa è stato valutato in uno studio di farmacocinetica sui ratti. Nello studio, i ratti hanno ricevuto un'infusione sottocutanea di 16 ore di una combinazione di L-dopa difosfato (dose fissa) e carbidopa difosfato (varie dosi) insieme in una soluzione acquosa. In breve, gruppi di tre ratti maschi Sprague-Dawley hanno ricevuto una combinazione di L-dopa difosfato e carbidopa difosfato con differenti dosi. La Tabella 17-A fornisce una sintesi del disegno dello studio. Ai ratti sono state inizialmente somministrate dosi in bolo sottocutanee per un minuto al volume della

dose di 1 ml/kg. Dopo 1,5 ore, le dosi continue di infusione sono state somministrate nelle successive 14,5 ore al volume della dose di 10 ml/kg. I campioni di sangue sono stati raccolti a 0,25, 0,5, 1, 6, 16 e 20 ore dopo la dose in bolo. I campioni di sangue sono stati trattati nello stesso modo descritto nell'Esempio 16. Sono state raccolte aliquote separate di campioni di sangue per la misurazione dell'idrazina.

Tabella 17-A: Disegno dello studio del rapporto di profarmaci nei ratti

Gruppo dose	Dose bolo sottocutaneo (mg/Kg) in 1 min		Dose di infusione sottocutanea (mg/kg) in 14,5h	
	L-Dopa Difosfato Profarmaco	Carbidopa Difosfato Profarmaco	L-Dopa Difosfato Profarmaco	Carbidopa Difosfato Profarmaco
LD da solo	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

Entrambi i livelli di L-dopa e carbidopa erano ben mantenuti durante il periodo di infusione continua tra 1 ora e 16 ore in ciascun gruppo di dosaggio. La figura 4 fornisce un profilo di concentrazione temporale per i livelli ematici di L-dopa dopo la somministrazione della combinazione di profarmaci difosfato a diversi rapporti. La figura 5 fornisce un profilo di concentrazione temporale per i livelli ematici di carbidopa dopo la somministrazione della combinazione di profarmaci difosfato a diversi rapporti.

Tabella 17-B seguente riporta i livelli ematici misurati allo stato stazionario di L-dopa ("LD") e carbidopa ("CD"). La Figura 6 presenta graficamente gli stessi dati. Il rapporto tra la L-dopa difosfato e il carbidopa fosfato aveva un effetto significativo sul livello di stato stazionario della L-dopa. Ad esempio, dopo somministrazione della sola L-dopa difosfato, la concentrazione plasmatica media di L-dopa a 6 ore (C_{6h}) era di 0,164 $\mu\text{g/mL}$.

Quando una combinazione di L-dopa difosfato e carbidopa difosfato veniva somministrata al rapporto di dose di 50:1, la concentrazione plasmatica media di L-dopa a 6 ore (C_{6h}) aumentava a 0,55 $\mu\text{g/mL}$. Quando una combinazione di L-dopa difosfato e carbidopa difosfato veniva somministrata al rapporto di dose di 1:1, la concentrazione plasmatica media di L-dopa a 6 ore (C_{6h}) aumentava ulteriormente a 1,47 $\mu\text{g/mL}$. In tutti i gruppi, i livelli di idrazina erano inferiori al limite di quantificazione (0,5 ng/mL).

Tabella 17-B: Livelli stazionari di L-Dopa e Carbidopa (diversi rapporti di profarmaci)

Gruppo	Concentrazione LD a 6h ($\mu\text{g/mL}$)	Concentrazione CD a 6h ($\mu\text{g/mL}$)
LD da sola	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

Esempio 18: L-Dopa 4'-monofosfato/carbidopa 4'-monofosfato

Studi farmacocinetici nei ratti

L'effetto di un rapporto 4:1 di L-dopa 4'-monofosfato con carbidopa 4'-fosfato a livelli stazionari di L-dopa è stato valutato in uno studio di farmacocinetica sui ratti.

Infusione sottocutanea a 16 ore

In questo studio, una combinazione di L-dopa 4'-monofosfato e carbidopa 4'-monofosfato insieme in una soluzione acquosa ad un rapporto di dose di 4:1 è stata inizialmente somministrata ai ratti tramite bolo sottocutaneo alla dose di 60/14 mg/kg su 1 min. Dopo 1,5 ore, la combinazione è stata nuovamente dosata mediante infusione continua alla dose di 300/71 mg/kg nelle successive 14,5 ore. I campioni di sangue sono stati raccolti a 1, 0,25, 1, 6, 16 e 24 ore dopo la dose. I campioni di sangue sono stati trattati allo stesso modo descritto nell'esempio 15. Sono state raccolte aliquote separate di campioni di sangue per la misurazione

dell'idrazina. La figura 7 fornisce un profilo di concentrazione nel tempo per i livelli di L-dopa e L-dopa 4'-monofosfato nel sangue dopo la somministrazione della combinazione di profarmaci 4'-monofosfati con un rapporto 4:1. Come mostrato nella figura 7, l'infusione sottocutanea continua di 4:1 L-dopa 4'-monofosfato e carbidopa 4'-monofosfato ha fornito elevati livelli sistemici di L-dopa (*ad es.*, ~10 µg/mL), che soddisfano e/o superano i livelli plasmatici (*ad es.*, ~3 µg/ml) ottenuti con Duopa®, come mostrato nella Figura 8. La concentrazione allo stato stazionario di ~1 µg/mL era mantenuta durante il periodo di infusione di carbidopa. Le esposizioni del restante L-dopa 4'-monofosfato e carbidopa 4'-monofosfato erano ~22% e ~8% di levodopa e carbidopa, rispettivamente. Le dosi erano ben tollerate nei ratti e nessuna idrazina è stata rilevata nei campioni di plasma di ratto. La figura 9 fornisce un profilo di concentrazione nel tempo per i livelli carbidopa e carbidopa 4'-monofosfato nel sangue dopo la somministrazione della combinazione di profarmaci 4'-monofosfati a un rapporto 4:1.

Infusione sottocutanea di 24 ore per 7 giorni

In questo studio, il ratto ha ricevuto un'infusione sottocutanea di 24 ore di una combinazione di L-dopa (LD) 4'-monofosfato e carbidopa (CD) 4'-monofosfato insieme in una soluzione acquosa ad un rapporto di dose di 4:1 per 7 giorni. La tabella 18-A riportata di seguito riporta la concentrazione misurata allo stato stazionario di levodopa a varie quantità di L-dopa 4'-monofosfato e carbidopa 4'-monofosfato in un rapporto 4: 1.

Tabella 18-A: Livelli di concentrazione allo stato stazionario di L-Dopa

Dose Profarmaco LD-4'-Fosfato/CD-4'-fosfato (mg/kg)	L-Dopa C _{ss} (µg/mL)
100/25	2,18±0,3
300/75	9,36±1,9
750/187,5	35,2±13,5

Esempio 19: L-Dopa difosfato e Carbidopa difosfato

Studi farmacocinetici in mini-maiali

La conversione *in vivo* di carbidopa difosfato in carbidopa è stata valutata in uno studio di farmacocinetica su

mini-maiale in cui il profarmaco è stato somministrato in soluzione acquosa per via sottocutanea a un gruppo di tre mini-maiali. Per confronto, è stato condotto uno studio di farmacocinetica con carbidopa per aiutare a valutare la conversione *in vivo* dei profarmaci di carbidopa. La Tabella 19-A riporta le esposizioni misurate di carbidopa. La stima della conversione *in vivo* della carbidopa difosfato in carbidopa era approssimativamente del 100%, in base alle esposizioni di carbidopa.

Tabella 19-A: Esposizioni di carbidopa *in vivo* in mini-maiali

Composto dosato	Via di dosaggio	Dose (mg/kg)	Carbidopa AUC _{0-8h} (ng.h/mL)	Conversione stimata % (Basata su Carbidopa AUC)
profarmaco 3',4'-difosfato di carbidopa	SC	8,5	6870	100
Carbidopa	SC	2	1610	-

L'effetto di vari rapporti di dosaggio tra carbidopa difosfato e L-dopa difosfato a livelli stazionari di L-dopa è stato valutato in uno studio di farmacocinetica su mini-maiale. Nello studio, il mini-maiale ha ricevuto un'infusione sottocutanea di 16 ore di una combinazione di L-dopa difosfato e carbidopa difosfato insieme in una soluzione acquosa ad un rapporto di dose specificato. Un periodo di eluizione seguiva ogni rapporto di dosaggio. Il disegno dello studio è riassunto nella Tabella 19-B di seguito ed era simile al disegno dello studio di ratto precedentemente descritto, tranne che non c'erano dosi bolo sottocutanee iniziali. I campioni di sangue sono stati raccolti a 1, 2, 4, 6, 8, 10, 14, 16 e 24 ore dopo la dose. I campioni di sangue sono stati trattati allo stesso modo descritto nell'esempio 12. Sono state raccolte aliquote separate di campioni di sangue per la misurazione della dopamina.

Tabella 19-B: Disegno dello studio del rapporto di profarmaci in mini-maiali

Gruppo dose	Dose per infusione sottocutanea (mg/kg) in 16h	
	L-Dopa Difosfato Profarmaco	Carbidopa Difosfato Profarmaco
LD da sola	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

Figura 10 fornisce un profilo di concentrazione temporale per i livelli ematici di L-dopa dopo la somministrazione della combinazione di profarmaci difosfato a diversi rapporti. Non è stata rilevata alcuna dopamina nei campioni di plasma sanguigno di mini-maiali.

Esempio 20: Studi farmacocinetici di 15:1 L-Dopa 4'-monofosfato/carbidopa 4'-monofosfato in mini-maiale

L'effetto di un rapporto 15:1 di L-dopa 4'-monofosfato su carbidopa 4'-fosfato a livelli stazionari di L-dopa è stato valutato in uno studio di farmacocinetica su mini-maiale.

In questo studio, il maiale ha ricevuto un'infusione sottocutanea di 16 ore di una combinazione di L-dopa 4'-monofosfato e carbidopa 4'-monofosfato insieme in una soluzione acquosa ad un rapporto di dose di 15:1 senza una dose iniziale di bolo. Le dosi erano 48/3,2 mg/kg per L-dopa 4'-monofosfato e carbidopa 4'-monofosfato, rispettivamente. I campioni di sangue sono stati raccolti a 1, 3, 6, 8, 10, 14 e 24 ore dopo la dose. I campioni di sangue sono stati trattati allo stesso modo descritto nell'esempio 12. Sono state raccolte aliquote separate di campioni di sangue per la misurazione dell'idrazina. La Tabella 20-A fornisce un riepilogo delle esposizioni misurate di L-dopa 4'-monofosfato e L-dopa nei mini-maiali.

Tabella 20-A

Mini-maiale #	L-dopa Profarmaco			Levodopa		
	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
<u>3</u>	<u>689</u>	<u>6,0</u>	<u>6670</u>	<u>6180</u>	<u>14</u>	<u>85400</u>
Media	728	4,0	6740	5510	13	77600

SEM	43,1	1,0	194	597	1,3	7270
-----	------	-----	-----	-----	-----	------

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

Figura 11 fornisce un profilo di concentrazione nel tempo per i livelli di L-dopa e L-dopa 4'-monofosfato nel sangue dopo la somministrazione della combinazione di profarmaci 4'-monofosfati con un rapporto 15:1. Come mostrato nella figura 11, l'infusione sottocutanea continua di L-dopa 4'-monofosfato e carbidopa 4'-fosfato 15:1 forniva elevati livelli sistemici di L-dopa (*ad es.*, ~5,5 µg/mL), che soddisfano e/o superano i livelli plasmatici (*ad es.*, ~3 µg/ml) ottenuti con Duopa®, come mostrato nella Figura 8. La concentrazione plasmatica di levodopa aumentava nel tempo e rimaneva vicina allo stato stazionario a circa 10 ore dalla dose. La concentrazione plasmatica di levodopa stazionaria è stata raggiunta a ~5,5 µg/mL. L'esposizione del restante L-dopa 4'-monofosfato era ~10% dell'esposizione a levodopa. La concentrazione plasmatica di carbidopa ha raggiunto lo stato stazionario a ~3 ore dopo la dose con una concentrazione allo stato stazionario di ~0,2 µg/ml. L'esposizione del rimanente carbidopa 4'-monofosfato era ~22% dell'esposizione a carbidopa. Le dosi erano ben tollerate nei mini-maiali e non è stata rilevata alcuna idrazina nei campioni di plasma mini-maiale. La figura 12 fornisce un profilo di concentrazione nel tempo per i livelli di carbidopa e carbidopa 4'-monofosfato nel sangue dopo la somministrazione della combinazione di profarmaci 4'-monofosfati con un rapporto 15:1.

Esempio 21: Studi farmacocinetici di L-Dopa 4'-monofosfato e carbidopa 4'-monofosfato nei cani

In questo studio, il cane ha ricevuto un'infusione sottocutanea di 24 ore di una combinazione di L-dopa (LD) 4'-monofosfato e carbidopa (CD) 4'-monofosfato insieme in una soluzione acquosa ad un rapporto di dose di 4:1. La Tabella 21-A riportata di seguito riporta la concentrazione misurata allo stato stazionario di levodopa (L-dopa) a varie quantità di L-dopa 4'-monofosfato e carbidopa 4'-monofosfato in un rapporto 4:1. Non c'era mortalità e tutti i cani sono sopravvissuti fino alla fine dello studio. I profarmaci di (LD) 4'-monofosfato e carbidopa (CD) 4'-monofosfato erano ben tollerati. I segni clinici correlati all'elemento di prova a 400/100 mg/kg erano costituiti da emesi in entrambi i cani, che si verificava precocemente durante l'intervallo di somministrazione. I risultati della patologia clinica nei profarmaci di Levodopa e Carbidopa 4'-monofosfato consistevano in un lieve incremento della conta dei neutrofili e dei monociti a 400/100 mg/kg; trigliceridi

lievemente diminuiti per gli animali somministrati $\geq 200/50$ mg/kg; lievemente aumentata la bilirubina per animali somministrati con $\geq 200/50$ mg/kg; aumento della densità relativa delle urine a tutte le dosi; aumento minimo del rapporto di fosforo su creatinina nelle urine e escrezione frazionaria di fosforo a 400/100 mg/kg. Conclusioni: la somministrazione di L-dopa (LD) 4'-monofosfato e carbidopa (CD) 4'-monofosfato a dosi fino a 400/100 mg/kg non dava risultati avversi. Ciò risultava in una concentrazione di levodopa di 18,3 $\mu\text{g/mL}$ e una concentrazione di carbidopa di 2,88 $\mu\text{g/mL}$.

Tabella 21-A: Livelli di concentrazione allo stato stazionario di L-Dopa

Dose di Profarmaco LD-4'-monofosfato/CD-4'-monofosfato (mg/kg)	L-Dopa C _{ss} ($\mu\text{g/mL}$)	Carbidopa C _{ss} ($\mu\text{g/mL}$)
100/25	2,13	0,673
200/50	5,08	1,47
400/100	18,3	2,88

Esempio 22: carico di fosforo

Quando ai ratti veniva somministrata la composizione di profarmaco di L-dopa difosfato/carbidopa difosfato (*cioè*, composizione di difosfato), vi era un aumento del fosfato sierico a dosi $\geq 300/75$ mg/kg/giorno. Questo aumento del fosfato sierico non si verificava nei ratti trattati con L-dopa 4'-monofosfato/carbidopa 4'-monofosfato (*cioè*, composizione di monofosfato) a dosi fino a 750/187,5 mg/kg/giorno.

Esempio 23: sicurezza e tollerabilità

Sono stati studiati l'irritazione locale e il dolore nel sito di iniezione.

TOLLERABILITÀ LOCALE:

Il dolore all'iniezione è stata valutata in conigli usando iniezione di bolo di LD/CD fosfato endovenosa, paravenosa e sottocutanea a concentrazioni per 200/50 mg/ml. Immediatamente dopo l'iniezione e nel corso di 24 ore di osservazione non vi era alcuna indicazione di dolore al sito di iniezione o irritazione locale dei tessuti. Non sono stati riscontrati segni clinici avversi o risultati microscopici indicativi di intolleranza locale nei ratti a

cui è stata somministrata una singola dose in bolo di SC o LD difosfato a concentrazioni fino a 125 mg/ml o in mini-maiali trattati per infusione con LD/DC difosfato per via sottocutanea per 24 ore a 200/50 mg/mL.

Negli studi di infusione di 7 giorni di SC nei ratti non è stata riportata alcuna indicazione di irritazione o intollerabilità al sito di infusione né per LD/CD difosfati né per LD/CD monofosfati quando infusi a 41/10 e 75/18,75 mg/ml, per 18 o 24 ore al giorno, rispettivamente. Quando monofosfato di LD/CD (200/50 mg/ml) è stato somministrato per via sottocutanea ai cani per 24 ore, non si manifestava alcuna irritazione apparente nel sito di iniezione. I dati cumulativi supportano un basso rischio di dolore per iniezione o irritazione locale dei tessuti, se infusi nello stesso sito per 24 ore.

TOSSICITÀ SU RODITORI:

Uno studio di tossicità per infusione endovenosa a 7 giorni è stato condotto con profarmaci di L-dopa e carbidopa difosfato insieme in una soluzione acquosa. Ratti Sprague-Dawley (n = 5/sexo/gruppo) sono stati somministrati con dosi di 80/20, 240/60 o 720/180 mg/kg per 18 ore al giorno per 7 giorni consecutivi. Sebbene i ratti nel gruppo 720/180 mg/kg presentassero un aumento del fosforo sierico, oltre a perdita di peso corporeo e riduzione del consumo di cibo, non sono stati osservati segni clinici, patologia clinica o risultati di istopatologia avversi. La dose di L-Dopa difosfato e carbidopa difosfato a 720/180 mg/kg portava a una concentrazione plasmatica di levodopa di 15,2 µg/mL.

È stato inoltre condotto uno studio di tossicità per infusione SC di 7 giorni con profarmaci di L-Dopa e carbidopa difosfato insieme in una soluzione acquosa. Ratti Sprague-Dawley (n = 5/sexo/gruppo) sono stati somministrati con dosi di 100/25, 300/75 o 750/187,5 mg/kg per 18 ore al giorno per 7 giorni consecutivi. Sebbene i ratti maschi nel gruppo 300/75 e ratti maschi e femmine nel gruppo 750/187,5 mg/kg presentassero un aumento del fosforo sierico, ad eccezione della perdita di peso corporeo e della riduzione dell'assunzione di cibo, non vi erano segni clinici, patologia clinica o risultati di istopatologia avversi osservati. La dose di 750/187,5 mg/kg risultava in una concentrazione plasmatica di levodopa di 19,6 µg/mL.

È stato inoltre condotto uno studio di tossicità per infusione SC di 7 giorni con L-Dopa e carbidopa monofosfato misto insieme in una soluzione acquosa. Ratti maschi Sprague-Dawley (n = 4 o 5/gruppo) sono stati

somministrati con dosi di 100/25, 300/75 o 750/187,5 mg/kg per 24 ore al giorno per 7 giorni consecutivi. Ratti nel gruppo di 750/187,5 mg/kg presentavano segni clinici che includevano comportamento aggressivo e aumento dell'attività. I risultati erano sufficientemente pronunciati da influenzare il posizionamento e la pervietà del catetere SC e perché alcuni animali venissero rimossi dallo studio prima di completare il programma a dose piena. I pesi corporei medi alla fine dello studio nei gruppi 300/75 mg/kg sono diminuiti del 18% rispetto all'inizio della somministrazione il giorno 1. Non sono stati osservati effetti significativi sul siero o sul fosfato urinario e non sono stati osservati effetti avversi clinici patologia o risultati di istopatologia. La concentrazione plasmatica di levodopa era di 9,4 µg/ml nel gruppo 300/75 mg/kg.

Esempio 24: Previsione umana di esposizioni allo stato stazionario di L-dopa e L-dopa 4'-monofosfato, carbidopa e carbidopa 4'-monofosfato come pure del carico giornaliero di fosforo.

I fattori chiave per la previsione umana includono:

- 1) farmacocinetica umana lineare;
- 2) i rapporti di bioconversione dei profarmaci nell'uomo sono stimati ai rapporti medi di bioconversione osservati negli animali preclinici (0,9 per L-dopa 4'-monofosfato e 0,7 per Carbidopa 4'-monofosfato);
- 3) alta biodisponibilità (F) di profarmaci monofosfati dopo somministrazione sottocutanea (SC) (0,75 per L-dopa 4'-monofosfato e 0,65 per Carbidopa 4'-monofosfato);
- 4) Il rilascio di fosfato dal profarmaco è completo dopo il dosaggio di SC. I parametri PK proiettati per profarmaco monofosfato e farmaci attivi sono riportati nella Tabella 24-A.

Tabella 24-A. Parametri PK umani proiettati per profarmaci monofosfati e farmaci attivi

	CLp (1/hr)		SC F		Rapporto bioconversione		
	Valore	Interv.	Valore	Interv.	Da-a	Valore	Interv.
L-dopa 4'-monofosfato	100	2 volte	0,75	0,7-1	L-dopa 4'-monofosfato a levodopa	0,9	0,8-1
levodopa	24	2 volte					

Carbidopa 4'- monofosfato	141	2 volte	0,65	0,5-0,9	Carbidopa 4'-monofosfato a carbidopa	0,7	0,5-1
carbidopa	18	2 volte					

CLp, eliminazione plasmatica; SC: sottocutaneo; F: biodisponibilità

Usando i valori stimati puntuali, una simulazione di 150/38 mg/h (L-dopa 4'-monofosfato / Carbidopa 4'-monofosfato) di infusione SC continua fornisce una concentrazione allo stato stazionario (C_{ss}) di levodopa a 3000 ng/ml, con carico del fosforo di 427 mg/giorno come mostrato Tabella 24-B.

Tabella 24-B. Stima puntuale di parametri PK di L-dopa 4'-monofosfato, levodopa, carbidopa 4'-monofosfato e carbidopa

CLp	Rapp. Dose		C _{ss}	C _{ss}	C _{ss}	C _{ss}
levodopa	L-dopa 4' mono-fosfato/ carbidopa 4' mono-fosfato	Carico di fosforo	Levodopa	L-dopa 4'- mono-fosfato	Carbidopa	Carbidopa 4'- mono-fosfato
(L/h)	(mg/giorno)	(mg/giorno)	(ng/ml)	(ng/ml)	(ng/ml)	(ng/ml)
24	3600/912	427	3000	1200	722	186

La solubilità in acqua di L-dopa 4'-monofosfato può raggiungere anche >300 mg/ml. Una fiala da 20 ml di soluzione di dosaggio al giorno potrebbe erogare >6000 mg al giorno di L-dopa 4'-monofosfato, che potrebbe fornire il C_{ss} di levodopa di >5 ug/ml assumendo una farmacocinetica lineare umana.

Esempio 25: Preparazione di carbidopa-4'-monofosfato triidrato cristallino

95 mg di campione di carbidopa-4'-monofosfato amorfo sono stati pesati in una fiala da 8 ml e sciolti con 200 µl di acqua. 500 µl di alcol isopropilico sono stati aggiunti dopo che tutto il solido è stato sciolto. La soluzione è diventata torbida dopo l'aggiunta di isopropanolo. La sospensione torbida è stata agitata usando una barra di agitazione magnetica a temperatura ambiente per 15 minuti. Quindi sono stati aggiunti 200 µl di IPA. La sospensione fu agitata per un'ora e poi filtrata. Il pannello bagnato è stato lavato con 1 ml di IPA. Il solido è stato essiccato all'aria durante la notte e poi analizzato mediante diffrazione di raggi X da polvere (PXRD) il giorno successivo. Il modello PXRD per carbidopa-4'-monofosfato cristallino triidrato è mostrato in Figura 17.

Esempio 26a: Preparazione di carbidopa-4'-monofosfato diidrato cristallino

420 mg di carbidopa-4'-monofosfato triidrato sono stati pesati in una fiala da 20 ml. 8,4 mL di n-butanolo sono stati aggiunti alla fiala e il contenuto è stato agitato per una notte a 30°C con una barra di agitazione magnetica. Un campione di pannello umido è stato isolato e analizzato da PXRD. Il modello PXRD per carbidopa-4'-monofosfato diidrato cristallino è mostrato in Figura 18.

Esempio 26b: Preparazione di carbidopa-4'-monofosfato diidrato cristallino

103 mg di carbidopa-4'-monofosfato amorfo sono stati pesati in una fiala da 4 ml. 200 µl di acqua sono stati aggiunti. Dopo che tutti i solidi sono stati disciolti, sono stati aggiunti 500 µl di alcol isopropilico e la soluzione è stata agitata a temperatura ambiente usando una barra di agitazione magnetica. 30 minuti dopo sono stati osservati dei solidi nella fiala. A quel punto sono stati aggiunti 200 µl di IPA e la sospensione è stata agitata per altri 30 minuti. I solidi sono stati poi isolati ed è stato analizzato un modello PXRD del pannello umido. Il modello PXRD del pannello umido era coerente con il modello PXRD mostrato in Figura 18.

Esempio 27: preparazione di carbidopa-4'-monofosfato deidrato cristallino

Circa 10 mg di carbidopa-4'-monofosfato triidrato sono stati caricati su una vaschetta di alluminio tarata del DVS Advantage (Surface Measurement Systems Ltd, Alperton, Regno Unito). Il campione è stato sottoposto alle seguenti condizioni di umidità a 25°C: 30-0-90-0-30% di umidità relativa (UR) in intervalli di UR al 10%. Per ogni passaggio, il criterio dm/dt (variazione di massa rispetto alla variazione nel tempo) era di 0,001% su 5 minuti e un tempo minimo dm/dt di 30 minuti e un massimo di dm/dt di 120 minuti. La portata di azoto durante l'analisi era di 200 cc/min. Il campione post-DVS è stato mantenuto al 30% UR prima dell'analisi PXRD. Il modello PXRD per carbidopa-4'-monofosfato cristallino disidratato è mostrato in Figura 19.

Esempio 28: Preparazione di L-Dopa-3'-monofosfato cristallino

L-dopa-3'-monofosfato cristallino è stato preparato secondo l'esempio 1 (passaggi 1, 2, 3, 4b, 5b) sopra descritti. Il modello PXRD per L-dopa-3'-monofosfato cristallino è mostrato in Figura 15.

Esempio 29: Preparazione di L-Dopa-4'-monofosfato cristallino anidro (i)

L-dopa-4'-monofosfato cristallino (i) è stato preparato secondo l'esempio 5 descritto sopra. Il modello PXRD per L-dopa-4'-monofosfato anidro cristallino (i) è mostrato in Figura 13.

Esempio 30: Preparazione di L-Dopa-4'-monofosfato anidro cristallino (ii)

204 mg di L-dopa-4'-monofosfato anidro (i) sono stati pesati in una fiala da 4 mL. Sono stati aggiunti 1 mL di dimetilsolfossido e 1 mL di acqua. La sospensione risultante è stata agitata a 24°C. Il solido è stato poi filtrato, essiccato all'aria e analizzato con PXRD. Il modello PXRD per L-dopa-4'-monofosfato anidro cristallino (ii) è mostrato in Figura 14.

Esempio 31: Preparazione di Carbidopa-3'-monofosfato cristallino (i)

100 mg di carbidopa-3'-monofosfato amorfo sono stati pesati in una fiala da 4 ml. 300 µl di acqua sono stati aggiunti. Una volta che il solido è stato sciolto, sono stati aggiunti 600 µl di isopropanolo. La risultante soluzione limpida è stata agitata con una barra di agitazione magnetica a temperatura ambiente per una notte fino a quando i solidi precipitavano dalla soluzione. 300 µl di isopropanolo sono stati aggiunti e la sospensione è stata agitata per 15 minuti. La sospensione è stata poi filtrata e il solido risultante è stato essiccato in un forno sotto vuoto a temperatura ambiente. Il solido essiccato è stato analizzato da PXRD. Il modello PXRD per carbidopa-3'-monofosfato cristallino (i) è mostrato in Figura 20.

Esempio 32: Preparazione di Carbidopa-3'-monofosfato cristallino (ii)

25 mg di carbidopa-3'-monofosfato (i) sono stati pesati in una fiala da 2 ml. 100 ml di acqua sono stati aggiunti per sciogliere il solido. La fiala è stata collocata in uno strumento Crystal 16 (Avantium Technologies, Amsterdam, Paesi Bassi) e sottoposta al seguente ciclo di riscaldamento/raffreddamento mentre si agitava con una barra di agitazione magnetica: rampa da 10°C/h a 50°C, tenere per 4 ore, rampa a 20°C/ora a -15°C, tenere per 4 ore, rampa a 10°C/h a 50°C, tenere per 4 ore, rampa a -15°C a 10°C/h, tenere per 4 ore, rampa a 50°C a 10°C/h, attesa per 4 ore, rampa a -15°C a 5°C/h, attesa per 4 ore, rampa a 25°C a 10°C/h e mantenimento fino all'analisi PXRD. Il solido è stato poi filtrato e il pannello umido è stato analizzato con PXRD. Il modello PXRD per carbidopa-3'-monofosfato cristallino (ii) è mostrato in Figura 21.

Esempio 33: Preparazione di sale di sodio di carbidopa-3',4'-difosfato cristallino

46 mg di carbidopa 3',4'-difosfato amorfo e 5,6 mg di pastiglie di idrossido di sodio sono stati sciolti in 500 µL di dimetilsolfossido e 200 µl di acqua. Sono stati aggiunti 400 mg di IPA. La soluzione è stata poi riscaldata a

35°C e poi lasciata raffreddare a temperatura ambiente. La soluzione è stata agitata con un agitatore magnetico fino alla precipitazione di aghi. Il solido è stato poi filtrato e analizzato per PXRD. Il modello PXRD per il sale di carbidopa-3',4'-difosfato cristallino è mostrato in Figura 22.

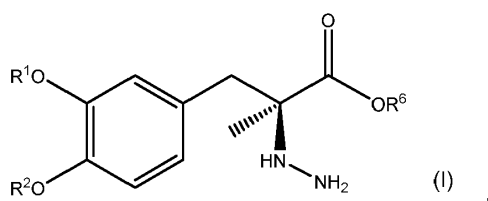
Esempio 34: Preparazione di L-Dopa-3',4'-difosfato cristallino

62,1 mg di L-dopa 3',4'-difosfato amorfo sono stati pesati in una fiala da 2 ml. 200 µl di acqua sono stati aggiunti per sciogliere il solido. La fiala è stata collocata in uno strumento Crystal 16 (Avantium Technologies, Amsterdam, Paesi Bassi) e sottoposta al seguente ciclo di riscaldamento/raffreddamento mentre si agita con una barra di agitazione magnetica: rampa a 10°C/ha 50°C, tenere per 4 ore, rampa a 20°C/ora a -15°C, tenere per 4 ore, rampa a 10°C/h a 50°C, tenere per 4 ore, rampa a -15°C a 10°C/h, tenere per 4 ore, rampa a 50°C a 10°C/h, attesa per 4 ore, rampa a -15°C a 5°C/h, attesa per 4 ore, rampa a 25°C a 10°C/h e mantenimento fino all'analisi PXRD. Il solido è stato poi filtrato e il pannello umido è stato analizzato con PXRD. Il modello PXRD per cristallino L-dopa-3',4'-difosfato triidrato è mostrato in Figura 16.

In alternativa, etil acetato, isopropanolo, etilacetato saturo d'acqua, metil etil chetone, acetone, tetraidrofurano, toluene, 2-metil THF, diclorometano, terz-tributilamina, isobutilacetato, 1,4-diossano possono anche essere usati come solventi per cristallizzare L-dopa-3',4'-difosfato triidrato. Possono essere usate anche le seguenti miscele di solventi in rapporto 1:1 in volume: acetone/acqua, isopropil acetato/eptano.

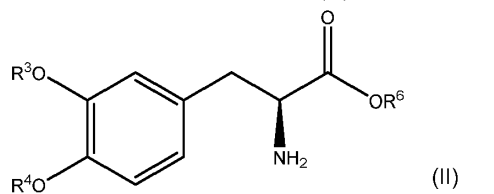
X. Altre realizzazioni

Realizzazione 1. Una combinazione farmaceutica comprendente un primo composto corrispondente alla struttura di Formula (I):



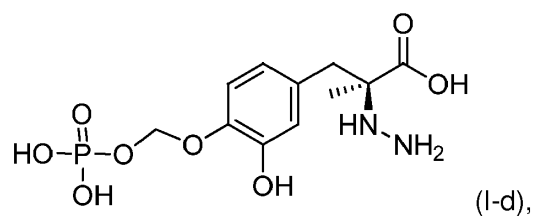
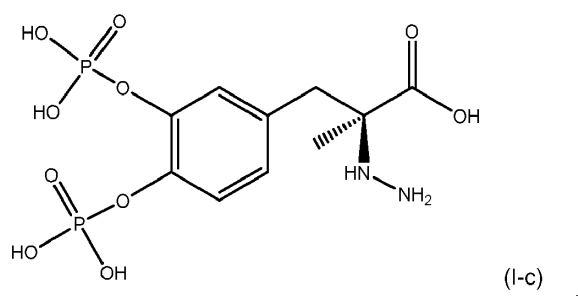
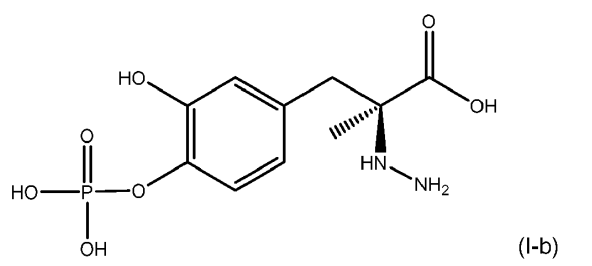
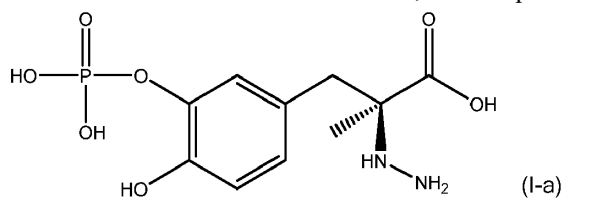
o un suo sale accettabile farmaceuticamente, in cui **R¹** e **R²** sono scelti ognuno indipendentemente dal gruppo costituito da idrogeno, -P(O)(OH)₂, e -**R⁵**-O-P(O)(OH)₂; **R⁵** è un C₁-C₄-alchile; **R⁶** è idrogeno o un C₁-C₄-alchile; e a condizione che almeno uno di **R¹** e **R²** è -P(O)(OH)₂ o -**R⁵**-O-P(O)(OH)₂; e

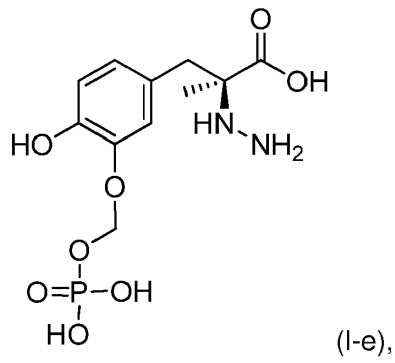
un secondo composto corrispondente alla struttura di Formula (II):



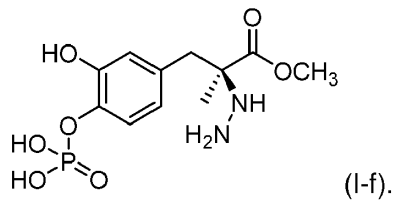
o un suo sale accettabile farmaceuticamente, in cui R^3 e R^4 sono scelti ognuno indipendentemente dal gruppo costituito da idrogeno, $-P(O)(OH)_2$, e $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; R^5 è un C_1 - C_4 -alchile; R^6 è idrogeno o un C_1 - C_4 -alchile; e a condizione che almeno uno di R^3 e R^4 è $-P(O)(OH)_2$ o $-R^5-O-P(O)(OH)_2$.

Realizzazione 2. La combinazione farmaceutica di Realizzazione 1, in cui il primo composto è

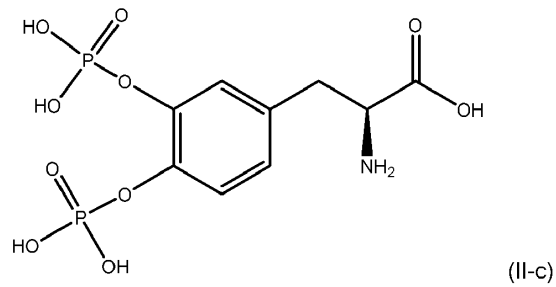
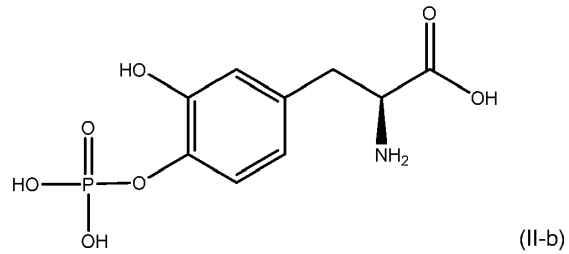
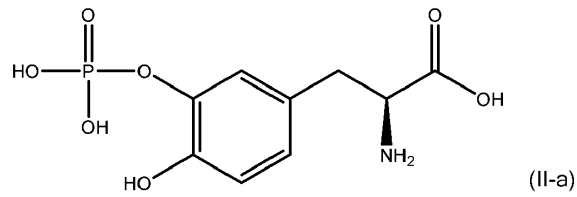


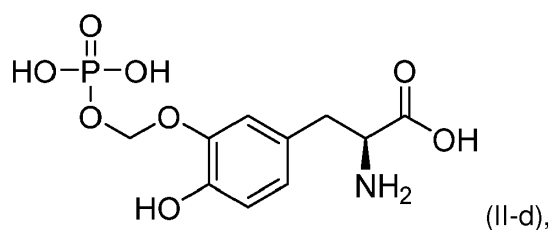


o

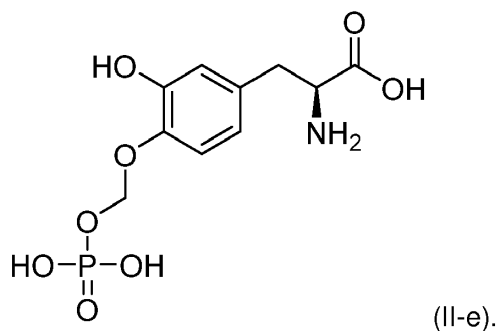


Realizzazione 3. La combinazione farmaceutica di Realizzazione 1 o 2, in cui il secondo composto è





o



Realizzazione 4. La combinazione farmaceutica di una qualsiasi delle precedenti realizzazioni in cui il primo composto o suo sale accettabile farmaceuticamente, e il secondo composto o suo sale accettabile farmaceuticamente sono presenti in composizioni farmaceutiche separate o sono entrambi presenti nella stessa composizione farmaceutica.

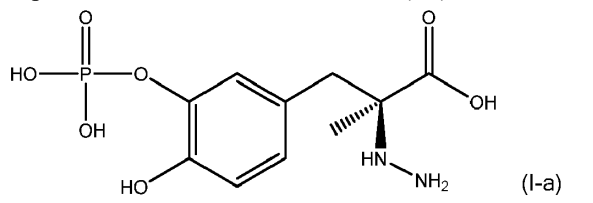
Realizzazione 5. La combinazione farmaceutica di una qualsiasi delle precedenti realizzazioni, in cui un rapporto in peso del primo composto o suo sale accettabile farmaceuticamente sul secondo composto o suo sale accettabile farmaceuticamente è da circa 1:1 a circa 1:50, preferibilmente da circa 1:2 a circa 1:15, preferibilmente da circa 1:4 a circa 1:10, e più preferibilmente circa 1:4.

Realizzazione 6. La combinazione farmaceutica di una qualsiasi delle precedenti realizzazioni, in cui il primo composto o suo sale accettabile farmaceuticamente ha una solubilità di almeno circa 200 mg/ml in soluzione acquosa a circa pH neutro, e il secondo composto o suo sale accettabile farmaceuticamente ha una solubilità di almeno circa 400 mg/ml in soluzione acquosa a circa pH neutro.

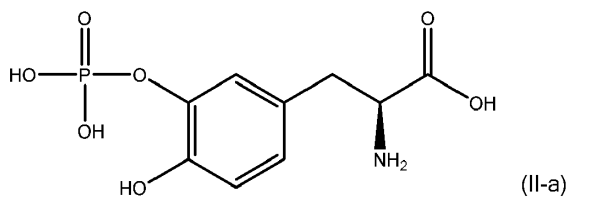
Realizzazione 7. La combinazione farmaceutica di una qualsiasi delle precedenti realizzazioni, in cui la combinazione è una combinazione acquosa adatta per somministrazione intra-gastrica, sottocutanea, intramuscolare, intra-digiuno, orale, intranasale o endovenosa.

Realizzazione 8. La combinazione farmaceutica di una qualsiasi delle precedenti realizzazioni, in cui la combinazione è una combinazione acquosa adatta per somministrazione sottocutanea.

Realizzazione 9. La combinazione farmaceutica di una qualsiasi delle precedenti realizzazioni, in cui il primo composto è un composto corrispondente alla struttura di Formula (I-a):

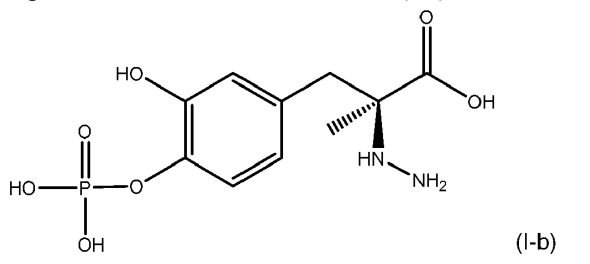


o un suo sale accettabile farmaceuticamente; e il secondo composto è un composto corrispondente alla struttura di Formula (II-a):

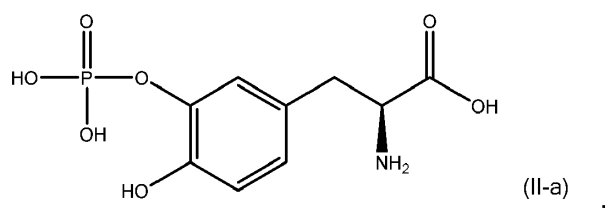


o un suo sale accettabile farmaceuticamente.

Realizzazione 10. La combinazione farmaceutica di una qualsiasi delle precedenti realizzazioni, in cui il primo composto è un composto corrispondente alla struttura di Formula (I-b):

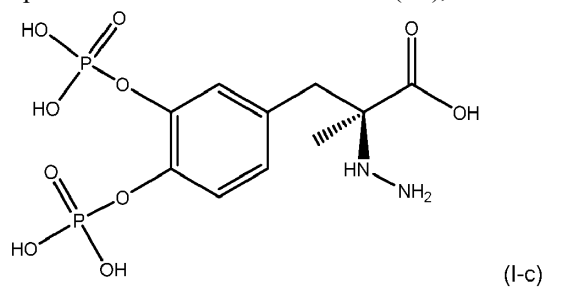


o un suo sale accettabile farmaceuticamente; e il secondo composto è un composto corrispondente alla struttura di Formula (II-a):

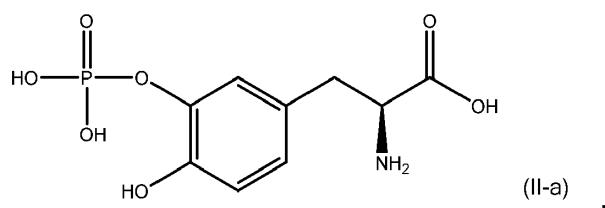


o un suo sale accettabile farmaceuticamente.

Realizzazione 11. La combinazione farmaceutica di una qualsiasi delle precedenti realizzazioni, in cui il primo composto è un composto corrispondente alla struttura di Formula (I-c),

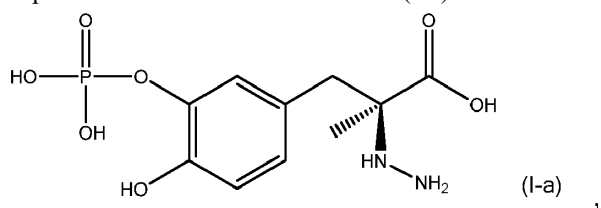


o un suo sale accettabile farmaceuticamente; e il secondo composto è un composto corrispondente alla struttura di Formula (II-a):

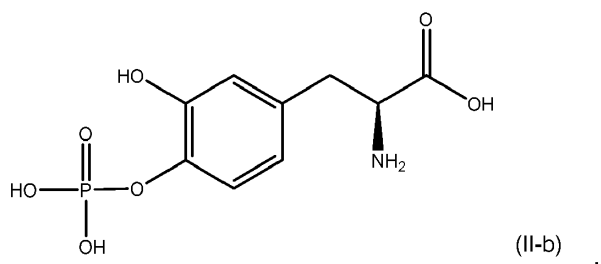


o un suo sale accettabile farmaceuticamente.

Realizzazione 12. La combinazione farmaceutica di una qualsiasi delle precedenti realizzazioni, in cui il primo composto è un composto corrispondente alla struttura di Formula (I-a):

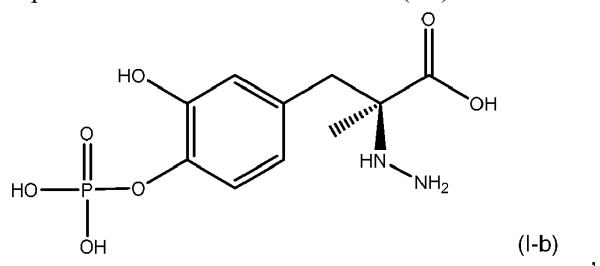


o un suo sale accettabile farmaceuticamente; e il secondo composto è un composto corrispondente alla struttura di Formula (II-b):

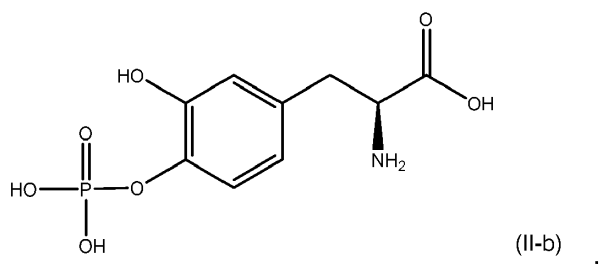


o un suo sale accettabile farmaceuticamente.

Realizzazione 13. La combinazione farmaceutica di una qualsiasi delle precedenti realizzazioni, in cui il primo composto è un composto corrispondente alla struttura di Formula (I-b):

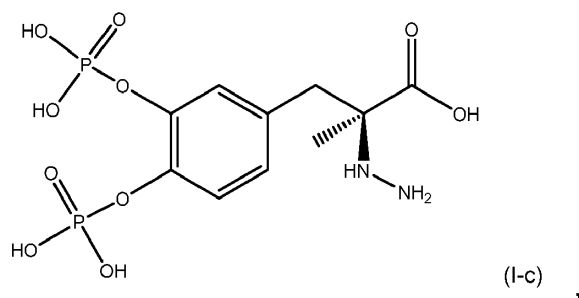


o un suo sale accettabile farmaceuticamente; e il secondo composto è un composto corrispondente alla struttura di Formula (II-b):

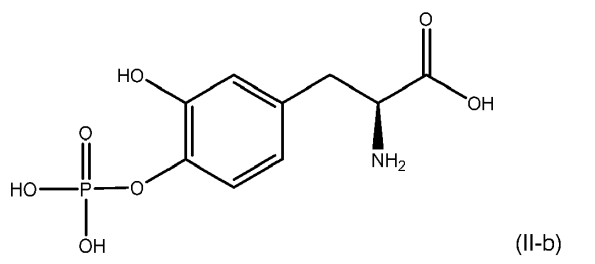


o un suo sale accettabile farmaceuticamente.

Realizzazione 14. La combinazione farmaceutica di una qualsiasi delle precedenti realizzazioni, in cui il primo composto è un composto corrispondente alla struttura di Formula (I-c):

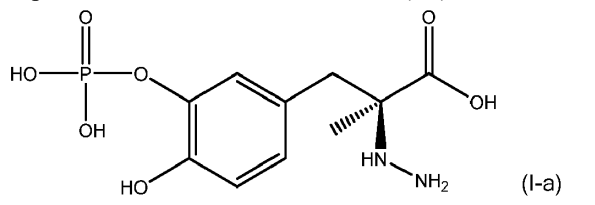


o un suo sale accettabile farmaceuticamente; e il secondo composto è un composto corrispondente alla struttura di Formula (II-b):

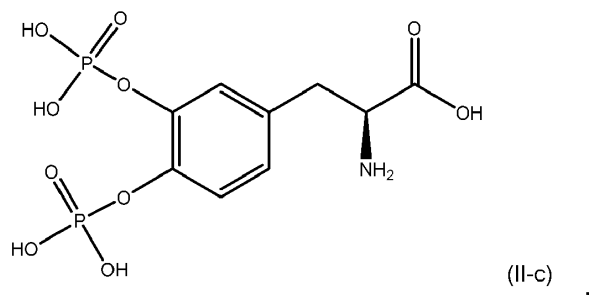


o un suo sale accettabile farmaceuticamente.

Realizzazione 15. La combinazione farmaceutica di una qualsiasi delle precedenti realizzazioni, in cui il primo composto è un composto corrispondente alla struttura di Formula (I-a):

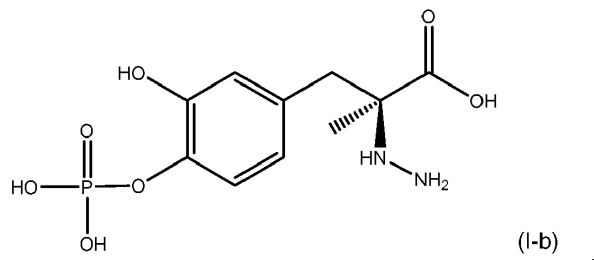


o un suo sale accettabile farmaceuticamente; e il secondo composto è un composto corrispondente alla struttura di Formula (II-c):

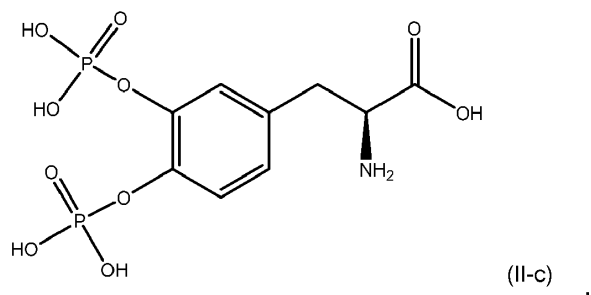


o un suo sale accettabile farmaceuticamente.

Realizzazione 16. La combinazione farmaceutica di una qualsiasi delle precedenti realizzazioni, in cui il primo composto è un composto corrispondente alla struttura di Formula (I-b):

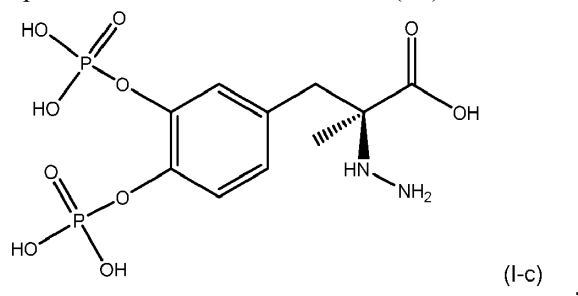


o un suo sale accettabile farmaceuticamente; e il secondo composto è un composto corrispondente alla struttura di Formula (II-c):

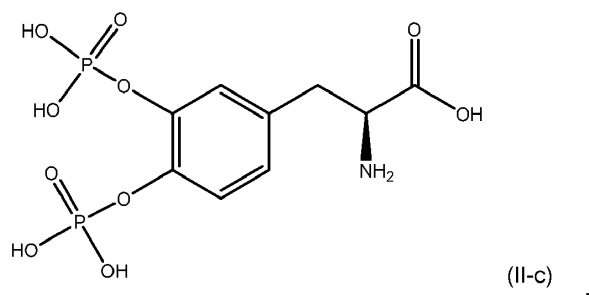


o un suo sale accettabile farmaceuticamente.

Realizzazione 17. La combinazione farmaceutica di una qualsiasi delle precedenti realizzazioni, in cui il primo composto è un composto corrispondente alla struttura di Formula (I-c):



o un suo sale accettabile farmaceuticamente; e il secondo composto è un composto corrispondente alla struttura di Formula (II-c):



o un suo sale accettabile farmaceuticamente.

Realizzazione 18. Un metodo per trattare malattia di Parkinson in un soggetto che ne ha bisogno e/o un metodo per fornire terapia di soccorso in un soggetto avente malattia di Parkinson, il metodo comprendente il somministrare al soggetto una quantità terapeuticamente efficace della combinazione farmaceutica secondo una qualsiasi delle precedenti realizzazioni.

Realizzazione 19. Il metodo della realizzazione 18, in cui il primo composto e il secondo composto vengono somministrati in composizioni farmaceutiche separate al soggetto, o il primo composto e il secondo composto vengono somministrati al soggetto nella stessa composizione farmaceutica comprendente il primo composto e il secondo composto.

Realizzazione 20. Il metodo della realizzazione 18 o 19, in cui il metodo comprende somministrazione intragastrica, sottocutanea, intra-digiuno, orale, intranasale, intramuscolare o endovenosa del primo composto e del secondo composto.

Realizzazione 21. Il metodo di una qualsiasi delle realizzazioni 18-20, in cui il metodo comprende somministrazione sottocutanea del primo composto e del secondo composto.

Realizzazione 22. Il metodo di una qualsiasi delle realizzazioni 18-21, in cui il metodo comprende somministrazione sostanzialmente continua del primo composto e del secondo composto lungo un periodo di almeno circa 12 ore.

Realizzazione 23. Il metodo di una qualsiasi delle realizzazioni 18-22, in cui il rapporto in peso del primo composto somministrato sul secondo composto somministrato è da circa 1:1 a circa 1:50.

Realizzazione 24. Il metodo di una qualsiasi delle realizzazioni 18-23, in cui il rapporto in peso del primo

composto somministrato sul secondo composto somministrato è da circa 1:2 a circa 1:15.

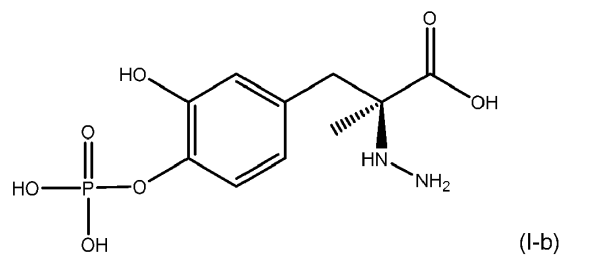
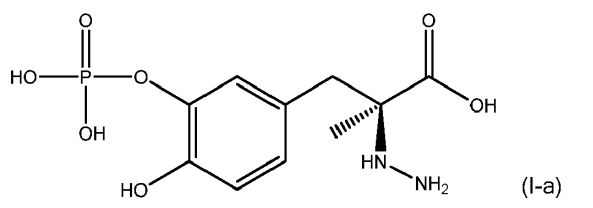
Realizzazione 25. Il metodo di una qualsiasi delle realizzazioni 18-24, in cui il rapporto in peso del primo composto somministrato sul secondo composto somministrato è da circa 1:4 a circa 1:10.

Realizzazione 26. Il metodo di una qualsiasi delle realizzazioni 18-25, in cui il rapporto in peso del primo composto somministrato sul secondo composto somministrato è circa 1:4.

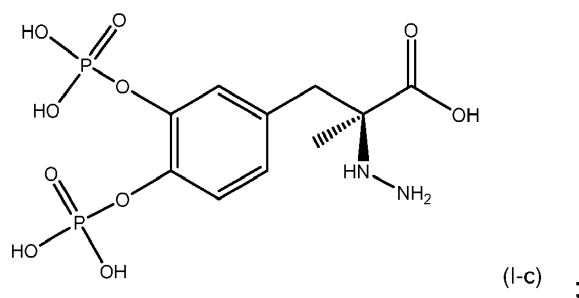
Realizzazione 27. Il metodo di una qualsiasi delle realizzazioni 18-26, in cui il rapporto in peso del primo composto somministrato sul secondo composto somministrato è circa 1:7,5.

Realizzazione 28. Il metodo di una qualsiasi delle realizzazioni 18-27, in cui il rapporto in peso del primo composto somministrato sul secondo composto somministrato è circa 1:10.

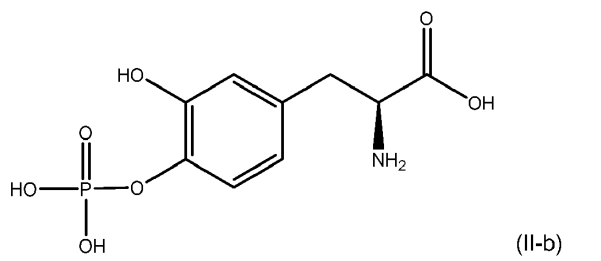
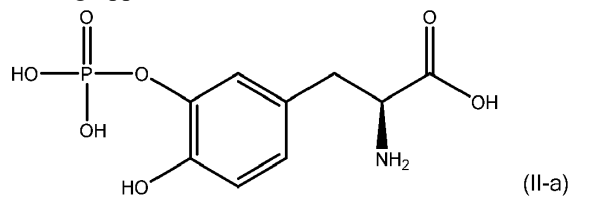
Realizzazione 29. Il metodo di una qualsiasi delle realizzazioni 18-28, in cui il primo composto è scelto dal gruppo costituito da



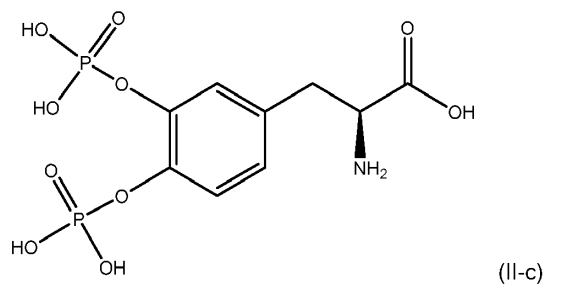
e



e il secondo composto è scelto dal gruppo costituito da



e



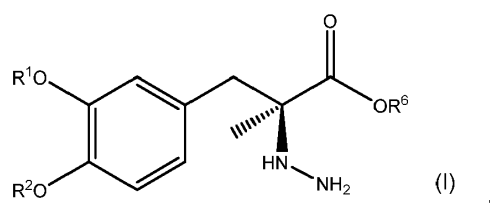
Realizzazione 30. Il metodo di una qualsiasi delle realizzazioni 18-29 comprendente inoltre il somministrare un altro agente anti-Parkinson al soggetto.

Realizzazione 31. Il metodo di una qualsiasi delle realizzazioni 18-30, in cui la combinazione farmaceutica è una combinazione acquosa.

Realizzazione 32. Il metodo della realizzazione 31, in cui la combinazione farmaceutica acquosa viene somministrata per via intragastrica, sottocutanea, intramuscolare, intranasale, intra-digiuno, orale o endovenosa.

Realizzazione 33. Il metodo delle realizzazioni 31 o 32, in cui la combinazione farmaceutica acquosa viene somministrata per somministrazione sottocutanea.

Realizzazione 34. Un composto corrispondente alla struttura di Formula (I):



o un suo sale accettabile farmaceuticamente, in cui \mathbf{R}^1 e \mathbf{R}^2 sono scelti ognuno indipendentemente dal gruppo costituito da idrogeno, $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$, e $-\mathbf{R}^5\text{-O-P}(\text{O})(\text{OH})_2$; \mathbf{R}^5 è un $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alchile; \mathbf{R}^6 è idrogeno o un $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alchile; e a condizione che almeno uno di \mathbf{R}^1 e \mathbf{R}^2 è $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ o $-\mathbf{R}^5\text{-O-P}(\text{O})(\text{OH})_2$.

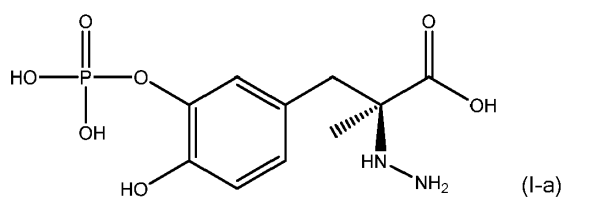
Realizzazione 35. Il composto o sale accettabile farmaceuticamente di Realizzazione 34, in cui \mathbf{R}^1 e \mathbf{R}^2 sono scelti ognuno indipendentemente dal gruppo costituito da idrogeno, $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$, e $-\mathbf{R}^5\text{-O-P}(\text{O})(\text{OH})_2$; \mathbf{R}^5 è un $\text{C}_1\text{-C}_2$ -alchile; \mathbf{R}^6 è idrogeno; e a condizione che almeno uno di \mathbf{R}^1 e \mathbf{R}^2 è $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ o $-\mathbf{R}^5\text{-O-P}(\text{O})(\text{OH})_2$.

Realizzazione 36. Il composto o sale accettabile farmaceuticamente di Realizzazione 34 o 35, in cui \mathbf{R}^1 e \mathbf{R}^2 sono ciascuno indipendentemente idrogeno o $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$; \mathbf{R}^6 è idrogeno; e uno di \mathbf{R}^1 e \mathbf{R}^2 è $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$.

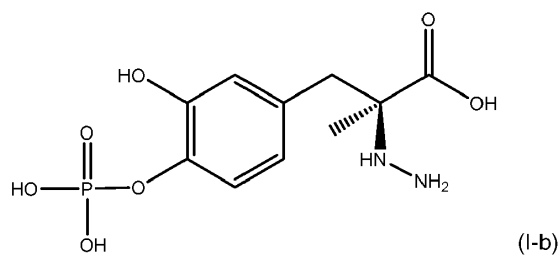
Realizzazione 37. Il composto o sale accettabile farmaceuticamente di Realizzazione 34 o 35, in cui \mathbf{R}^1 e \mathbf{R}^2 sono ciascuno indipendentemente idrogeno o $-\mathbf{R}^5\text{-O-P}(\text{O})(\text{OH})_2$; \mathbf{R}^5 è un $\text{C}_1\text{-C}_2$ -alchile; \mathbf{R}^6 è idrogeno; e a condizione che uno di \mathbf{R}^1 e \mathbf{R}^2 è $-\mathbf{R}^5\text{-O-P}(\text{O})(\text{OH})_2$.

Realizzazione 38. Il composto o sale accettabile farmaceuticamente di Realizzazione 34, in cui \mathbf{R}^1 e \mathbf{R}^2 sono ciascuno indipendentemente idrogeno, $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ o $-\mathbf{R}^5\text{-O-P}(\text{O})(\text{OH})_2$; \mathbf{R}^5 è un $\text{C}_1\text{-C}_2$ -alchile; \mathbf{R}^6 è un $\text{C}_1\text{-C}_2$ -alchile; e a condizione che uno di \mathbf{R}^1 e \mathbf{R}^2 è $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ o $-\mathbf{R}^5\text{-O-P}(\text{O})(\text{OH})_2$.

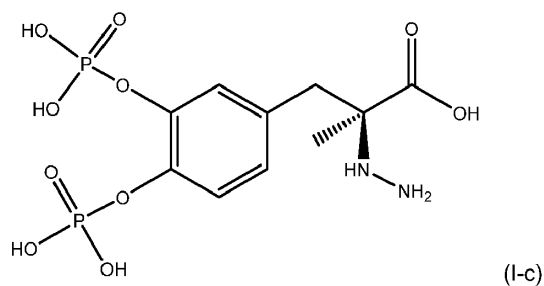
Realizzazione 39. Il composto o sale di una qualsiasi delle realizzazioni 34-36, in cui il composto corrisponde in struttura a Formula (I-a):



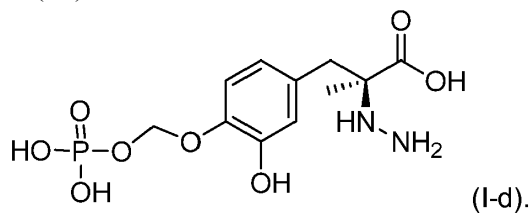
Realizzazione 40. Il composto o sale di una qualsiasi delle realizzazioni 34-36, in cui il composto corrisponde in struttura a Formula (I-b):



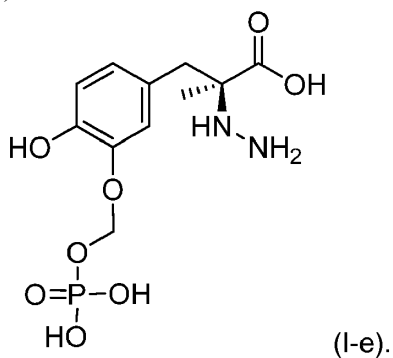
Realizzazione 41. Il composto o sale di una qualsiasi delle realizzazioni 34-36, in cui il composto corrisponde in struttura a Formula (I-c):



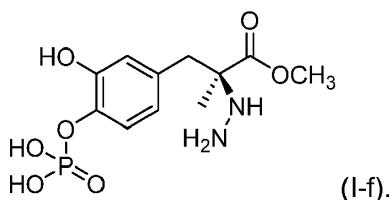
Realizzazione 42. Il composto o sale di una qualsiasi delle realizzazioni 34, 35 o 37, in cui il composto corrisponde in struttura a Formula (I-d):



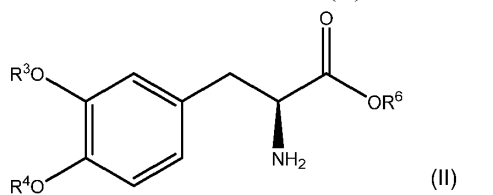
Realizzazione 43. Il composto o sale di una qualsiasi delle realizzazioni 34, 35 o 37, in cui il composto corrisponde in struttura a Formula (I-e):



Realizzazione 44. Il composto o sale di una qualsiasi delle realizzazioni 34 o 38, in cui il composto corrisponde in struttura a Formula (I-f):



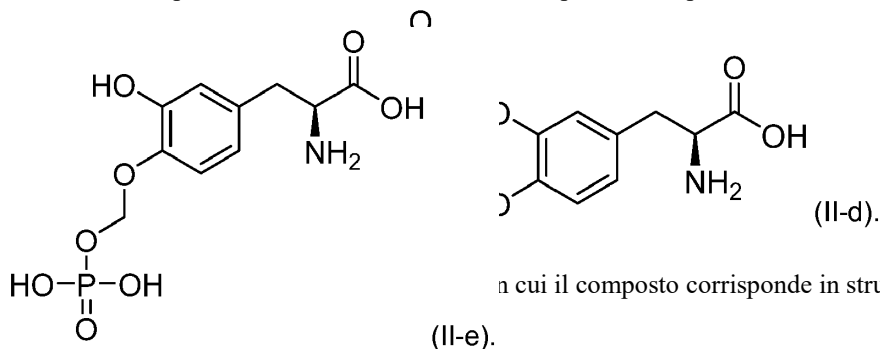
Caso 45. Un composto corrispondente alla struttura di Formula (II):



o un suo sale accettabile farmaceuticamente, in cui R^3 e R^4 sono scelti ognuno indipendentemente dal gruppo costituito da idrogeno, $-P(O)(OH)_2$, e $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; R^5 è un C_1 - C_4 -alchile; R^6 è idrogeno o un C_1 - C_4 -alchile; e a condizione che almeno uno di R^3 e R^4 è $-P(O)(OH)_2$ o $-R^5-O-P(O)(OH)_2$.

Caso 46. Il composto o sale di Caso 45, in cui R^3 e R^4 sono ciascuno indipendentemente idrogeno o $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; R^5 è un C_1 - C_2 -alchile; R^6 è idrogeno; e a condizione che uno di R^3 e R^4 è $-R^5-O-P(O)(OH)_2$.

Caso 47. Il composto o sale di 45 o 46, in cui il composto corrisponde in struttura a Formula (II-d):



Realizzazione 57. La composizione farmaceutica di una qualsiasi delle realizzazioni 37-39 e 41-44, in cui il rapporto in peso del primo composto sul secondo composto è da circa 1:1 a circa 1:50, preferibilmente da circa 1:2 a circa 1:15, ancora più preferibilmente da circa 1:4 a circa 1:10.

Realizzazione 58, La composizione farmaceutica di Realizzazione 57, in cui il rapporto in peso del primo composto sul secondo composto è circa 1:4.

Realizzazione 59, La composizione farmaceutica di Realizzazione 57, in cui il rapporto in peso del primo composto sul secondo composto è circa 1:7,5.

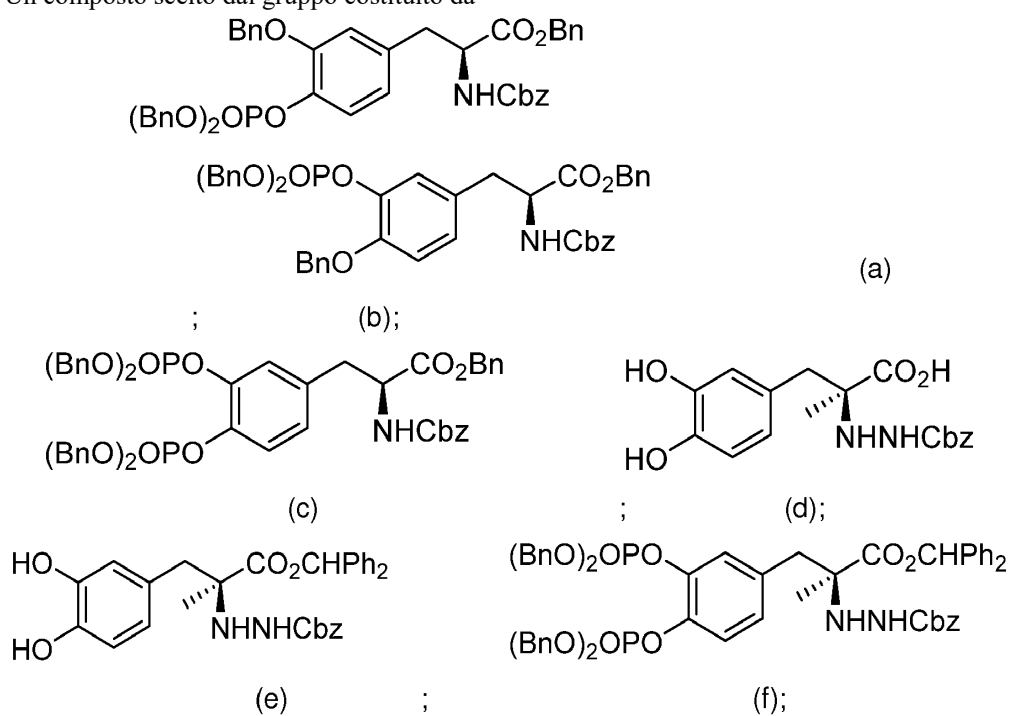
Realizzazione 60, La composizione farmaceutica di Realizzazione 57, in cui il rapporto in peso del primo composto sul secondo composto è circa 1:10.

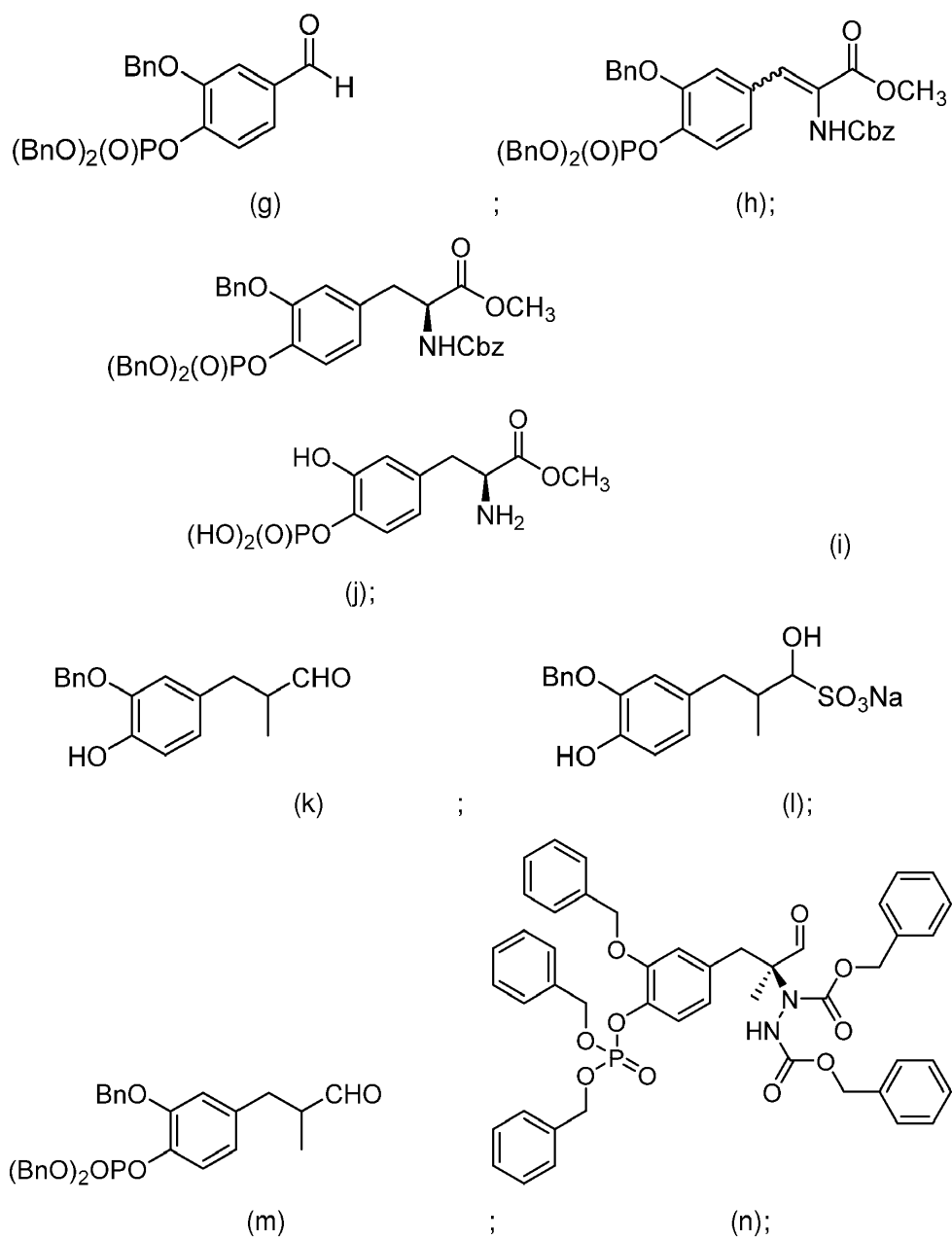
Realizzazione 61, La composizione farmaceutica di una qualsiasi delle realizzazioni 57-60, in cui la composizione comprende inoltre acqua ed è adatta per infusione.

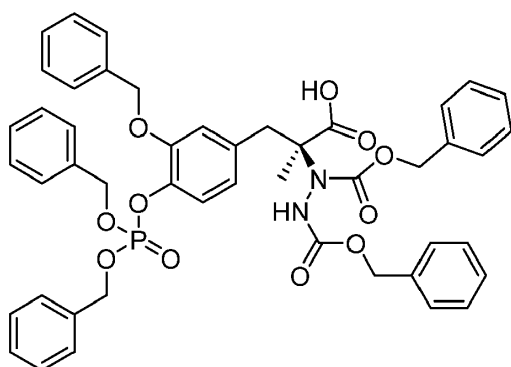
Caso 62. Un kit comprendente la combinazione farmaceutica di una qualsiasi delle realizzazioni 1-17.

Caso 63. Un kit comprendente la composizione farmaceutica di una qualsiasi delle realizzazioni 57-62.

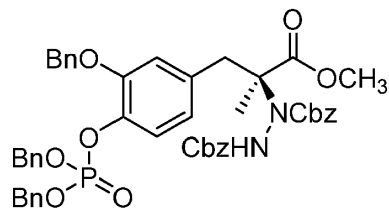
Caso 64. Un composto scelto dal gruppo costituito da



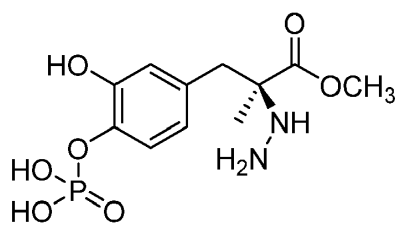




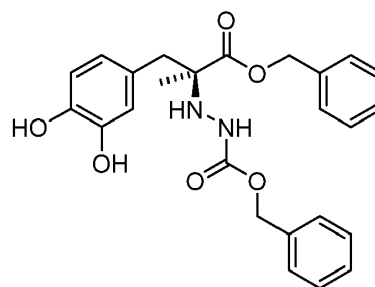
(o)



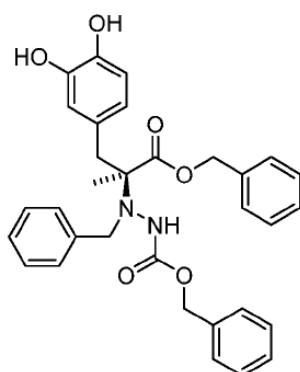
(p);



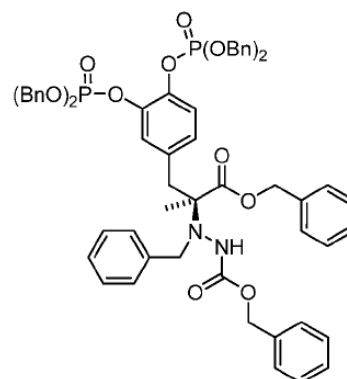
(q)



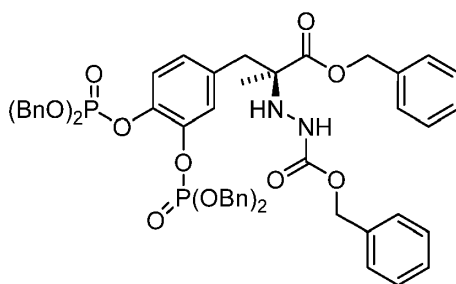
(r);



(s)



(t); e



(u).

Caso 65. Un polimorfo cristallino di L-dopa 4'-monofosfato identificato da diffrazione di raggi X da polvere in cui il polimorfo cristallino è:

L-dopa 4'-monofosfato anidro cristallino (i) che dimostra almeno un picco caratteristico nel modello di diffrazione di raggi X da polvere a valori di due teta di $10,261 \pm 0,20$, $12,053 \pm 0,20$, $13,759 \pm 0,20$, $14,932 \pm 0,20$, $16,147 \pm 0,20$, $16,718 \pm 0,20$, $17,34 \pm 0,20$, $19,254 \pm 0,20$, $20,654 \pm 0,20$, $22,078 \pm 0,20$, $23,599 \pm 0,20$, $24,198 \pm 0,20$, $25,898 \pm 0,20$, $26,338 \pm 0,20$, e $27,117 \pm 0,20$; o

L-dopa 4'-monofosfato anidro cristallino (ii) che dimostra almeno un picco caratteristico nel modello di diffrazione di raggi X da polvere a valori di due teta di $8,468 \pm 0,20$, $10,234 \pm 0,20$, $11,821 \pm 0,20$, $13,084 \pm 0,20$, $13,503 \pm 0,20$, $15,48 \pm 0,20$, $15,848 \pm 0,20$, $16,513 \pm 0,20$, $18,447 \pm 0,20$, $19,346 \pm 0,20$, $20,239 \pm 0,20$, $21,139 \pm 0,20$, $24,221 \pm 0,20$, $24,865 \pm 0,20$, $25,647 \pm 0,20$.

Caso 66. Un L-dopa 3'-monofosfato cristallino che dimostra almeno un picco caratteristico nel modello di diffrazione di raggi X da polvere a valori di due teta di $8,662 \pm 0,20$, $11,286 \pm 0,20$, $15,079 \pm 0,20$, $15,678 \pm 0,20$, $16,786 \pm 0,20$, $17,288 \pm 0,20$, $18,438 \pm 0,20$, $19,682 \pm 0,20$, $20,946 \pm 0,20$, $22,188 \pm 0,20$, $22,671 \pm 0,20$, $23,088 \pm 0,20$, $24,144 \pm 0,20$, $24,744 \pm 0,20$, e $25,383 \pm 0,20$.

Caso 67. Un L-dopa 3'4'-difosfato triidrato cristallino che dimostra almeno un picco caratteristico nel modello di diffrazione di raggi X da polvere a valori di due teta di $7,118 \pm 0,20$, $10,342 \pm 0,20$, $11,355 \pm 0,20$, $12,161 \pm 0,20$, $14,201 \pm 0,20$, $17,36 \pm 0,20$, $17,632 \pm 0,20$, $19,196 \pm 0,20$, $19,444 \pm 0,20$, $20,83 \pm 0,20$, $21,504 \pm 0,20$, $22,491 \pm 0,20$, $23,085 \pm 0,20$, $24,487 \pm 0,20$, e $25,11 \pm 0,20$.

Caso 68. Un polimorfo cristallino di carbidopa 4'-monofosfato identificato da diffrazione di raggi X da polvere in cui il polimorfo cristallino è:

carbidopa 4'-monofosfato triidrato cristallino che dimostra almeno un picco caratteristico nel modello di diffrazione di raggi X da polvere a valori di due teta di $7,484\pm 0,20$, $10,05\pm 0,20$, $11,971\pm 0,20$, $13,085\pm 0,20$, $14,923\pm 0,20$, $16,095\pm 0,20$, $16,85\pm 0,20$, $17,359\pm 0,20$, $17,635\pm 0,20$, $19,269\pm 0,20$, $19,544\pm 0,20$, $21,842\pm 0,20$, $22,578\pm 0,20$, $22,921\pm 0,20$, e $23,822\pm 0,20$;

carbidopa 4'-monofosfato diidrato cristallino che dimostra almeno un picco caratteristico nel modello di diffrazione di raggi X da polvere a valori di due teta di $7,925\pm 0,20$, $10,28\pm 0,20$, $12,344\pm 0,20$, $15,002\pm 0,20$, $15,841\pm 0,20$, $16,158\pm 0,20$, $17,565\pm 0,20$, $18,506\pm 0,20$, $19,058\pm 0,20$, $19,473\pm 0,20$, $19,702\pm 0,20$, $20,188\pm 0,20$, $20,668\pm 0,20$, $22,37\pm 0,20$, e $24,167\pm 0,20$; o

carbidopa 4'-monofosfato deidrato cristallino che dimostra almeno un picco caratteristico nel modello di diffrazione di raggi X da polvere a valori di due teta di $9,492\pm 0,20$, $10,528\pm 0,20$, $15,356\pm 0,20$, $15,907\pm 0,20$, $16,165\pm 0,20$, $17,933\pm 0,20$, $18,737\pm 0,20$, $19,429\pm 0,20$, $21,176\pm 0,20$, e $22,626\pm 0,20$.

Caso 69. Un polimorfo cristallino di carbidopa 3'-monofosfato identificato da diffrazione di raggi X da polvere in cui il polimorfo cristallino è:

carbidopa 3'-monofosfato cristallino (i) che dimostra almeno un picco caratteristico nel modello di diffrazione di raggi X da polvere a valori di due teta di $9,171\pm 0,20$, $13,539\pm 0,20$, $14,23\pm 0,20$, $15,589\pm 0,20$, $15,979\pm 0,20$, $18,394\pm 0,20$, $18,832\pm 0,20$, $19,315\pm 0,20$, $22,143\pm 0,20$, e $22,81\pm 0,20$; o

carbidopa 3'-monofosfato cristallino (ii) che dimostra almeno un picco caratteristico nel modello di diffrazione di raggi X da polvere a valori di due teta di $4,433\pm 0,20$, $8,917\pm 0,20$, $9,654\pm 0,20$, $13,192\pm 0,20$, $15,288\pm 0,20$, $15,747\pm 0,20$, $17,886\pm 0,20$, $19,291\pm 0,20$, $20,554\pm 0,20$, e $21,797$.

Caso 70. Carbidopa 3'4'-difosfato cristallino sale di sodio che dimostra almeno un picco caratteristico nel modello di diffrazione di raggi X da polvere a valori di due teta di $5,852\pm 0,20$, $6,861\pm 0,20$, $7,338\pm 0,20$, $11,159\pm 0,20$, $11,729\pm 0,20$, $12,953\pm 0,20$, $13,714\pm 0,20$, $14,381\pm 0,20$, $14,686\pm 0,20$, $15,479\pm 0,20$, $16,676\pm 0,20$, $17,179\pm 0,20$, $17,592\pm 0,20$, $18,861\pm 0,20$ e $20,305\pm 0,20$.

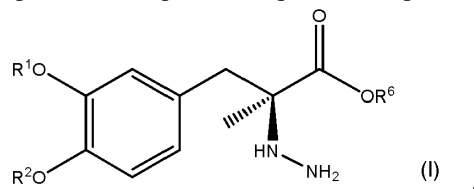
Resta inteso che la precedente descrizione dettagliata e gli esempi allegati sono puramente illustrativi e non devono essere presi come limiti sul campo dell'invenzione, che è definito unicamente dalle rivendicazioni

allegate.

Vari cambiamenti e modifiche alle realizzazioni e ai casi descritti saranno evidenti agli esperti nella tecnica.

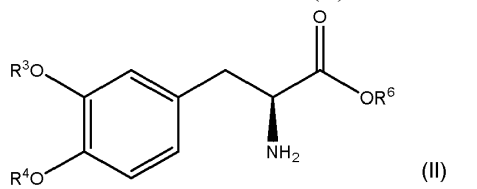
RIVENDICAZIONI

1. Composizione farmaceutica comprendente un primo composto corrispondente alla struttura di Formula (I):



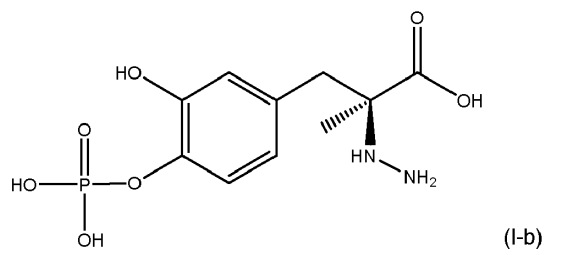
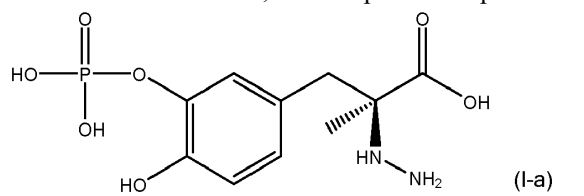
o un suo sale accettabile farmaceuticamente, in cui R^1 e R^2 sono scelti ognuno indipendentemente dal gruppo costituito da idrogeno, $-P(O)(OH)_2$, e $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; R^5 è un C_1-C_4 -alchile; R^6 è idrogeno o un C_1-C_4 -alchile; e a condizione che almeno uno di R^1 e R^2 è $-P(O)(OH)_2$ o $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; e

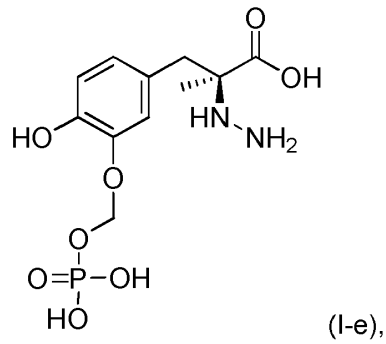
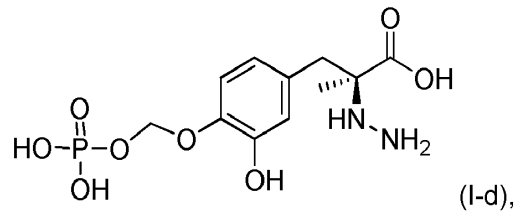
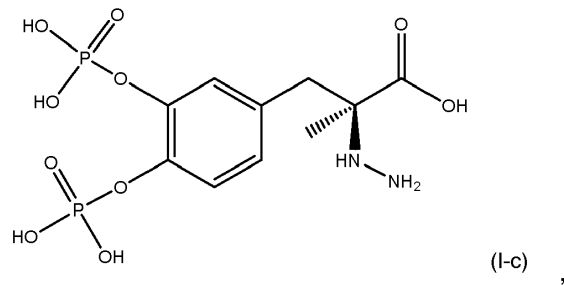
un secondo composto corrispondente alla struttura di Formula (II):



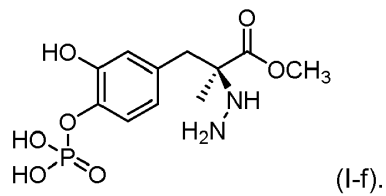
o un suo sale accettabile farmaceuticamente, in cui R^3 e R^4 sono scelti ognuno indipendentemente dal gruppo costituito da idrogeno, $-P(O)(OH)_2$, e $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; R^5 è un C_1-C_4 -alchile; R^6 è idrogeno o un C_1-C_4 -alchile; e a condizione che almeno uno di R^3 e R^4 è $-P(O)(OH)_2$ o $-R^5-O-P(O)(OH)_2$.

2. Composizione farmaceutica della rivendicazione 1, in cui il primo composto è

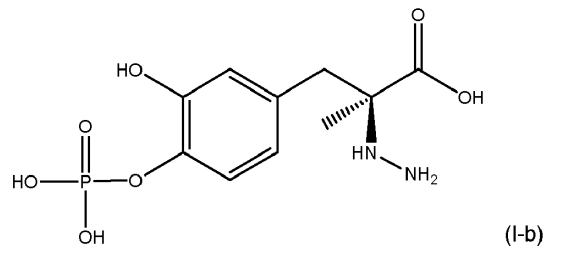




o

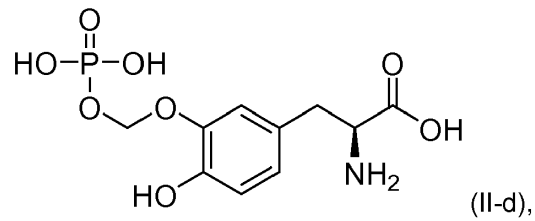
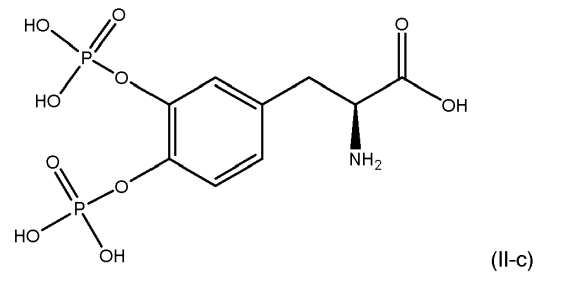
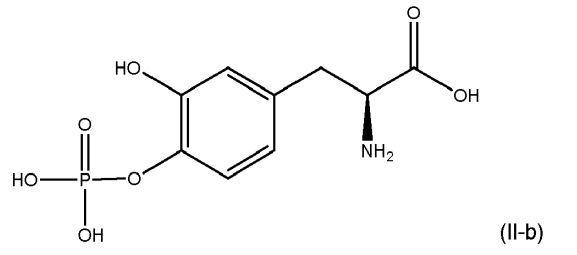
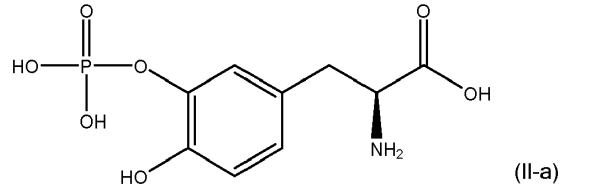


3. Composizione farmaceutica della rivendicazione 1 o 2, in cui il primo composto è un composto corrispondente alla struttura di Formula (I-b):

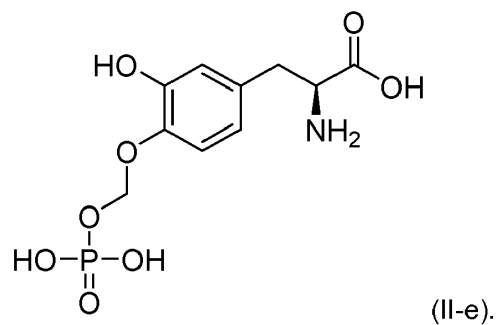


o un suo sale accettabile farmaceuticamente.

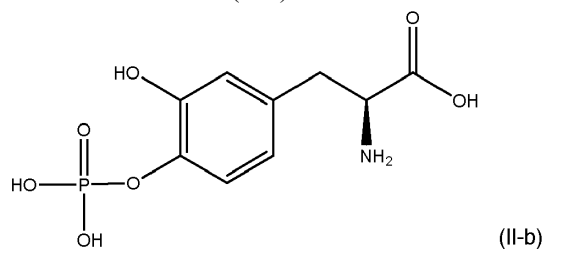
4. Composizione farmaceutica di una qualsiasi delle rivendicazioni 1 fino a 3, in cui il secondo composto è



o



5. Composizione farmaceutica di una qualsiasi delle rivendicazioni 1 fino a 4, in cui il secondo composto è un composto corrispondente alla struttura di Formula (II-b):



o un suo sale accettabile farmaceuticamente.

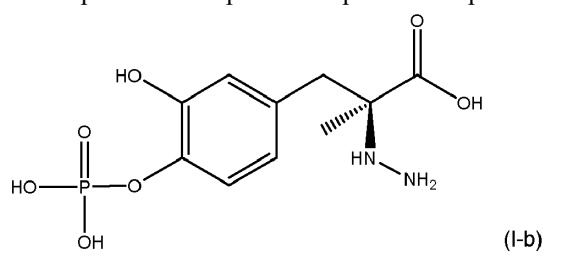
6. Composizione farmaceutica di una qualsiasi delle rivendicazioni 1 fino a 5, comprendente inoltre un veicolo accettabile farmaceuticamente.

7. Composizione farmaceutica di una qualsiasi delle rivendicazioni 1 fino a 6, in cui il primo composto o suo sale accettabile farmaceuticamente ha una solubilità di almeno circa 200 mg/ml in soluzione acquosa a circa pH neutro, e il secondo composto o suo sale accettabile farmaceuticamente ha una solubilità di almeno circa 400 mg/ml in soluzione acquosa a circa pH neutro.

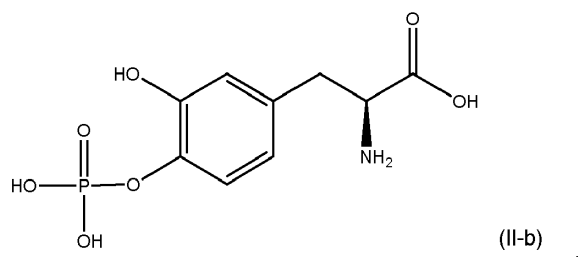
8. Composizione farmaceutica di una qualsiasi delle rivendicazioni 1 fino a 7, in cui la composizione comprende inoltre acqua ed è adatta per infusione.

9. Composizione farmaceutica di una qualsiasi delle rivendicazioni 1 fino a 8, in cui la composizione è una composizione acquosa adatta per somministrazione sottocutanea.

10. Composizione farmaceutica comprendente un primo composto corrispondente alla struttura di Formula (I-b):



o un suo sale accettabile farmaceuticamente; e un secondo composto corrispondente alla struttura di Formula (II-b):



o un suo sale accettabile farmaceuticamente.

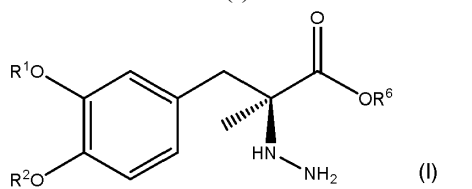
in cui la composizione è una composizione acquosa adatta per somministrazione sottocutanea.

11. Composizione farmaceutica secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1 fino a 10, per uso in un metodo per trattare malattia di Parkinson in un soggetto che ne ha bisogno e/o un metodo per fornire terapia di soccorso in un soggetto avente malattia di Parkinson, il metodo comprendente il somministrare al soggetto una quantità terapeuticamente efficace della composizione farmaceutica.

12. Composizione per l'uso secondo la rivendicazione 11, in cui il metodo comprende somministrazione sostanzialmente continua del primo composto e del secondo composto lungo un periodo di almeno circa 12 ore.

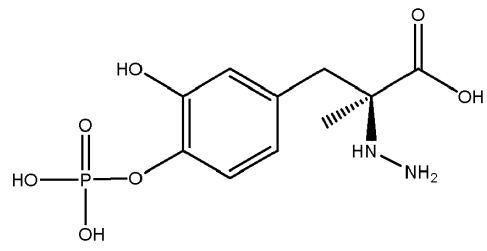
13. Composizione per l'uso secondo la rivendicazione 11 o 12, il metodo comprendente inoltre il somministrare un altro agente anti-Parkinson al soggetto.

14. Composto corrispondente alla struttura di Formula (I):



o un suo sale accettabile farmaceuticamente, in cui R^1 e R^2 sono scelti ognuno indipendentemente dal gruppo costituito da idrogeno, $-P(O)(OH)_2$, e $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; R^5 è un C_1 - C_4 -alchile; R^6 è idrogeno o un C_1 - C_4 -alchile; e a condizione che almeno uno di R^1 e R^2 è $-P(O)(OH)_2$ o $-R^5-O-P(O)(OH)_2$.

15. Composto o sale della rivendicazione 14, in cui il composto corrisponde in struttura a Formula (I-b):



(I-b)

Figure 1: Solubility of L-Dopa 4'-Monophosphate and Carbidopa 4'-Monophosphate

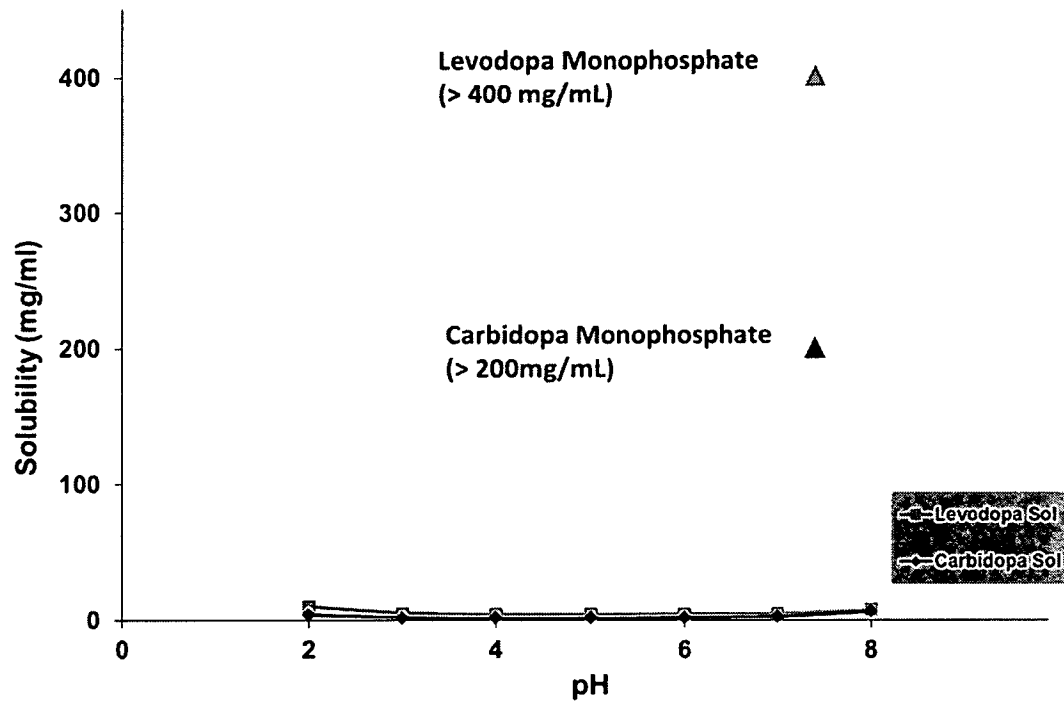


Figure 2: Hydrazine Release from Solution of L-Dopa 4'-Monophosphate and Carbidopa 4'-Monophosphate (4:1) v. pH

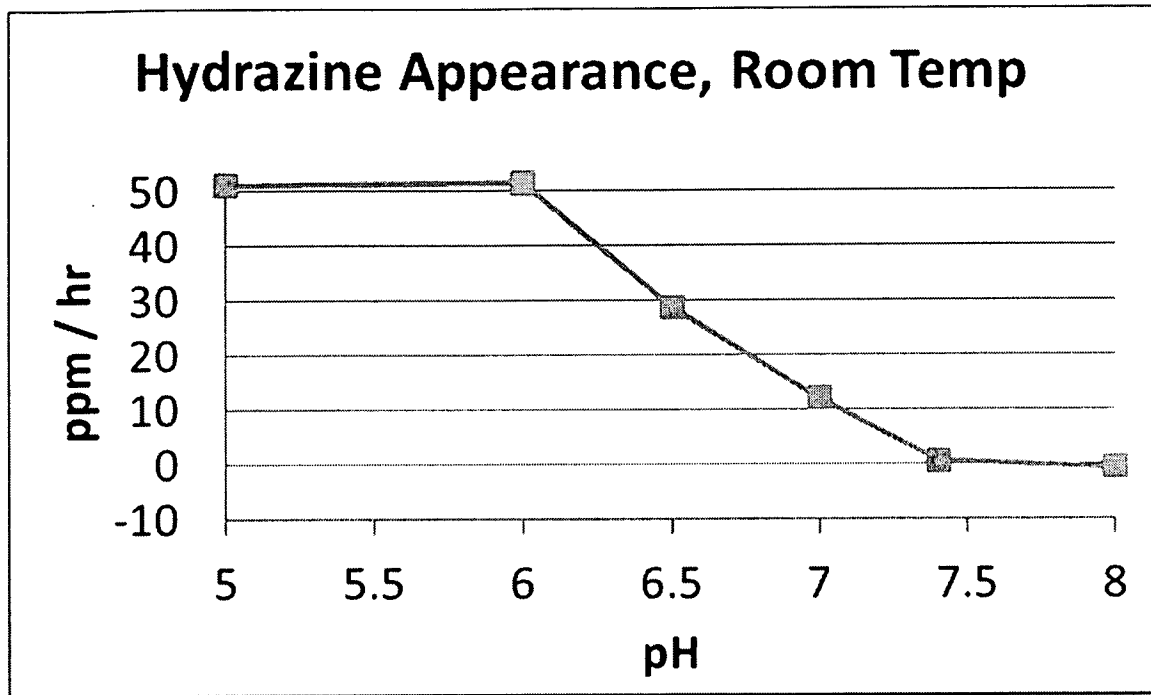


Figure 3: Hydrazine Release Comparison Between Duopa[®] and Solution of L-Dopa 4'-Monophosphate and Carbidopa 4'-Monophosphate (4:1)

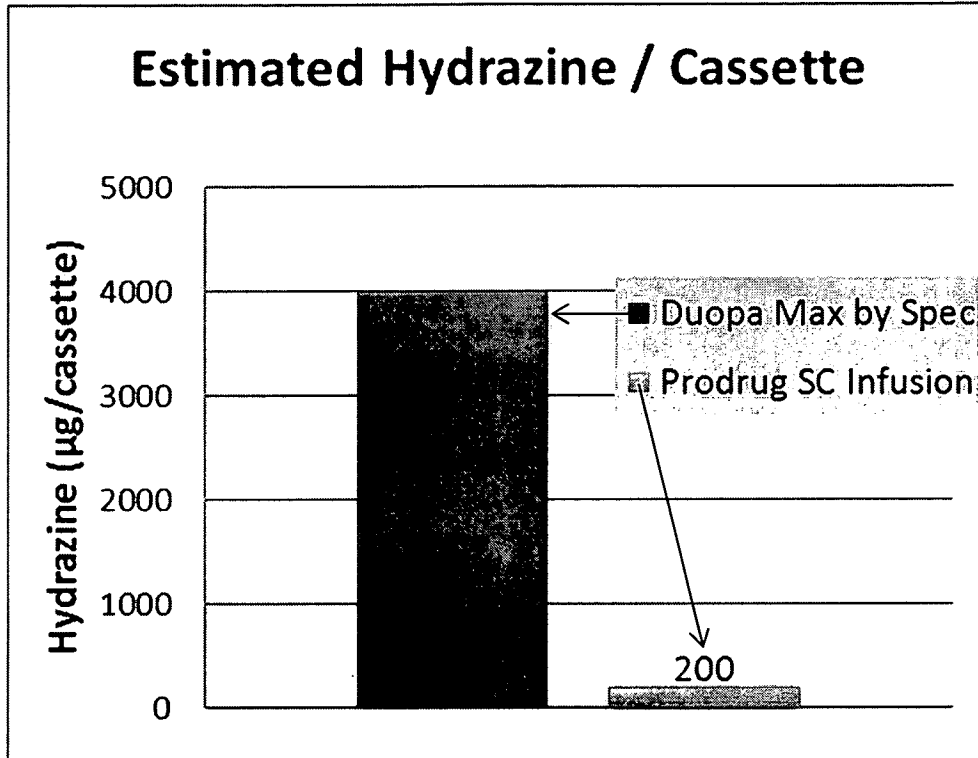


Figure 4: Time-Concentration Profile in Rats (L-Dopa Blood Levels)

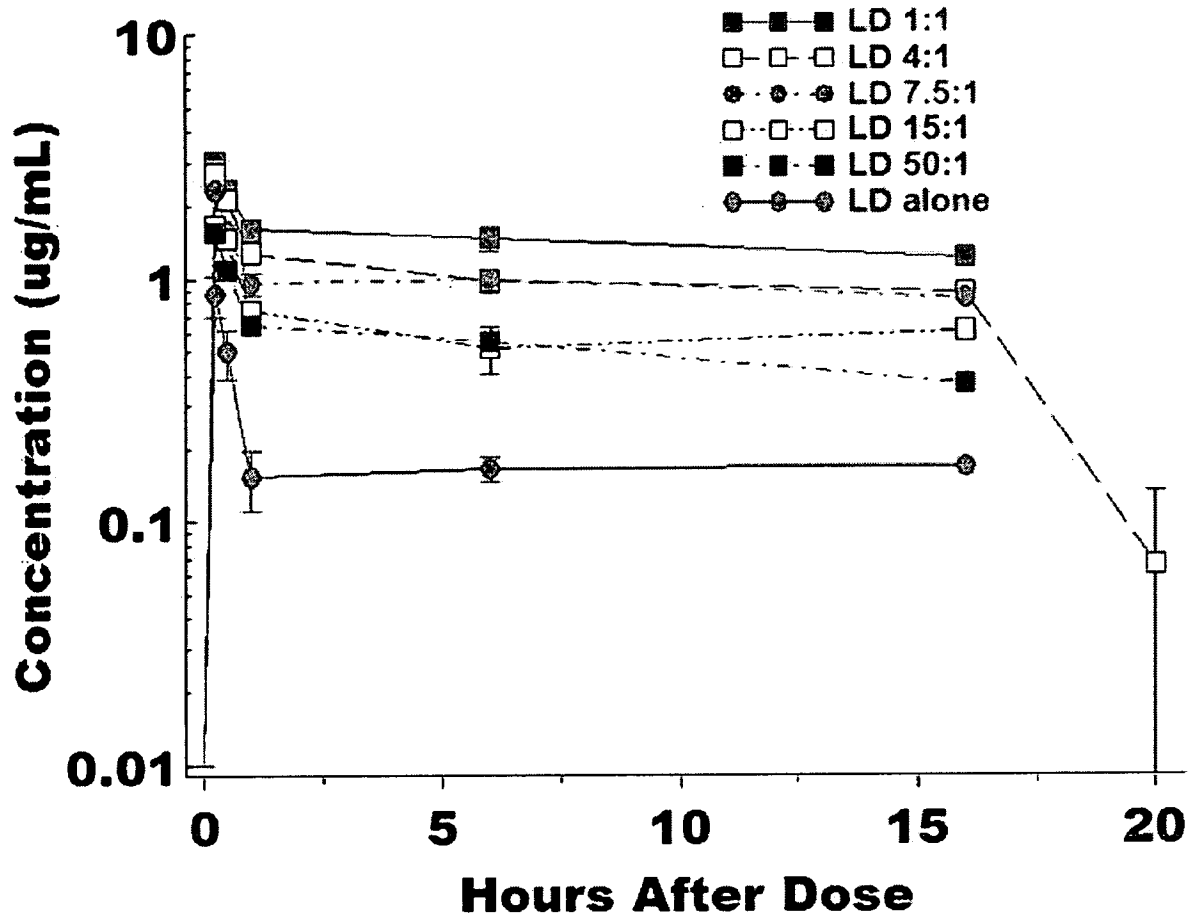
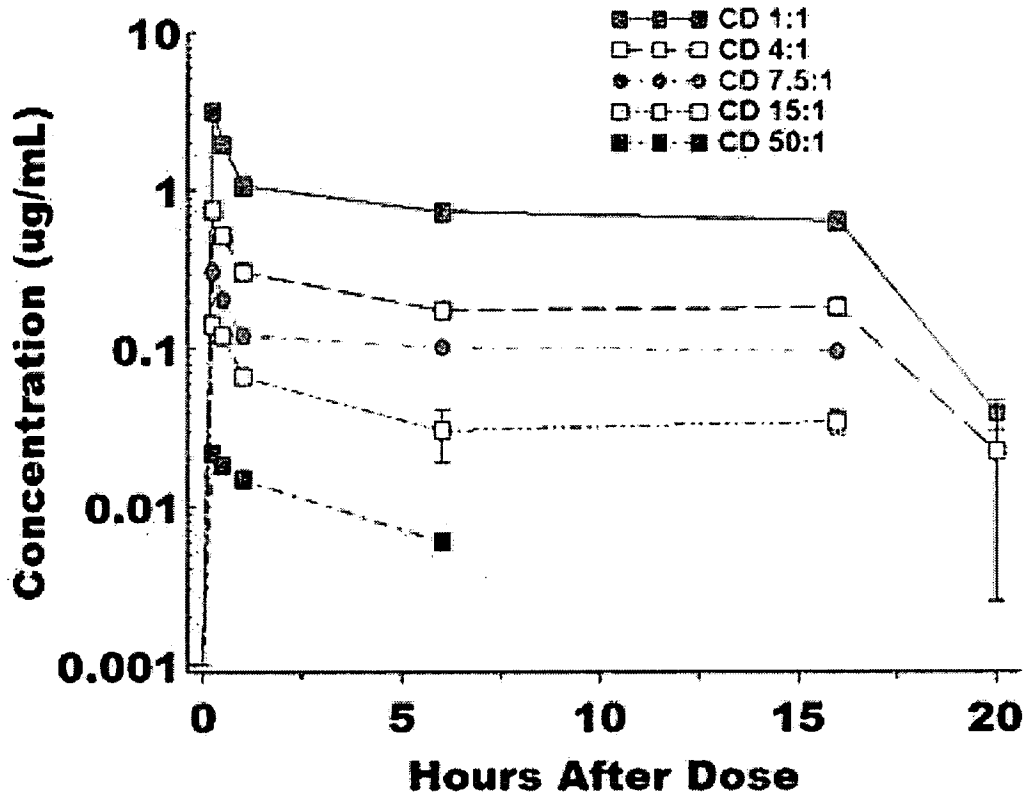


Figure 5: Time-Concentration Profile in Rats (Carbidopa Blood Levels)



6/22

Figure 6: Steady-State Blood Levels of L-Dopa and Carbidopa

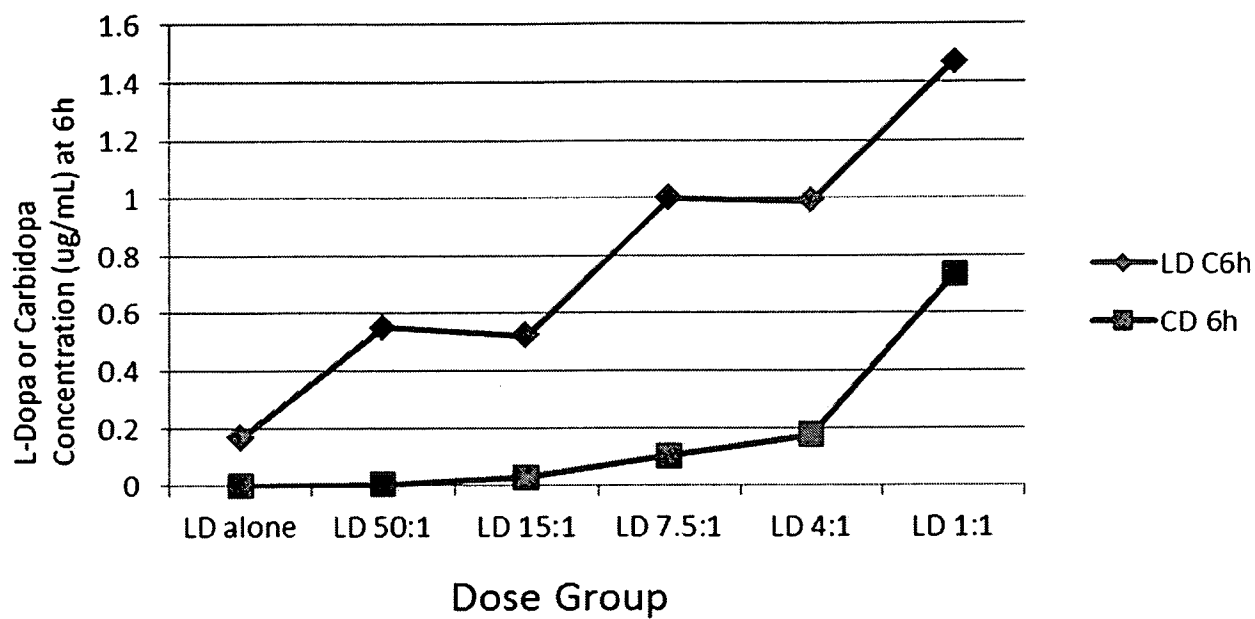


Figure 7: Time-Concentration Profile in Rats (L-Dopa and L-Dopa 4'-
Monophosphate Blood Levels)

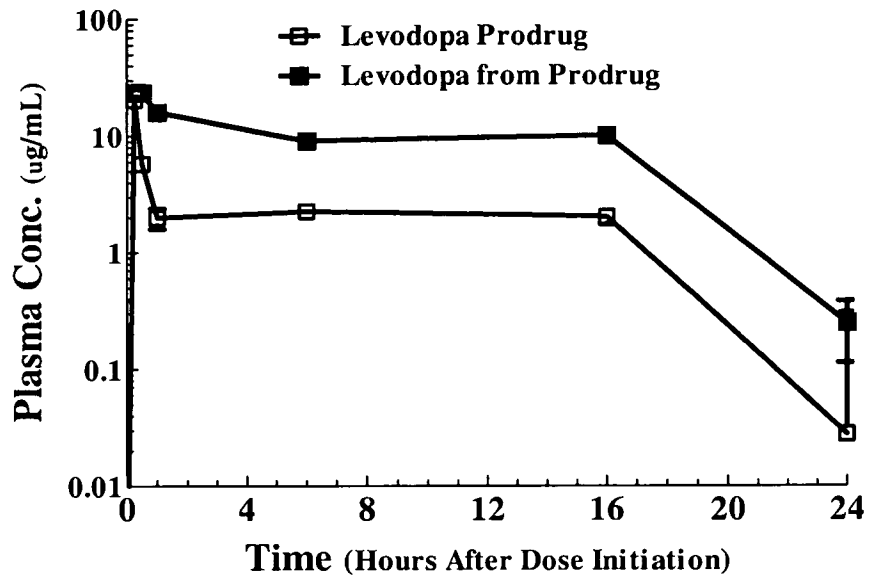
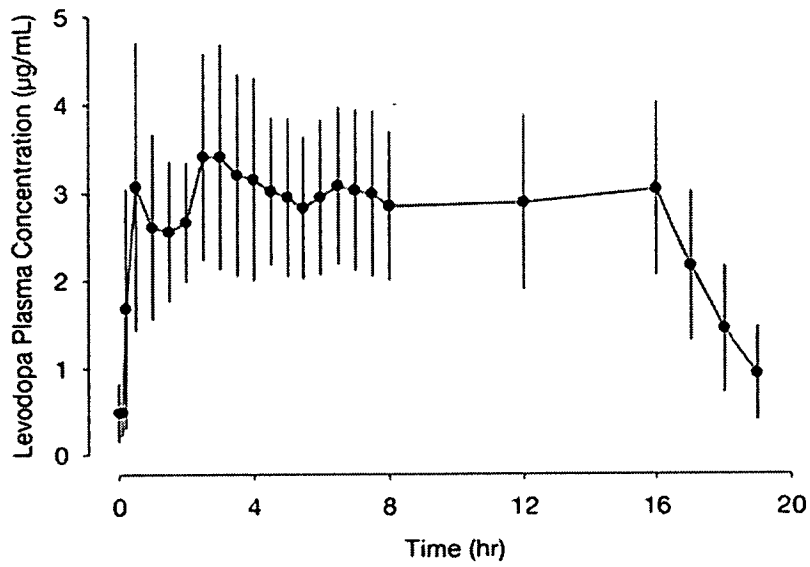


Figure 8: Time-Concentration Profile in Humans of L-Dopa with Duopa® Intestinal Infusion

Plasma Concentrations (mean \pm standard deviation) versus Time Profile of Levodopa with DUOPA (levodopa, 1580 ± 403 mg; carbidopa, 366 ± 92 mg) 16-Hour Infusion



9/22

Figure 9: Time-Concentration Profile in Rats (Carbidopa and Carbidopa 4'-
Monophosphate Blood Levels)

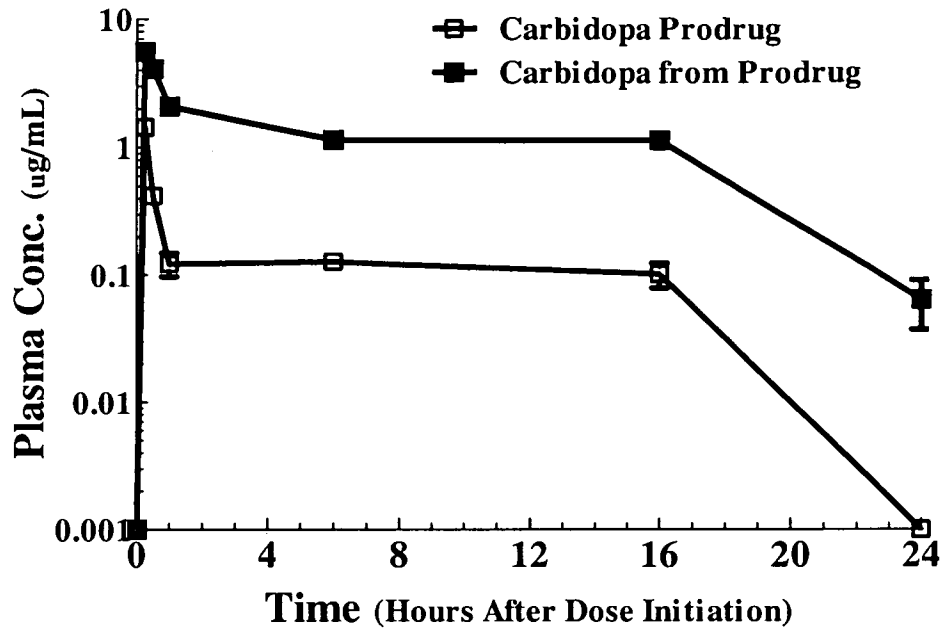
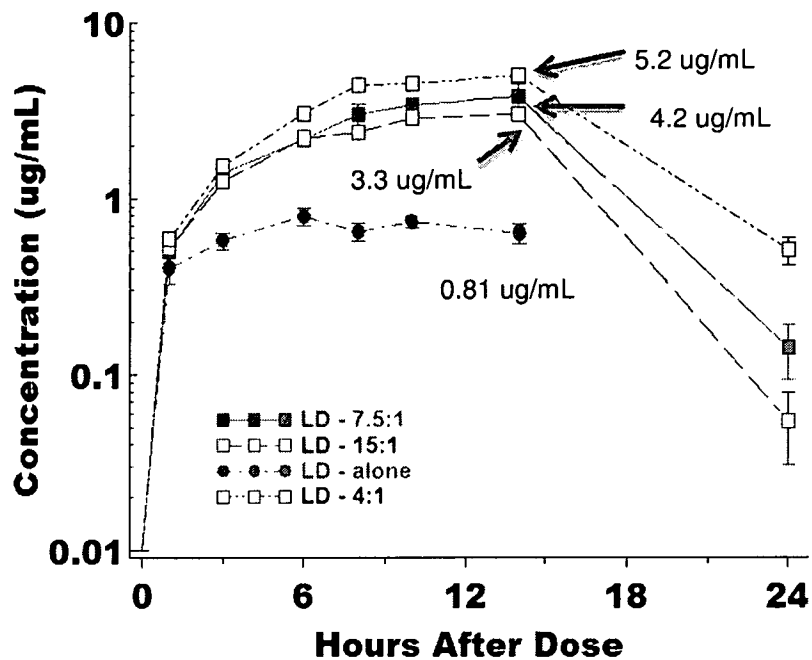
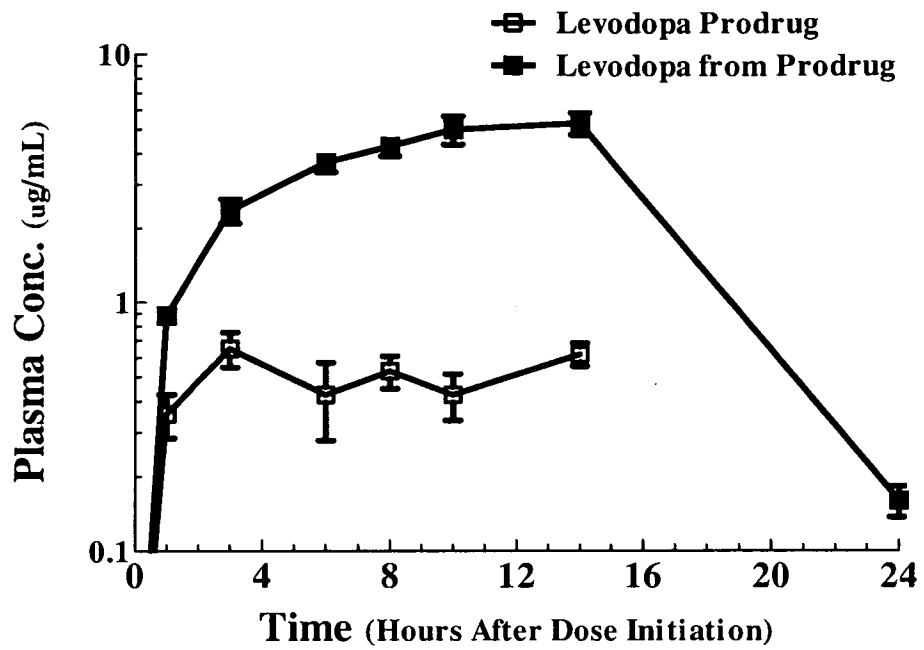


Figure 10: Time-Concentration Profile in Mini-Pigs (L-Dopa Blood Levels)



11/22

Figure 11: Time-Concentration Profile in Mini-Pigs (L-Dopa and L-Dopa 4'-
Monophosphate Blood Levels)



12/22

Figure 12: Time-Concentration Profile in Mini-Pigs (Carbidopa and Carbidopa 4'-
Monophosphate Blood Levels)

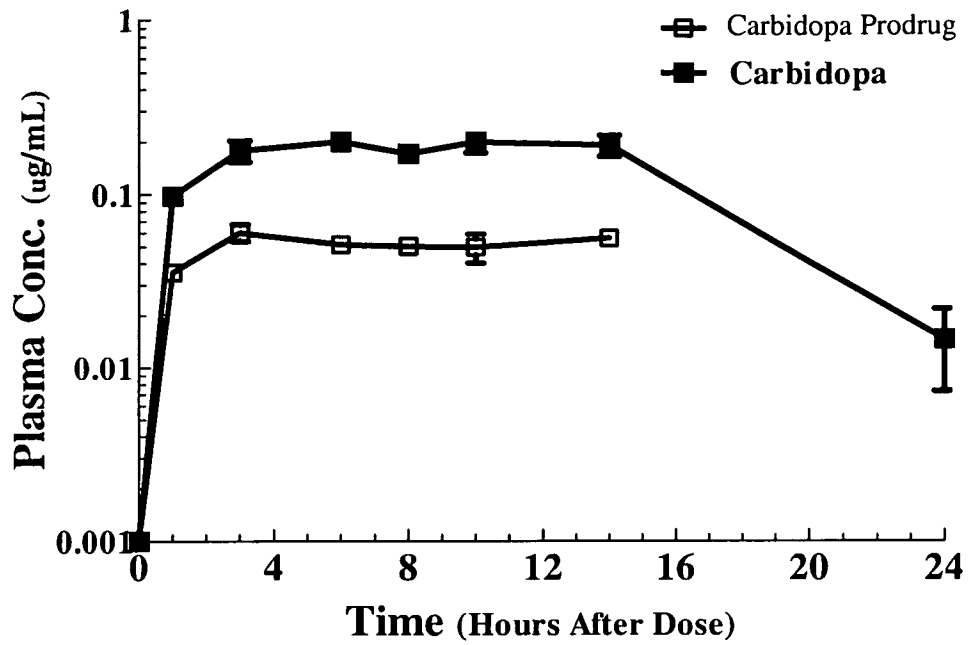
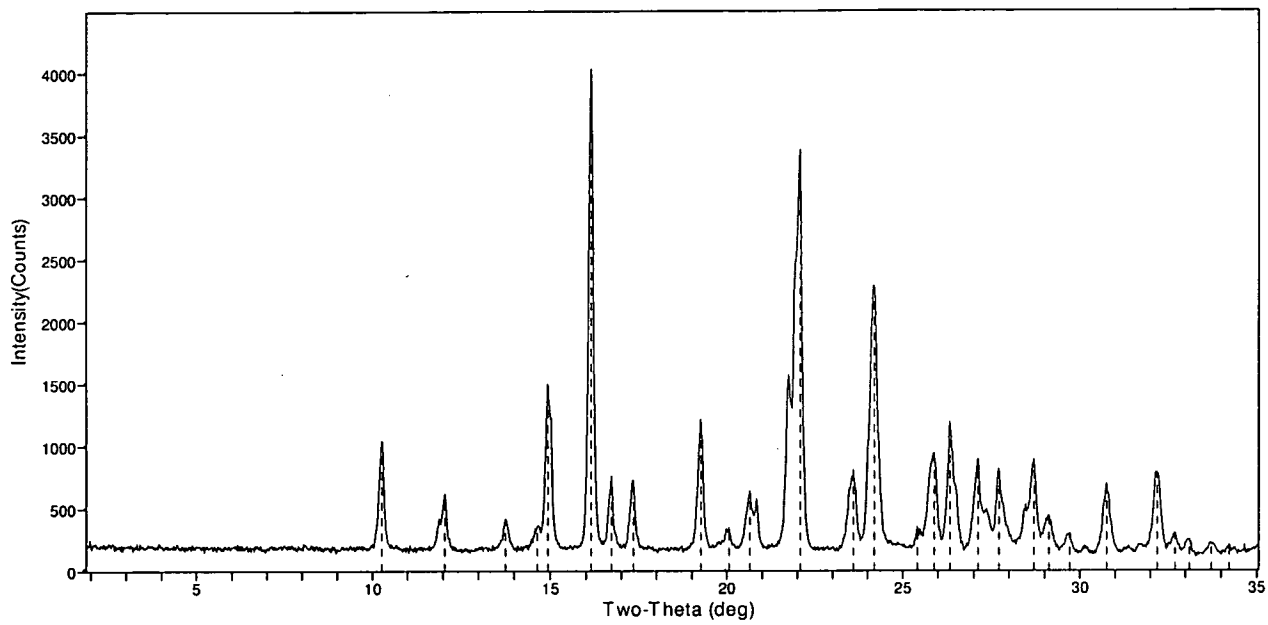


Figure 13: Powder X-ray diffraction pattern of L-dopa 4'-monophosphate anhydrate (i)



14/22

Figure 14: Powder X-ray diffraction pattern of L-dopa 4'-monophosphate
anhydrate (ii)

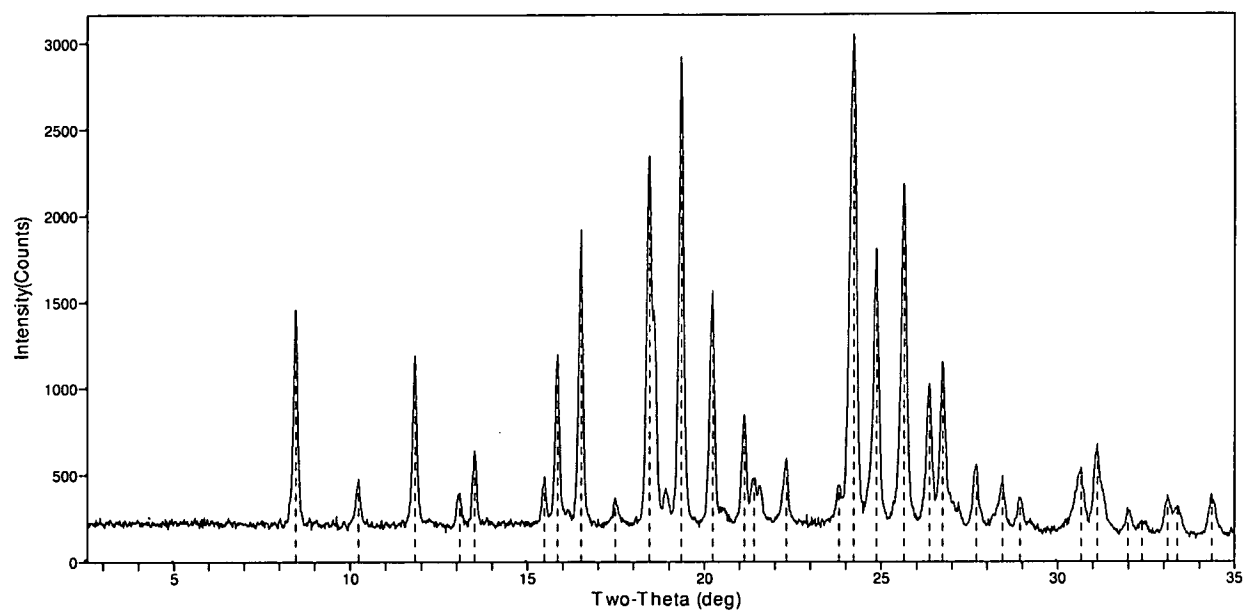


Figure 15: Powder X-ray diffraction pattern of L-dopa 3'-monophosphate

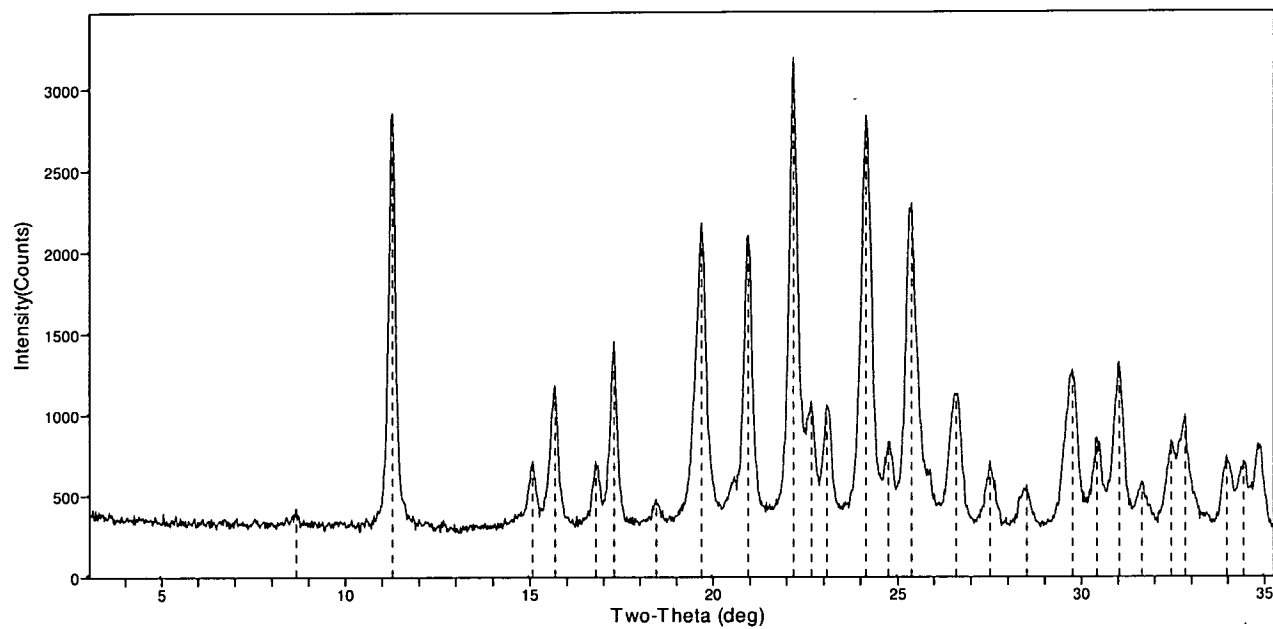
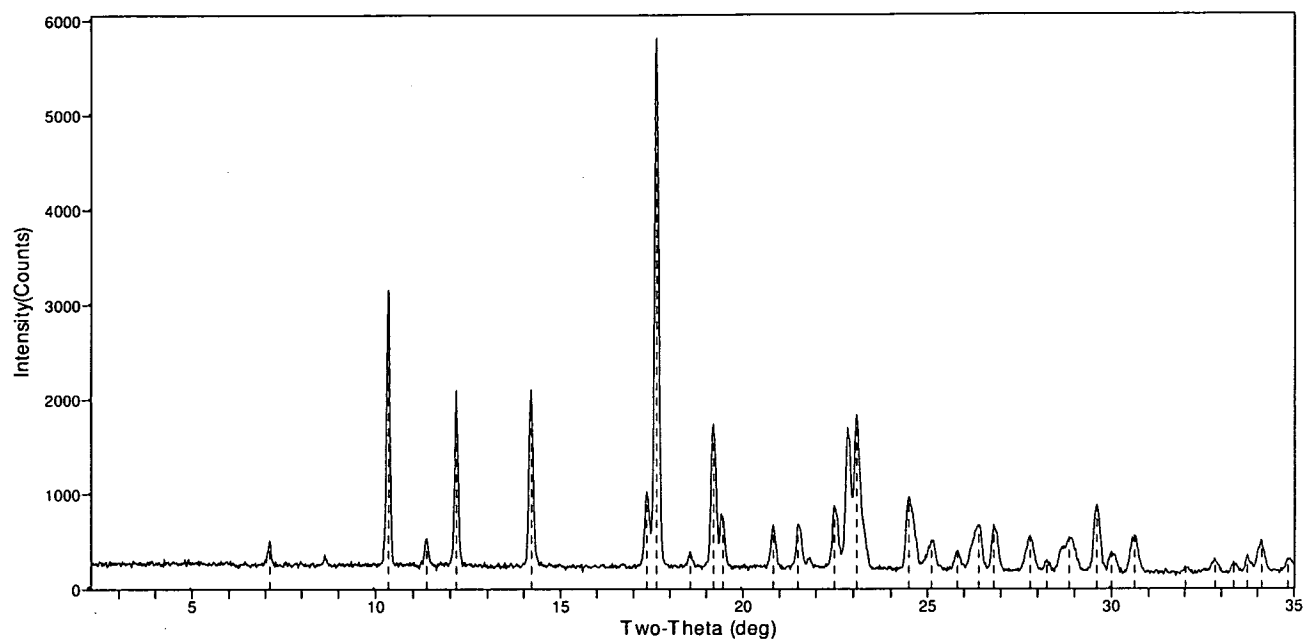
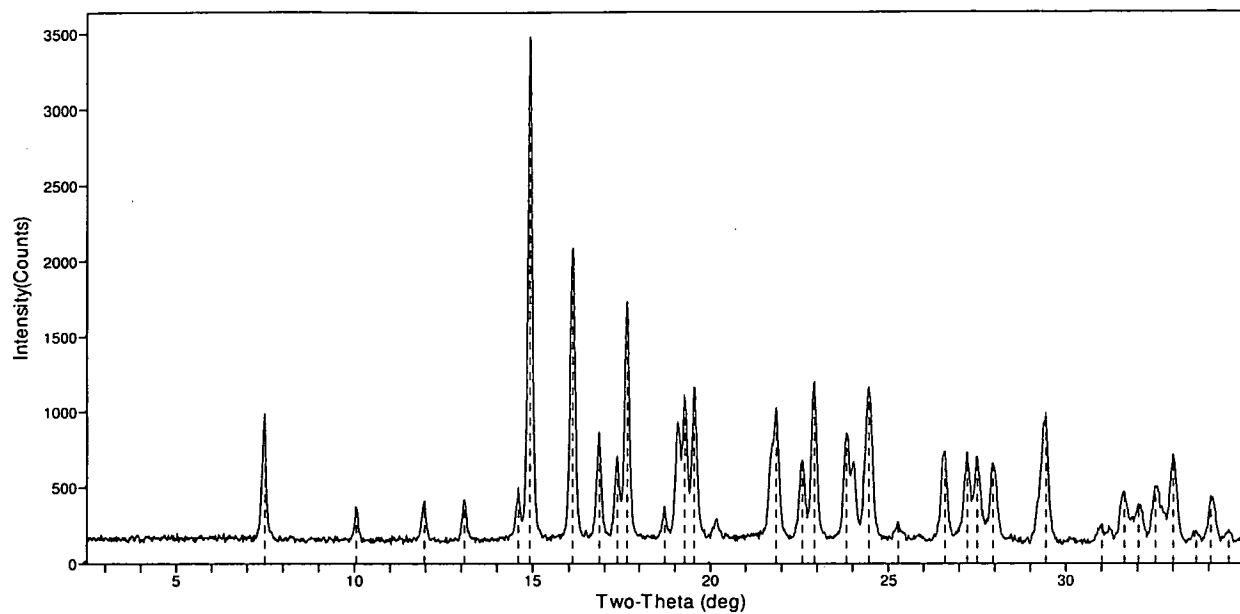


Figure 16: Powder X-ray diffraction pattern of L-dopa 3',4'-diphosphate trihydrate



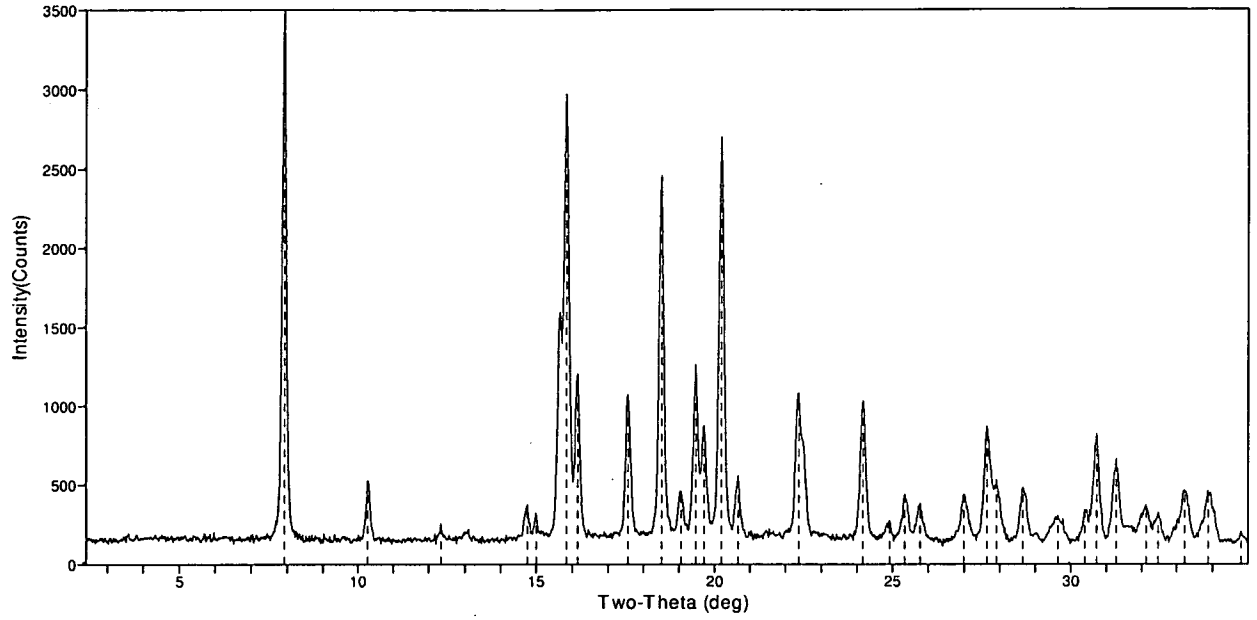
17/22

Figure 17: Powder X-ray diffraction pattern of Carbidopa 4'-monophosphate trihydrate



18/22

Figure 18: Powder X-ray diffraction pattern of Carbidopa 4'-monophosphate dihydrate



19/22

Figure 19: Powder X-ray diffraction pattern of Carbidopa 4'-monophosphate dehydrate

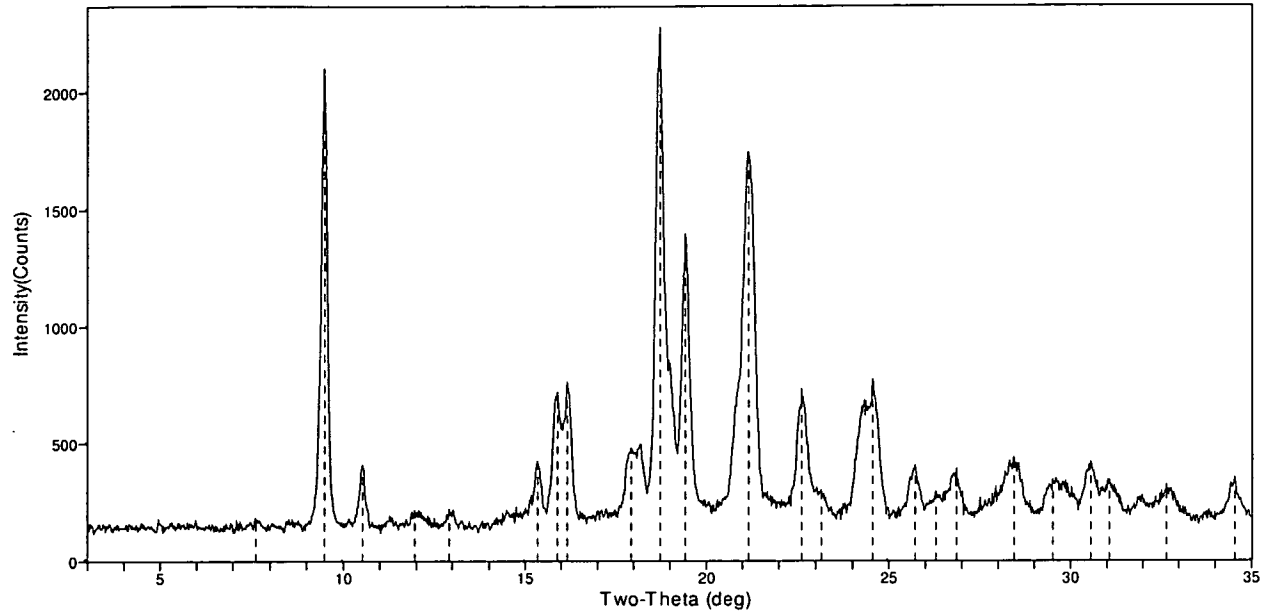


Figure 20: Powder X-ray diffraction pattern of Carbidopa 3'-monophosphate (i)

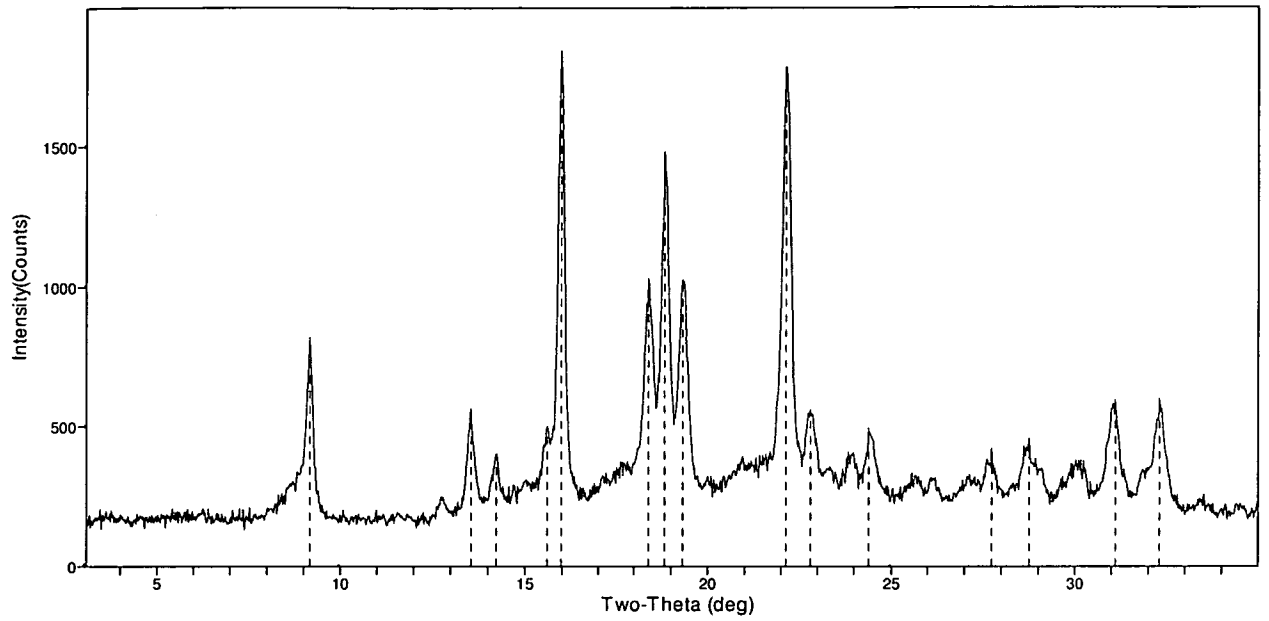


Figure 21: Powder X-ray diffraction pattern of Carbidopa 3'-monophosphate (ii)

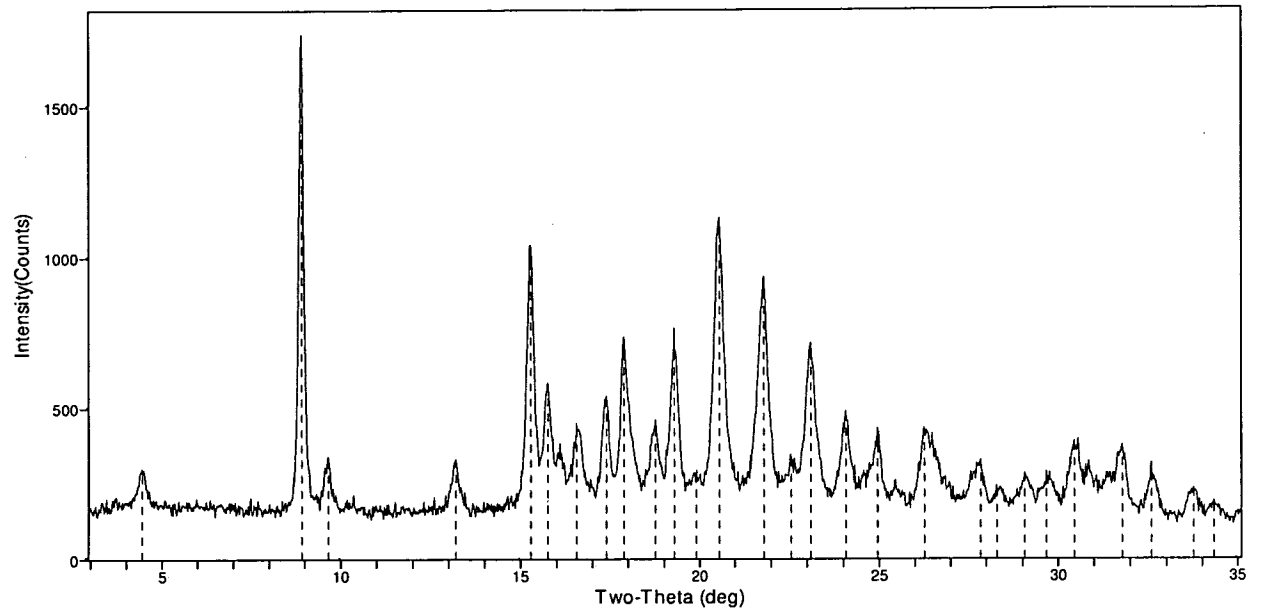
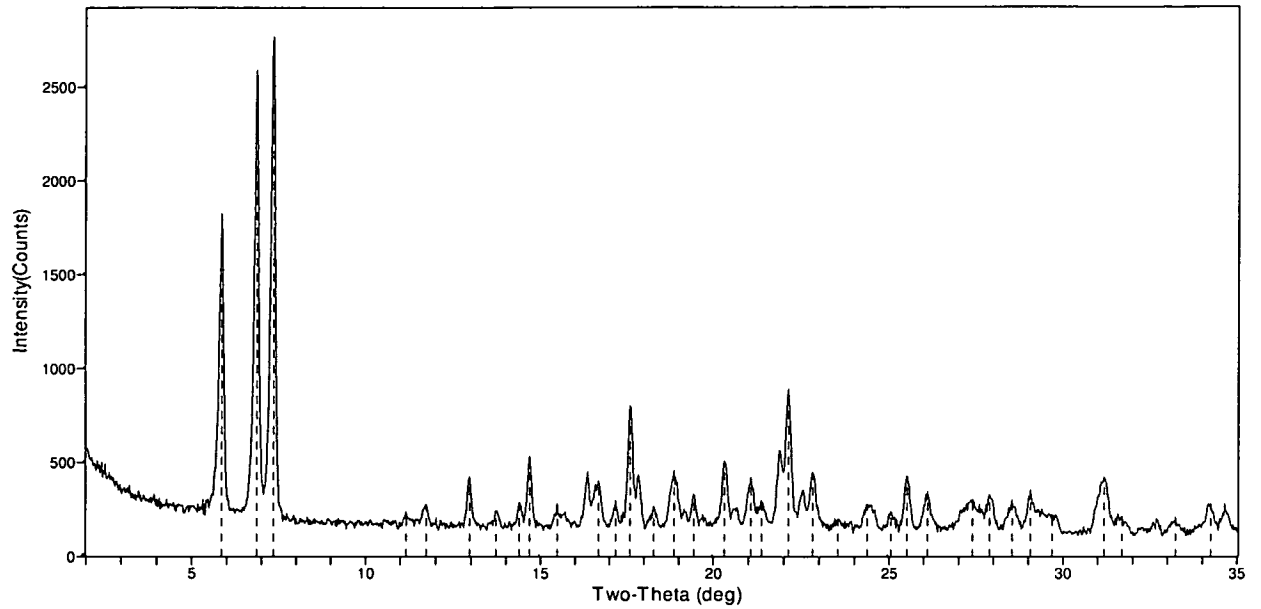


Figure 22: Powder X-ray diffraction pattern of Carbidopa 3',4'-diphosphate sodium salt



EX515R – LEGENDE

Figure 1-22

Figure: figura

Fig. 1

Solubility of L-Dopa 4'-monophosphate and Carbidopa 4'-monophosphate	Solubilità di L-dopa 4'-monofosfato e carbidopa 4'-monofosfato
Monophosphate	Monofosfato
Solubility	Solubilità

Fig. 2

Hydrazine release from solution of L-Dopa 4'-monophosphate and Carbidopa 4'-monophosphate	Rilascio di idrazina da soluzione di L-dopa 4'-monofosfato e carbidopa 4'-monofosfato
Hydrazine appearance, room temp	Comparsa di idrazina, temperatura ambiente

Fig. 3

Hydrazine release comparison between Duopa® and solution of L-Dopa 4'-monophosphate and Carbidopa 4'-monophosphate	Confronto del rilascio di idrazina tra Duopa® e soluzione di L-dopa 4'-monofosfato e carbidopa 4'-monofosfato
Estimated Hydrazine/cassette	Idrazina stimata/cassetta
Hydrazine (µg/cassette)	Idrazina (µg/cassetta)
Duopa max by spec	Duopa massimo secondo specifiche
Prodrug SC infusion	Infusione SC di profarmaco

Fig. 4

Time-concentration profile in rats (L-dopa blood levels)	Profilo tempo-concentrazione in ratti (livelli ematici di L-dopa)
--	---

Alone	Da sola
Concentration	Concentrazione
Hours after dose	Ore dopo la dose

Fig. 5

Time-concentration profile in rats (carbidopa blood levels)	Profilo tempo-concentrazione in ratti (livelli ematici di carbidopa)
Concentration	Concentrazione
Hours after dose	Ore dopo la dose

Fig. 6

Steady-state blood levels of L-dopa and carbidopa	Livelli ematici allo stato stazionario di L-dopa e carbidopa
L-dopa or carbidopa concentration (ug/mL) at 6h	Concentrazione di L-dopa o carbidopa (ug/mL) a 6h
LD alone	LD da sola
Dose group	Gruppo di dose

Fig. 7

Time-concentration profile in rats (L-dopa and L-dopa 4'-monophosphate blood levels)	Profilo tempo-concentrazione in ratti (livelli ematici di L-dopa e L-dopa 4'-monofosfato)
Plasma conc.	Concentrazione plasmatica
Levodopa prodrug	Profarmaco di levodopa
Levodopa from prodrug	Levodopa da profarmaco
Time (hours after dose initiation)	Tempo (ore dopo inizio della dose)

Fig. 8

Time-concentration profile in humans of L-dopa with Duopa® intestinal infusion	Profilo tempo-concentrazione nell'uomo di L-dopa con infusione intestinale di Duopa®
Plasma concentrations (mean ± standard deviation)	Profilo di concentrazioni plasmatiche (media ±

versus time profile of levodopa with DUOPA (levodopa, 1580 ± 403 mg; carbidopa, 366 ± 92 mg) 16-hour infusion	deviazione standard) contro il tempo di levodopa con DUOPA (levodopa, 1580 ± 403 mg; carbidopa, 366 ± 92 mg) infusione 16 ore
Levodopa plasma concentration	Concentrazione plasmatica di levodopa
Time (hr)	Tempo (ore)

Fig. 9

Time-concentration profile in rats (carbidopa and carbidopa 4'-monophosphate blood levels)	Profilo tempo-concentrazione in ratti (livelli ematici di carbidopa e carbidopa 4'-monofosfato)
Plasma conc.	Concentrazione plasmatica
Carbidopa prodrug	Profarmaco di carbidopa
Carbidopa from prodrug	Carbidopa da profarmaco
Time (hours after dose initiation)	Tempo (ore dopo inizio della dose)

Fig. 10

Time-concentration profile in mini-pigs (L-dopa blood levels)	Profilo tempo-concentrazione in mini-maiali (livelli ematici di L-dopa)
Concentration	Concentrazione
hours after dose	Ore dopo la dose
Alone	Da sola

Fig. 11

Time-concentration profile in mini-pigs (L-dopa and L-dopa 4'-monophosphate blood levels)	Profilo tempo-concentrazione in mini-maiali (livelli ematici di L-dopa e L-dopa 4'-monofosfato)
Plasma conc.	Concentrazione plasmatica
Levodopa prodrug	Profarmaco di levodopa
Levodopa from prodrug	Levodopa da profarmaco
Time (hours after dose initiation)	Tempo (ore dopo inizio della dose)

Fig. 12

Time-concentration profile in mini-pigs (carbidopa and carbidopa 4'-monophosphate blood levels)	Profilo tempo-concentrazione in mini-maiali (livelli ematici di carbidopa e carbidopa 4'-monofosfato)
Plasma conc.	Concentrazione plasmatica
Carbidopa prodrug	Profarmaco di carbidopa
Carbidopa	Carbidopa
Time (hours after dose)	Tempo (ore dopo la dose)

Fig. 13

Powder X-ray diffraction pattern of L-dopa 4'-monophosphate anhydrate	Modello di diffrazione di raggi X da polvere di L-dopa 4'-monofosfato anidro
Intensity (counts)	Intensità (conteggi)
Two theta (deg)	Due teta (gradi)

Fig. 14

Powder X-ray diffraction pattern of L-dopa 4'-monophosphate anhydrate	Modello di diffrazione di raggi X da polvere di L-dopa 4'-monofosfato anidro
Intensity (counts)	Intensità (conteggi)
Two theta (deg)	Due teta (gradi)

Fig. 15

Powder X-ray diffraction pattern of L-dopa 3'-monophosphate anhydrate	Modello di diffrazione di raggi X da polvere di L-dopa 3'-monofosfato anidro
Intensity (counts)	Intensità (conteggi)
Two theta (deg)	Due teta (gradi)

Fig. 16

Powder X-ray diffraction pattern of L-dopa 3',4'-diphosphate trihydrate	Modello di diffrazione di raggi X da polvere di L-dopa 3',4'-difosfato triidrato
---	--

Intensity (counts)	Intensità (conteggi)
Two theta (deg)	Due teta (gradi)

Fig. 17

Powder X-ray diffraction pattern of carbidopa 4'-monophosphate trihydrate	Modello di diffrazione di raggi X da polvere di carbidopa 4'-monofosfato triidrato
Intensity (counts)	Intensità (conteggi)
Two theta (deg)	Due teta (gradi)

Fig. 18

Powder X-ray diffraction pattern of carbidopa 4'-monophosphate dihydrate	Modello di diffrazione di raggi X da polvere di carbidopa 4'-monofosfato diidrato
Intensity (counts)	Intensità (conteggi)
Two theta (deg)	Due teta (gradi)

Fig. 19

Powder X-ray diffraction pattern of carbidopa 4'-monophosphate dehydrate	Modello di diffrazione di raggi X da polvere di carbidopa 4'-monofosfato deidrato
Intensity (counts)	Intensità (conteggi)
Two theta (deg)	Due teta (gradi)

Fig. 20

Powder X-ray diffraction pattern of carbidopa 3'-monophosphate	Modello di diffrazione di raggi X da polvere di carbidopa 3'-monofosfato
Intensity (counts)	Intensità (conteggi)
Two theta (deg)	Due teta (gradi)

Fig. 21

Powder X-ray diffraction pattern of carbidopa 3'-monophosphate	Modello di diffrazione di raggi X da polvere di carbidopa 3'-monofosfato
--	--

Intensity (counts)	Intensità (conteggi)
Two theta (deg)	Due teta (gradi)

Fig. 22

Powder X-ray diffraction pattern of carbidopa 3',4'-diphosphate sodium salt	Modello di diffrazione di raggi X da polvere di carbidopa 3',4'-difosfato sale di sodio
Intensity (counts)	Intensità (conteggi)
Two theta (deg)	Due teta (gradi)