

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 739 536**

51 Int. Cl.:

A61K 31/661 (2006.01)

A61K 31/6615 (2006.01)

A61P 25/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.10.2015 PCT/US2015/056686**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.04.2016 WO16065019**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.10.2015 E 15791424 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.04.2019 EP 3209302**

54 Título: **Profármacos de carbidopa y L-dopa y su uso para tratar la enfermedad de Parkinson**

30 Prioridad:

21.10.2014 US 201462066771 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

31.01.2020

73 Titular/es:

**ABBVIE INC. (100.0%)
1 North Waukegan Road
North Chicago, IL 60064, US**

72 Inventor/es:

**CARDINAL-DAVID, BENOIT;
CHAN, VINCENT S.;
DEMPAH, KASSIBLA E.;
ENRIGHT, BRIAN P.;
HENRY, RODGER F.;
HO, RAIMUNDO;
HUANG, YE;
HUTERS, ALEXANDER D.;
KLIX, RUSSELL C.;
KRABBE, SCOTT W.;
KYM, PHILIP R.;
LAO, YANBIN;
LOU, XIAOCHUN;
MACKEY, SEAN E.;
MATULENKO, MARK A.;
MAYER, PETER T.;
MILLER, CHRISTOPHER P.;
STAMBULI, JAMES;
VOIGHT, ERIC A.;
WANG, ZHI;
ZHANG, GEOFF G. y
STELLA, VALENTINO J.**

74 Agente/Representante:

SALVÀ FERRER, Joan

ES 2 739 536 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

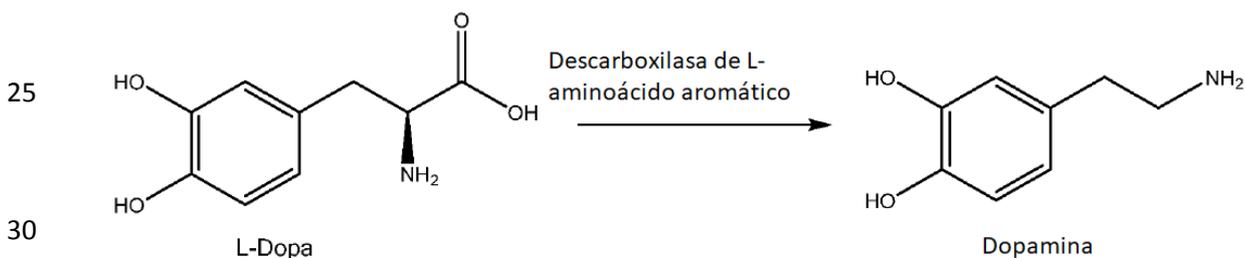
Profármacos de carbidopa y L-dopa y su uso para tratar la enfermedad de Parkinson

5 CAMPO DE LA INVENCION

[0001] La presente descripción se refiere a (a) profármacos de carbidopa, (b) profármacos de L-dopa, (c) combinaciones y composiciones farmacéuticas que comprenden un profármaco de carbidopa y/o un profármaco de L-dopa y (d) procedimientos de tratamiento de la enfermedad del Parkinson y afecciones asociadas que comprende administrar un profármaco de carbidopa y un profármaco de L-dopa a un sujeto con la enfermedad de Parkinson.

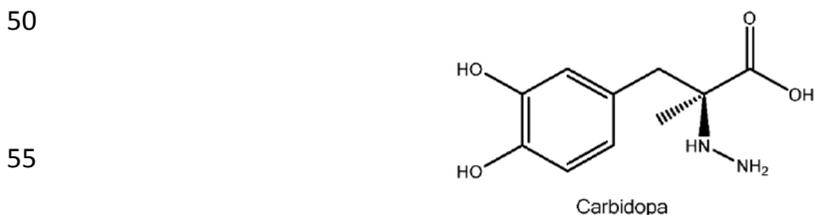
ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[0002] La enfermedad de Parkinson es una enfermedad neurodegenerativa crónica y progresiva caracterizada por la reducción de los niveles en el cerebro del neurotransmisor dopamina (es decir, 3,4-dihidroxifenetilamina). La administración de L-dopa (es decir, L-3,4-dihidroxifenilalanina), actualmente es el tratamiento más eficaz para el tratamiento de un paciente con la enfermedad de Parkinson. L-dopa, que a diferencia de la dopamina puede atravesar la barrera hemato-encefálica, se convierte enzimáticamente en el cerebro a dopamina lo que da lugar a un aumento en los niveles de dopamina:



[0003] Ciertas versiones monofosforiladas y difosforiladas de L-dopa se describen en Pawelek et al, Cancer Research (1986) 46: 493-497 por sus efectos citotóxicos contra las células de melanoma. Las composiciones que comprenden, por ejemplo, monofosfato o difosfato de L-dopa se describen en US 2012/0288446 A1 para su uso potencial en cemento óseo. Ciertos ésteres monofosforilados de L-dopa para la administración oral se dan a conocer en el documento EP 0 393 781 A2. Maeda et al., Phosphorous Research Bulletin. (2011) 25: 56-60 describe ciertas versiones monofosforiladas de L-dopa. La patente US 3.132.171 da a conocer ciertas versiones difosforiladas de L-dopa para la administración oral útil como antidepresivo.

[0004] La conversión de L-dopa a dopamina está catalizada por la descarboxilasa de L-aminoácidos aromáticos, una enzima ubicua que promueve el metabolismo central, así como periférico, de L-dopa a dopamina. Debido al metabolismo periférico de L-dopa, se requiere una dosis relativamente grande L-dopa para alcanzar los niveles de dopamina terapéuticamente eficaces en el cerebro. La administración de tales grandes dosis de L-dopa da lugar a niveles de dopamina periférica elevados que pueden causar náuseas en algunos pacientes. Para superar estos problemas, la L-dopa generalmente se coadministra con un inhibidor periférico de la descarboxilasa de L-aminoácidos aromáticos, tal como carbidopa (es decir, ácido (2S)-3-(3,4-dihidroxifenil)-2-hidrazino-2-metilpropanoico):



La coadministración de carbidopa con L-dopa inhibe el metabolismo periférico de la L-dopa a dopamina, lo que reduce significativamente la dosis de L-dopa que se requiere para una respuesta terapéuticamente eficaz y reduce los efectos secundarios asociados.

[0005] Incluso cuando L-dopa y carbidopa son coadministrados, sin embargo, es difícil mantener consistentemente los niveles de dopamina deseados en el cerebro debido a la semivida relativamente corta de L-dopa en plasma. Además, la tolerancia de muchos pacientes a la variabilidad en los niveles de dopamina en el cerebro disminuye a medida que progresa la enfermedad. Un enfoque que ha sido eficaz en la reducción de la variabilidad de

los niveles de dopamina es la liberación intestinal continua de una dosis ajustable de un gel de L-dopa/carbidopa conocido por su nombre comercial, Duodopa® en Europa y Duopa® en los Estados Unidos. Duodopa®/Duopa® es una suspensión de L-dopa/monohidrato de carbidopa (relación 4:1 de L-dopa a monohidrato de carbidopa) en un gel acuoso (carboximetilcelulosa sódica) que tiene una viscosidad que permite la distribución homogénea de partículas de sustancia micronizada. El gel se suministra al intestino delgado proximal a través de un tubo yeyunal insertado a través de un puerto de gastrostomía endoscópica percutánea. Duodopa®/Duopa® se envasa en depósitos de medicación y se administra de forma continua a través de una bomba de infusión ambulatoria controlada por software. Aunque la L-dopa y la carbidopa han sido coadministradas para tratar la enfermedad de Parkinson durante varias décadas, un sistema de administración farmacocinéticamente coherente que no requiera la inserción intestinal no está disponible comercialmente.

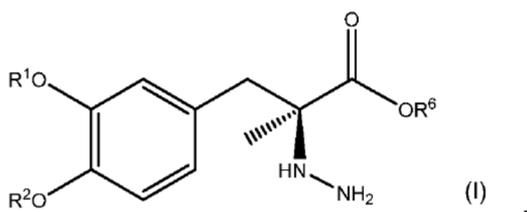
[0006] Un reto importante para el desarrollo de modos de administración de L-dopa y carbidopa menos invasivos o de otro modo mejorados ha sido la solubilidad de estos compuestos. Cada uno de ellos tiene una baja solubilidad acuosa en el intervalo de pH requerido para la infusión. Son deseables formulaciones estables, más altamente concentradas, y/o menos viscosas que comprenden L-dopa y/o carbidopa (o compuestos capaces de bioconversión *in vivo* a L-dopa y/o carbidopa). Tales formulaciones pueden proporcionar ventajas sobre la terapia de infusión intestinal existente, incluyendo: (a) disminución del volumen y mejora de la capacidad de bombeo de la formulación a ser administrada al paciente que también permita una reducción del tamaño y peso del dispositivo de administración; (b) extensión de la vida útil de la formulación mediante la reducción de la degradación y mejora de la estabilidad de la formulación; y/o (c) proporcionar al paciente una mayor flexibilidad en la gestión de su tratamiento al reducir o eliminar los requisitos de almacenamiento en frío para la formulación (por ejemplo, tiempos más largos para manipular la formulación fuera del almacenamiento refrigerado). Tales formulaciones estables, más altamente concentradas y/o menos viscosas se pueden emplear también en los modos menos invasivos de administración (por ejemplo, infusión subcutánea).

[0007] Por consiguiente, existe una continua necesidad de composiciones y procedimientos mejorados que pueden proporcionar niveles de dopamina continuos y consistentes en el cerebro para tratar eficazmente trastornos del movimiento, tales como la enfermedad de Parkinson. La presente descripción proporciona tales composiciones y procedimientos mejorados.

30 CARACTERÍSTICAS DE LA INVENCION

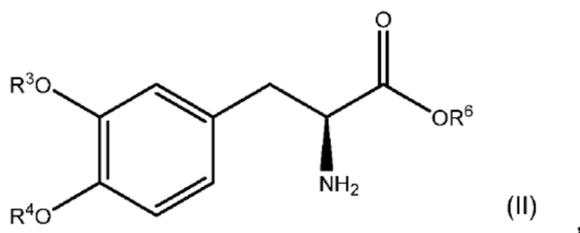
[0008] La presente invención proporciona composiciones farmacéuticas y su uso en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, así como compuestos, tal como se establece en las reivindicaciones adjuntas.

[0009] En un aspecto, la presente descripción se refiere a un compuesto correspondiente en estructura a la Fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, $-P(O)(OH)_2$ y $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; R^5 es un alquilo C_1-C_4 ; R^6 es hidrógeno o un alquilo C_1-C_4 ; y siempre que al menos uno de R^1 y R^2 sea $-P(O)(OH)_2$ o $-R^5-O-P(O)(OH)_2$.

[0010] En otro aspecto, la presente descripción se refiere a un compuesto correspondiente en estructura a la Fórmula (II):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^3 y R^4 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, $-P(O)(OH)_2$ y $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; R^5 es un alquilo C_1-C_4 ; R^6 es hidrógeno o un alquilo C_1-C_4 ; y siempre que al menos uno de R^3 y R^4 sea $-P(O)(OH)_2$ o $-R^5-O-P(O)(OH)_2$.

5 **[0011]** En otro aspecto, la presente descripción se refiere a una combinación farmacéutica que comprende un primer compuesto que corresponde en estructura a la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un segundo compuesto que corresponde en estructura a la Fórmula (II) o una sal farmacéuticamente sal aceptable del mismo.

10 **[0012]** En otro aspecto, la presente descripción se refiere a una composición farmacéutica que comprende un primer compuesto que corresponde en estructura a la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable. En ciertos aspectos, la composición farmacéutica puede comprender además un segundo compuesto correspondiente en estructura a la Fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 **[0013]** En otro aspecto, la presente descripción se refiere a un procedimiento de tratamiento de la enfermedad de Parkinson o una afección asociada en un paciente que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de una combinación farmacéutica que comprende un primer compuesto que corresponde en estructura a la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un segundo compuesto que corresponde en estructura a la Fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En ciertos aspectos, el procedimiento comprende administrar el primer compuesto correspondiente en estructura a la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y el segundo compuesto correspondiente en estructura a la Fórmula (II) en una sola composición farmacéutica o en composiciones farmacéuticas separadas.

20 **[0014]** Otras ventajas de la presente descripción serán evidentes para un experto en la técnica a partir de la lectura de esta solicitud de patente. Los párrafos siguientes pretenden ser ilustrativos y no deben considerarse que limitan el alcance de la invención.

25 **BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS**

30 **[0015]** La Figura 1 es un gráfico de la solubilidad de L-dopa 4'-monofosfato y carbidopa 4'-monofosfato a un pH de 7,4 y la solubilidad de L-dopa y carbidopa.

La Figura 2 es un gráfico de la liberación de hidrazina de una solución de L-dopa 4'-monofosfato y carbidopa 4'-fosfato en una proporción de 4:1 a diferentes niveles de pH.

La Figura 3 es un gráfico que compara la liberación de hidracina entre Duopa® y una solución de L-dopa 4'-monofosfato y carbidopa 4'-monofosfato en una proporción de 4:1.

35 La Figura 4 es un perfil de concentración con el tiempo de los niveles en sangre de L-dopa en ratas después de la administración de una combinación de L-dopa 3',4'-difosfato y carbidopa 3',4'-difosfato a diferentes proporciones de dosis.

La figura 5 es un perfil de concentración con el tiempo de los niveles en sangre de carbidopa en ratas después de la administración de una combinación de L-dopa 3',4'-difosfato y carbidopa 3',4'-difosfato a diferentes proporciones de dosis.

40 La figura 6 es un gráfico de la los niveles en sangre en estado estacionario de L-dopa y carbidopa en ratas después de la administración de una combinación de L-dopa 3',4'-difosfato y carbidopa 3',4'-difosfato a diferentes proporciones de dosis.

La Figura 7 es un perfil de concentración con el tiempo de los niveles en sangre de L-dopa y los niveles en sangre de L-dopa 4'-monofosfato en ratas después de la administración de una combinación de L-dopa 4'-monofosfato y carbidopa 4'-monofosfato en una proporción de 4:1.

45 La Figura 8 es un perfil de concentración con el tiempo de los niveles en sangre de L-dopa en los seres humanos después de la administración de Duopa®.

La Figura 9 es un perfil de concentración con el tiempo de los niveles en sangre de carbidopa y los niveles en sangre de carbidopa 4'-monofosfato en ratas después de la administración de una combinación de L-dopa 4'-monofosfato y carbidopa 4'-monofosfato en una proporción de 4:1.

50 La Figura 10 es un perfil de concentración con el tiempo de los niveles en sangre de L-dopa en minicerdos después de la administración de una combinación de L-dopa 3',4'-difosfato y carbidopa 3',4'-difosfato a diferentes proporciones de dosis.

La Figura 11 es un perfil de concentración con el tiempo de los niveles en sangre de L-dopa y los niveles en sangre de L-dopa 4'-monofosfato en minicerdos después de la administración de una combinación de L-dopa 4'-monofosfato y carbidopa 4'-monofosfato en una proporción de 15:1.

55 La Figura 12 es un perfil de concentración con el tiempo de los niveles en sangre de carbidopa y los niveles en sangre de carbidopa 4'-monofosfato en minicerdos después de la administración de una combinación de L-dopa 4'-monofosfato y carbidopa 4'-monofosfato en una proporción de 15:1.

60 La Figura 13 es un patrón de difracción de rayos X de polvo de L-dopa 4'-monofosfato anhidro (i).

La Figura 14 es un patrón de difracción de rayos X de polvo de L-dopa 4'-monofosfato anhidro (ii).

La Figura 15 es un patrón de difracción de rayos X de polvo de L-dopa 3'-monofosfato.

La Figura 16 es un patrón de difracción de rayos X de polvo de L-dopa 3',4'-difosfato trihidratado.

La Figura 17 es un patrón de difracción de rayos X de polvo de carbidopa 4'-monofosfato trihidratado.

65 La Figura 18 es un patrón de difracción de rayos X de polvo de carbidopa 4'-monofosfato dihidratado.

La Figura 19 es un patrón de difracción de rayos X de polvo de carbidopa 4'-monofosfato deshidratado.

La Figura 20 es un patrón de difracción de rayos X de polvo de carbidopa 3'-monofosfato (i).
 La Figura 21 es un patrón de difracción de rayos X de polvo de carbidopa 3'-monofosfato (ii).
 La Figura 22 es un patrón de difracción de rayos X de polvo de carbidopa 3',4'-difosfato como sal de sodio.

5 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

10 [0016] Esta descripción escrita usa ejemplos para describir la invención, incluyendo el mejor modo, y también para permitir que cualquier experto en la técnica ponga en práctica la invención, incluyendo la fabricación y el uso de cualquiera de los profármacos o composiciones farmacéuticas de carbidopa fosfato descritos, y la realización de cualquiera de los procedimientos o métodos descritos.

I. Definiciones

15 [0017] Los encabezados de sección tal como se utilizan en esta sección y en toda la descripción no pretenden ser limitantes.

20 [0018] Cuando se menciona un intervalo numérico, cada número del medio dentro del intervalo se contempla explícitamente con el mismo grado de precisión. Por ejemplo, para el intervalo de 6 a 9, se contemplan los números 7 y 8, además de 6 y 9, y para el intervalo de 6,0 a 7,0, se contemplan explícitamente los números 6,0, 6,1, 6,2, 6,3, 6,4, 6,5, 6,6, 6,7, 6,8, 6,9 y 7,0. De la misma manera, todas las proporciones citadas también incluyen todos los subintervalos que caen dentro de la relación más amplia.

25 [0019] Las formas singulares "un", "una" y "el/la" incluyen referentes plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

[0020] El término "y/o", como se usa en una frase tal como "A y/o B" en el presente documento pretende incluir "A y B", "A o B", "A", y "B".

30 [0021] El término "aproximadamente" se refiere generalmente a un intervalo de números que un experto en la técnica podría considerar equivalente al valor mencionado (es decir, que tiene la misma función o resultado). En muchos ejemplos, el término "aproximadamente" puede incluir números que se redondean a la cifra significativa más cercana.

35 [0022] A menos que el contexto requiera lo contrario, los términos "comprenden", "comprende" y "que comprende" se usan en base y claro entendimiento de que deben interpretarse inclusivamente, en lugar de exclusivamente, y que el solicitante tiene la intención de que cada una de estas palabras se interpreten así en la interpretación de esta patente, incluyendo las reivindicaciones siguientes.

40 [0023] Los términos "mejorar" y "que mejora" tienen su significado claro y habitual para un experto en la técnica de las ciencias farmacéuticas o médicas y específicamente incluyen mejorar los efectos de la enfermedad de Parkinson, o la disminución de un efecto secundario de la enfermedad de Parkinson.

[0024] El término "paciente" incluye mamíferos y seres humanos, particularmente seres humanos.

45 [0025] El término "portador farmacéuticamente aceptable" o "excipiente farmacéuticamente aceptable" se refiere a cualquier y todos los disolventes, medios de dispersión, conservantes, antioxidantes, recubrimientos, agentes isotónicos y retardadores de la absorción, y similares, que son compatibles con la administración farmacéutica.

50 [0026] El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal de un compuesto que es farmacéuticamente aceptable y que posee la actividad farmacológica deseada del compuesto original. Tales sales incluyen: (1) sales de adición de ácido formadas con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares; o formadas con ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etano-disulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido 4-clorobencenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido alcanforsulfónico, ácido 4-metil-biciclo [2.2.2]-oct-2-en-1-carboxílico, ácido glucoheptónico, ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido butilacético terciario, ácido lauril sulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucónico y similares; y (2) sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto original se reemplaza por un ion metálico, por ejemplo, un ión de metal alcalino, un ión alcalinotérreo o un ion de aluminio; o se coordina con una base orgánica, tal como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, N-metilglucamina, dicitlohexilamina, y similares.

60 [0027] Los términos "reducir" y "que reduce" tienen sus significados claros y habituales para un experto en la técnica de ciencias farmacéuticas o médicas y específicamente incluyen la disminución o reducción del número de ejemplos, la duración, o la intensidad, de un efecto secundario de la enfermedad Parkinson, tal como discinesias o alucinaciones.

[0028] El término "cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un paciente que sufre de o es susceptible a la enfermedad de Parkinson o una afección asociada, es suficiente, ya sea solo o en combinación con terapias adicionales, para efectuar el tratamiento para la enfermedad de Parkinson o la afección asociada. La "cantidad terapéuticamente eficaz" variará dependiendo, por ejemplo, del compuesto, de la afección tratada y su gravedad, y la edad y el peso del paciente a tratar.

[0029] Los términos "tratar" y "que trata" tienen su significado claro y ordinario para un experto en la técnica de las ciencias médicas o farmacéutica e incluyen específicamente la mejora de la calidad de vida o la reducción de los síntomas o efectos secundarios de la enfermedad de Parkinson.

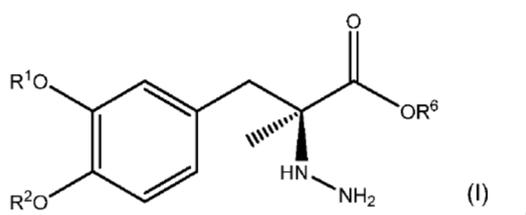
II. Profármacos de Carbidopa y L Dopa

[0030] Como se señaló anteriormente, la solubilidad acuosa intrínsecamente baja de L-dopa y carbidopa a pH fisiológicamente aceptable para la infusión presenta un desafío técnico significativo para el desarrollo de mejores composiciones farmacéuticas y mejores procedimientos de tratamiento. Estos retos incluyen, por ejemplo, dificultades en la consecución del volumen de dosificación apropiado y la estabilidad de la formulación dentro de las limitaciones de pH requeridas. Estos retos se complican aún más por el requisito de que las composiciones farmacéuticas y procedimientos de tratamiento proporcionan un control farmacocinéticamente apropiado y farmacocinéticamente consistente de los niveles de dopamina en el cerebro del paciente.

[0031] Los enfoques con profármacos previos han fracasado por una serie de razones debido a estos desafíos técnicos (incluyendo estabilidad química insuficiente, insuficiente solubilidad, problemas de bioconversión *in vivo* y similares) y no hay profármacos de L-dopa o profármacos de carbidopa para infusión que se hayan comercializado exitosamente. Los profármacos, combinaciones y composiciones farmacéuticas, y procedimientos de tratamiento de la presente descripción, sin embargo, han superado estos retos. Pueden ser utilizados para el tratamiento de pacientes que sufren de la enfermedad de Parkinson y otras afecciones y no siempre requieren cirugía invasiva. En diversas realizaciones de la presente descripción, las composiciones comprenden profármacos de L-dopa y carbidopa que se convierten a la L-dopa y carbidopa *in vivo* lo que permite el suministro mediante los procedimientos de administración continuos que incluyen intragástrica, intramuscular, intravenosa y subcutánea. Estos nuevos profármacos, combinaciones, composiciones y procedimientos de la presente descripción representan un avance en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson y otras afecciones relacionadas.

A. Profármacos de carbidopa

[0032] En una realización, por lo tanto, la presente invención se refiere a un compuesto correspondiente en estructura a la Fórmula (I):



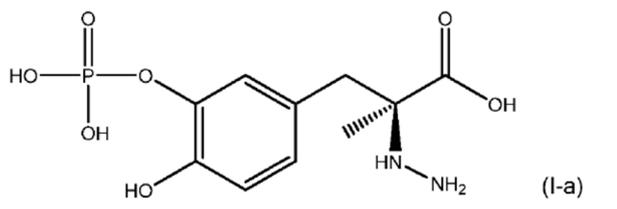
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, $-P(O)(OH)_2$ y $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; R^5 es un alquilo C_1-C_4 ; R^6 es hidrógeno o un alquilo C_1-C_4 ; y siempre que al menos uno de R^1 y R^2 sea $-P(O)(OH)_2$ o $-R^5-O-P(O)(OH)_2$. En un aspecto, el compuesto corresponde en estructura a la Fórmula (I). En otro aspecto, el compuesto es una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto correspondiente en estructura a la Fórmula (I).

[0033] En otra realización, la presente descripción se refiere a un compuesto correspondiente en estructura a la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y $-P(O)(OH)_2$; R^6 es hidrógeno o un alquilo C_1-C_4 ; y siempre que al menos uno de R^1 y R^2 sea $-P(O)(OH)_2$. En un aspecto, el compuesto corresponde en estructura a la Fórmula (I). En otro aspecto, el compuesto es una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto correspondiente en estructura a la Fórmula (I).

[0034] En otra realización, la presente descripción se refiere a un compuesto correspondiente en estructura a la Fórmula (I-a):

5

10



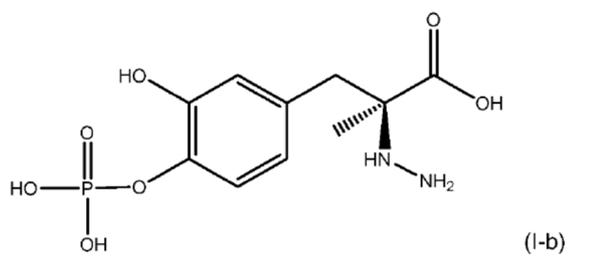
15

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En un aspecto, el compuesto corresponde en estructura a la Fórmula (I-a). En otro aspecto, el compuesto es una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto correspondiente en estructura a la Fórmula (I-a).

20

[0035] En otra realización, la presente descripción se refiere a un compuesto correspondiente en estructura a la Fórmula (I-b):

25



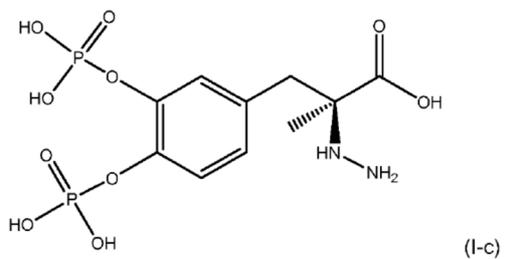
30

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En un aspecto, el compuesto corresponde en estructura a la Fórmula (I-b). En otro aspecto, el compuesto es una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto correspondiente en estructura a la Fórmula (I-b).

35

[0036] En otra realización, la presente descripción se refiere a un compuesto correspondiente en estructura a la Fórmula (I-c):

40



45

50

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En un aspecto, el compuesto corresponde en estructura a la Fórmula (I-c). En otro aspecto, el compuesto es una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto correspondiente en estructura a la Fórmula (I-c).

55

[0037] En otra realización, la presente descripción se refiere a un compuesto correspondiente en estructura a la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; en la que R^5 es un alquilo C_1-C_4 ; R^6 es hidrógeno o un alquilo C_1-C_4 ; y siempre que al menos uno de R^1 y R^2 sea $-R^5-O-P(O)(OH)_2$

60

[0038] En otra realización, la presente descripción se refiere a un compuesto correspondiente en estructura a la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; en la que R^5 es metilo; R^6 es hidrógeno o un alquilo C_1-C_4 ; y siempre que al menos uno de R^1 y R^2 sea $-R^5-O-P(O)(OH)_2$.

65

[0039] En otra realización, la presente descripción se refiere a un compuesto correspondiente en estructura a la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; en la que R^5 es etilo; R^6 es hidrógeno o un alquilo C_1-C_4 ; y siempre que al menos uno de R^1 y R^2 sea $-R^5-O-P(O)(OH)_2$.

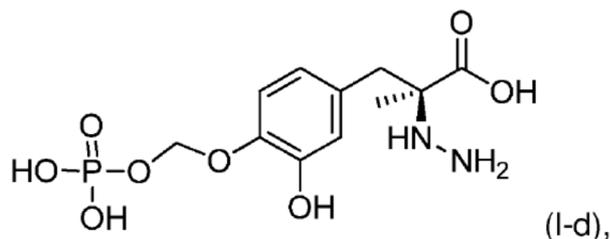
[0040] En otra realización, la presente descripción se refiere a un compuesto correspondiente en estructura a la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; en la que R^5 es propilo; R^6 es hidrógeno o un alquilo C_1-C_4 ; y siempre que al menos uno de R^1 y R^2 sea $-R^5-O-P(O)(OH)_2$.

[0041] En otra realización, la presente descripción se refiere a un compuesto correspondiente en estructura a la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; en la que R^5 es butilo; R^6 es hidrógeno o un alquilo C_1-C_4 ; y siempre que al menos uno de R^1 y R^2 sea $-R^5-O-P(O)(OH)_2$.

[0042] En otra realización, la presente descripción se refiere a un compuesto correspondiente en estructura a la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, $-P(O)(OH)_2$ y $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; R^5 es un alquilo C_1-C_2 ; R^6 es hidrógeno o un alquilo C_1-C_4 ; y siempre que al menos uno de R^1 y R^2 sea $-P(O)(OH)_2$ o $-R^5-O-P(O)(OH)_2$.

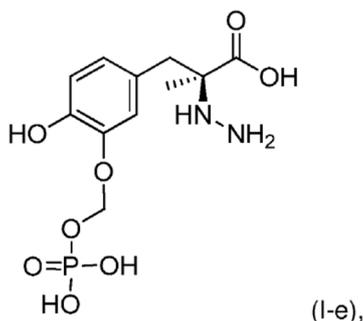
[0043] En otra realización, la presente descripción se refiere a un compuesto correspondiente en estructura a la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; R^5 es un alquilo C_1-C_2 ; R^6 es hidrógeno; y siempre que al menos uno de R^1 y R^2 sea $-R^5-O-P(O)(OH)_2$.

[0044] En otra realización, la presente descripción se refiere a un compuesto correspondiente en estructura a la Fórmula (I-d):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En un aspecto, el compuesto corresponde en estructura a la Fórmula (I-d). En otro aspecto, el compuesto es una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto correspondiente en estructura a la Fórmula (I-d).

[0045] En otra realización, la presente descripción se refiere a un compuesto correspondiente en estructura a la Fórmula (I-e):



[0046] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En un aspecto, el compuesto corresponde en estructura a la Fórmula (I-e). En otro aspecto, el compuesto es una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto correspondiente en estructura a la Fórmula (I-e).

[0047] En otra realización, la presente descripción se refiere a un compuesto correspondiente en estructura a la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y $-P(O)(OH)_2$; R^6 es hidrógeno o un alquilo C_1-C_4 ; y siempre que al menos uno de R^1 y R^2 sea $-P(O)(OH)_2$.

[0048] En otra realización, la presente descripción se refiere a un compuesto correspondiente en estructura a la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y $-P(O)(OH)_2$; R^6 es metilo; y siempre que al menos uno de R^1 y R^2 sea $-P(O)(OH)_2$.

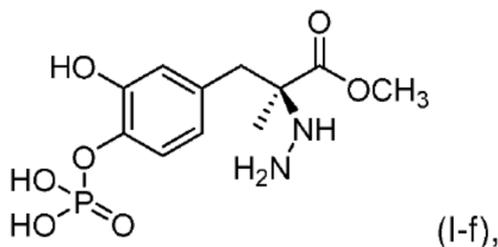
[0049] En otra realización, la presente descripción se refiere a un compuesto correspondiente en estructura a la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y $-P(O)(OH)_2$; R^6 es etilo; y siempre que al menos uno de R^1 y R^2 sea $-P(O)(OH)_2$.

[0050] En otra realización, la presente descripción se refiere a un compuesto correspondiente en estructura a la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y $-P(O)(OH)_2$; R^6 es propilo; y siempre que al menos uno de R^1 y R^2 sea $-P(O)(OH)_2$.

[0051] En otra realización, la presente descripción se refiere a un compuesto correspondiente en estructura a la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y $-P(O)(OH)_2$; R^6 es butilo; y siempre que al menos uno de R^1 y R^2 sea $-P(O)(OH)_2$.

[0052] En otra realización, la presente descripción se refiere a un compuesto correspondiente en estructura a la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^1 y R^2 son cada uno independientemente hidrógeno, $-P(O)(OH)_2$ y $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; R^5 es alquilo C_1-C_2 ; R^6 es alquilo C_1-C_2 ; y siempre que al menos uno de R^1 y R^2 sea $-P(O)(OH)_2$ o $-R^5-O-P(O)(OH)_2$.

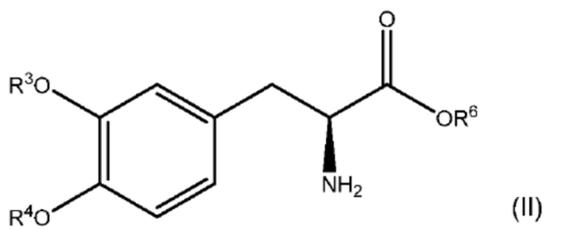
[0053] En otra realización, la presente descripción se refiere a un compuesto correspondiente en estructura a la Fórmula (I-f):



[0054] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En un aspecto, el compuesto corresponde en estructura a la Fórmula (I-f). En otro aspecto, el compuesto es una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto correspondiente en estructura a la Fórmula (I-f).

B. Profármacos de L-Dopa

[0055] En un ejemplo, la presente descripción se refiere a un compuesto correspondiente en estructura a la Fórmula (II):

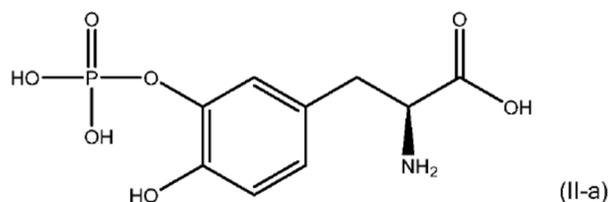


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^3 y R^4 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, $-P(O)(OH)_2$ y $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; R^5 es un alquilo C_1-C_4 ; R^6 es hidrógeno o un alquilo C_1-C_4 ; y siempre que al menos uno de R^3 y R^4 sea $-P(O)(OH)_2$ o $-R^5-O-P(O)(OH)_2$. En un aspecto, el compuesto corresponde en estructura a la Fórmula (II). En otro aspecto, el compuesto es una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto correspondiente en estructura a la Fórmula (II).

[0056] En otro ejemplo, la presente descripción se refiere a un compuesto correspondiente en estructura a la fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^3 y R^4 se seleccionan cada uno independientemente

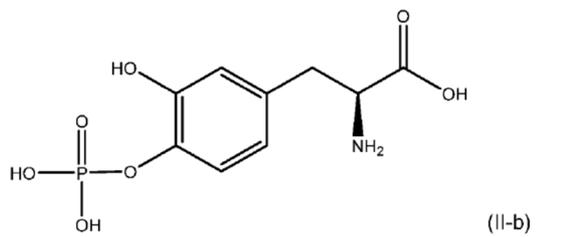
del grupo que consiste en hidrógeno y $-P(O)(OH)_2$; R^6 es hidrógeno o un alquilo C_1-C_4 ; y siempre que al menos uno de R^3 y R^4 sea $-P(O)(OH)_2$. En un aspecto, el compuesto corresponde en estructura a la Fórmula (II). En otro aspecto, el compuesto es una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto correspondiente en estructura a la Fórmula (II).

5
 [0057] En otro ejemplo, la presente descripción se refiere a un compuesto correspondiente en estructura a la Fórmula (II-a):



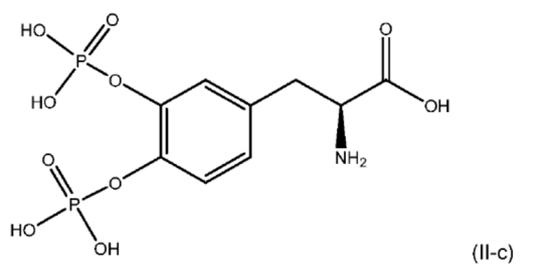
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En un aspecto, el compuesto corresponde en estructura a la Fórmula (II-a). En otro aspecto, el compuesto es una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto correspondiente en estructura a la Fórmula (II-a).

20
 [0058] En otro ejemplo, la presente descripción se refiere a un compuesto correspondiente en estructura a la Fórmula (II-b):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En un aspecto, el compuesto corresponde en estructura a la Fórmula (II-b). En otro aspecto, el compuesto es una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto correspondiente en estructura a la Fórmula (II-b).

35
 [0059] En otro ejemplo, la presente descripción se refiere a un compuesto correspondiente en estructura a la Fórmula (II-c):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En un aspecto, el compuesto corresponde en estructura a la Fórmula (II-c). En otro aspecto, el compuesto es una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto correspondiente en estructura a la Fórmula (II-c).

55
 [0060] En otro ejemplo, la presente descripción se refiere a un compuesto correspondiente en estructura a la Fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^3 y R^4 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; en la que R^5 es un alquilo C_1-C_4 ; R^6 es hidrógeno o un alquilo C_1-C_4 ; y siempre que al menos uno de R^3 y R^4 sea $-R^5-O-P(O)(OH)_2$.

60
 [0061] En otro ejemplo, la presente descripción se refiere a un compuesto correspondiente en estructura a la Fórmula (II), en la que R^3 y R^4 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; en la que R^5 es metilo; R^6 es hidrógeno o un alquilo C_1-C_4 ; y siempre que al menos uno de R^3 y R^4 sea $-R^5-O-P(O)(OH)_2$.

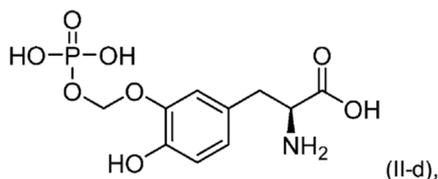
65

[0062] En otro ejemplo, la presente descripción se refiere a un compuesto correspondiente en estructura a la Fórmula (II), en la que R^3 y R^4 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; en la que R^5 es etilo; R^6 es hidrógeno o un alquilo C_1-C_4 ; y siempre que al menos uno de R^3 y R^4 sea $-R^5-O-P(O)(OH)_2$.

[0063] En otro ejemplo, la presente descripción se refiere a un compuesto correspondiente en estructura a la Fórmula (II), en la que R^3 y R^4 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; en la que R^5 es propilo; R^6 es hidrógeno o un alquilo C_1-C_4 ; y siempre que al menos uno de R^3 y R^4 sea $-R^5-O-P(O)(OH)_2$.

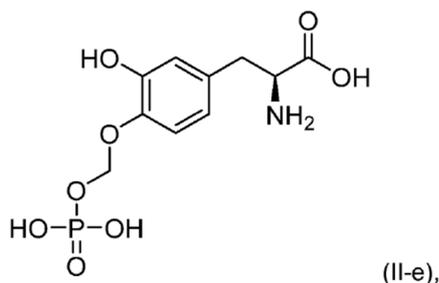
[0064] En otro ejemplo, la presente descripción se refiere a un compuesto correspondiente en estructura a la Fórmula (II), en la que R^3 y R^4 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; en la que R^5 es butilo; R^6 es hidrógeno o un alquilo C_1-C_4 ; y siempre que al menos uno de R^3 y R^4 sea $-R^5-O-P(O)(OH)_2$.

[0065] En otro ejemplo, la presente descripción se refiere a un compuesto correspondiente en estructura a la Fórmula (II-d):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En un aspecto, el compuesto corresponde en estructura a la Fórmula (II-d). En otro aspecto, el compuesto es una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto correspondiente en estructura a la Fórmula (II-d).

[0066] En otro ejemplo, la presente descripción se refiere a un compuesto correspondiente en estructura a la Fórmula (II-e):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En un aspecto, el compuesto corresponde en estructura a la Fórmula (II-e). En otro aspecto, el compuesto es una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto correspondiente en estructura a la Fórmula (II-e).

[0067] En otro ejemplo, la presente descripción se refiere a un compuesto correspondiente en estructura a la Fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^3 y R^4 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y $-P(O)(OH)_2$; R^6 es hidrógeno o un alquilo C_1-C_4 ; y siempre que al menos uno de R^3 y R^4 sea $-P(O)(OH)_2$.

[0068] En otro ejemplo, la presente descripción se refiere a un compuesto correspondiente en estructura a la Fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^3 y R^4 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y $-P(O)(OH)_2$; R^6 es metilo; y siempre que al menos uno de R^3 y R^4 sea $-P(O)(OH)_2$.

[0069] En otro ejemplo, la presente descripción se refiere a un compuesto correspondiente en estructura a la Fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^3 y R^4 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y $-P(O)(OH)_2$; R^6 es etilo; y siempre que al menos uno de R^3 y R^4 sea $-P(O)(OH)_2$.

[0070] En otro ejemplo, la presente descripción se refiere a un compuesto correspondiente en estructura a la Fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^3 y R^4 se seleccionan cada uno independientemente

del grupo que consiste en hidrógeno y $-P(O)(OH)_2$; R^6 es propilo; y siempre que al menos uno de R^3 y R^4 sea $-P(O)(OH)_2$.

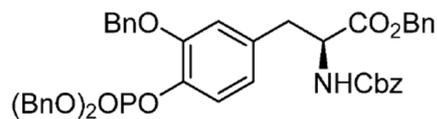
5 [0071] En otro ejemplo, la presente descripción se refiere a un compuesto correspondiente en estructura a la Fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^3 y R^4 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y $-P(O)(OH)_2$; R^6 es butilo; y siempre que al menos uno de R^3 y R^4 sea $-P(O)(OH)_2$.

10 [0072] En otro ejemplo, la presente descripción se refiere a un compuesto correspondiente en estructura a la Fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^3 es hidrógeno; R^4 es $-P(O)(OH)_2$; y R^6 es metilo.

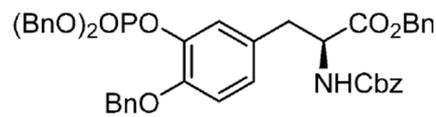
III. Intermedios

15 [0073] Las nuevas rutas de síntesis descritas en este documento para la fabricación de fosfatos de L-dopa y fosfatos de carbidopa han conducido a los siguientes nuevos compuestos intermedios:

20



25



30

(b)

(a)

35

40

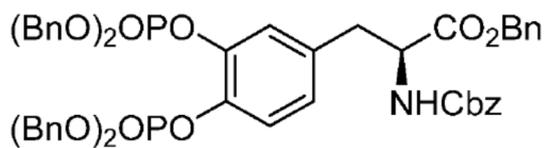
45

50

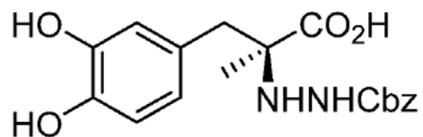
55

60

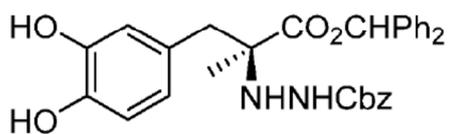
65



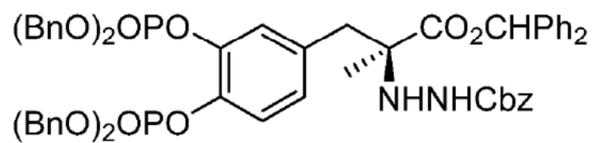
(c)



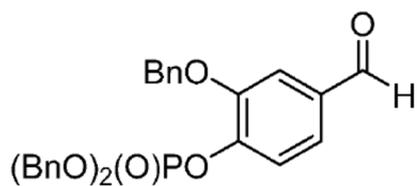
(d)



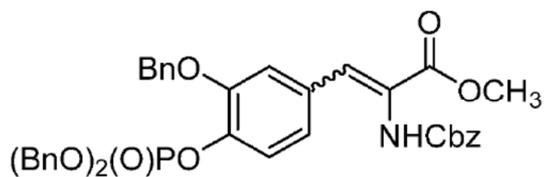
(e)



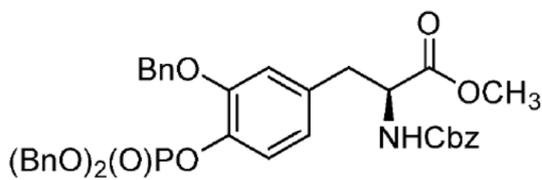
(f)



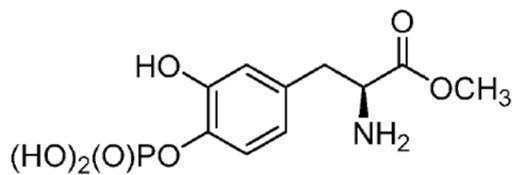
(g)



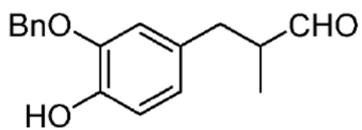
(h)



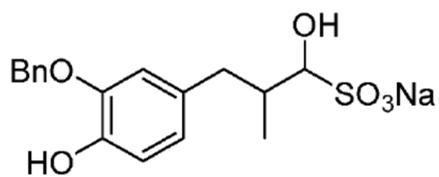
(i)



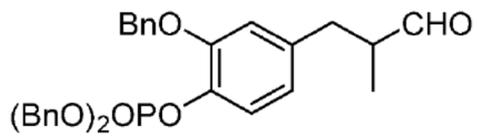
(j)



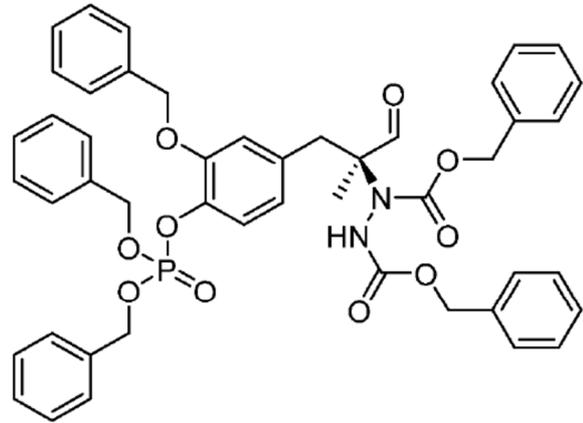
(k)



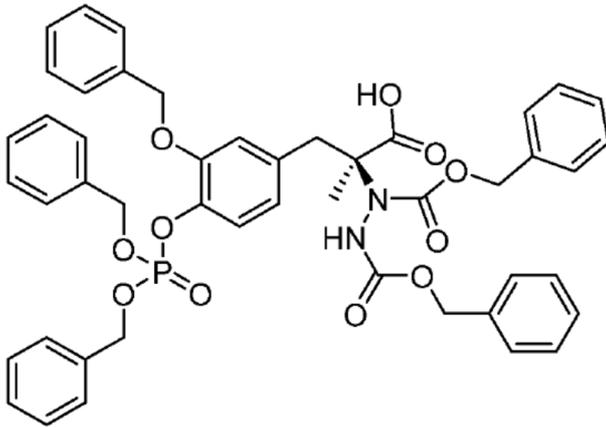
(l)



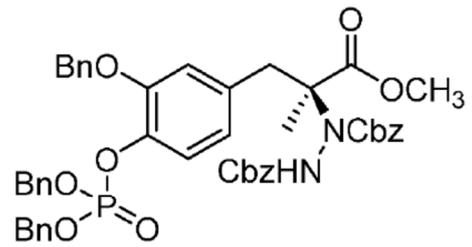
(m)



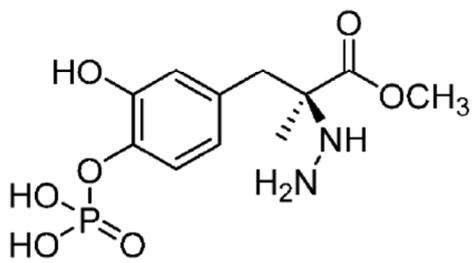
(n)



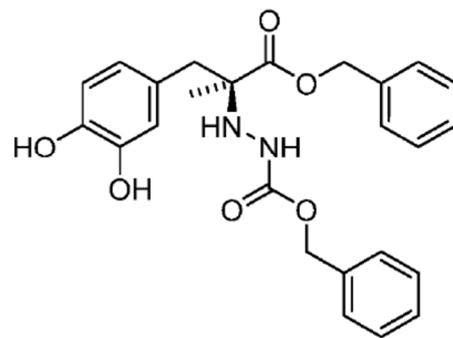
(o)



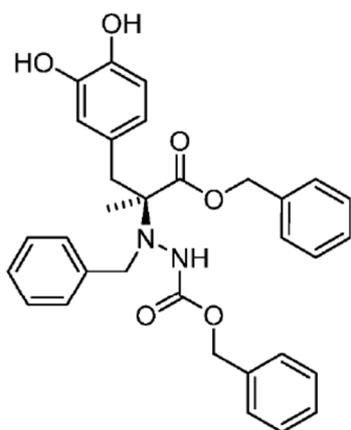
(p)



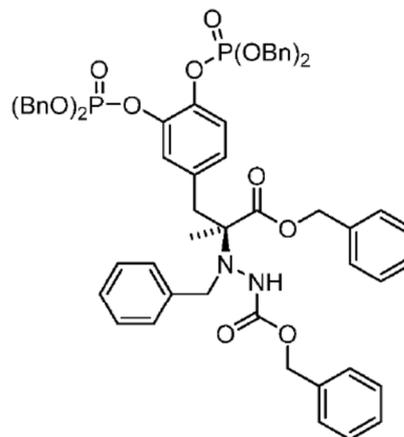
(q)



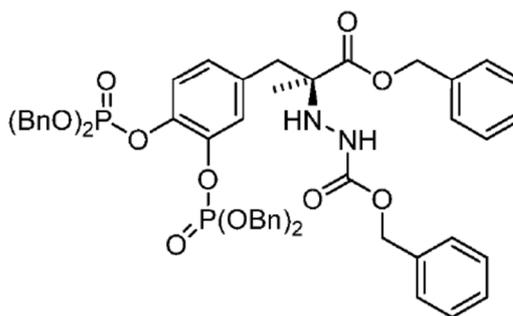
(r)



(s)



(t)



(u)

[0074] Como se usa en este documento, "Bn" se refiere a un grupo bencilo y "Cbz" se refiere a un grupo carboxibencilo.

IV. Combinaciones/Composiciones farmacéuticas

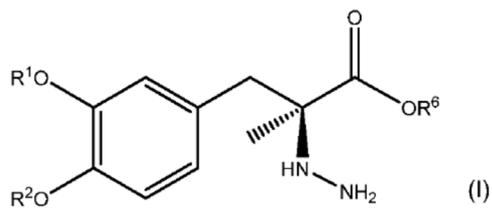
[0075] La presente descripción también se refiere a combinaciones y composiciones farmacéuticas que comprenden un profármaco de carbidopa y/o un profármaco de L-dopa.

[0076] En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas comprenden un profármaco de carbidopa. En algunos ejemplos, las composiciones farmacéuticas comprenden un profármaco de L-dopa. En todavía otras realizaciones, las composiciones farmacéuticas comprenden un profármaco de carbidopa y un profármaco de L-dopa.

[0077] Los profármacos de carbidopa y L-dopa descritos en este documento (y sus sales farmacéuticamente aceptables) se pueden formular en la misma composición farmacéutica o pueden estar presentes en composiciones farmacéuticas separadas. Por ejemplo, una combinación farmacéutica descrita en este documento puede comprender un profármaco de carbidopa en una primera composición farmacéutica y un profármaco de L-dopa en una segunda composición farmacéutica separada. Alternativamente, la combinación farmacéutica puede comprender un profármaco de carbidopa y un profármaco de L-dopa en la misma composición farmacéutica.

A. Primer compuesto y segundo compuesto

[0078] La composición farmacéutica de la invención comprende un primer compuesto que corresponde en estructura a la Fórmula (I):



10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable; en la que R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, $-P(O)(OH)_2$ y $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; R^5 es un alquilo C_1-C_4 ; R^6 es hidrógeno o un alquilo C_1-C_4 ; y siempre que al menos uno de R^1 y R^2 sea $-P(O)(OH)_2$ o $-R^5-O-P(O)(OH)_2$. En un aspecto, la composición comprende un primer compuesto que corresponde en estructura a la Fórmula (I). En otro aspecto, la composición comprende una sal farmacéuticamente aceptable del primer compuesto correspondiente en estructura a la Fórmula (I).

15 [0079] En una realización, la composición farmacéutica comprende un primer compuesto correspondiente en estructura a la Fórmula (I-a) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable. En un aspecto, la composición comprende un primer compuesto que corresponde en estructura a la Fórmula (I-a). En otro aspecto, la composición comprende una sal farmacéuticamente aceptable del primer compuesto correspondiente en estructura a la Fórmula (I-a).

20 [0080] En otra realización, la composición farmacéutica comprende un primer compuesto correspondiente en estructura a la Fórmula (I-b) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable. En un aspecto, la composición comprende un primer compuesto que corresponde en estructura a la Fórmula (I-b). En otro aspecto, la composición comprende una sal farmacéuticamente aceptable del primer compuesto correspondiente en estructura a la Fórmula (I-b).

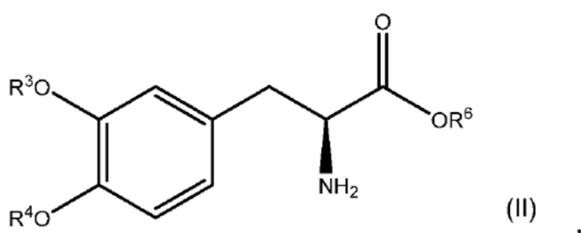
25 [0081] En otra realización, la composición farmacéutica comprende un primer compuesto correspondiente en estructura a la Fórmula (I-c) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable. En un aspecto, la composición comprende un primer compuesto que corresponde en estructura a la Fórmula (I-c). En otro aspecto, la composición comprende una sal farmacéuticamente aceptable del primer compuesto correspondiente en estructura a la Fórmula (I-c).

30 [0082] En otra realización, la composición farmacéutica comprende un primer compuesto correspondiente en estructura a la Fórmula (I-d) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable. En un aspecto, la composición comprende un primer compuesto que corresponde en estructura a la Fórmula (I-d). En otro aspecto, la composición comprende una sal farmacéuticamente aceptable del primer compuesto correspondiente en estructura a la Fórmula (I-d).

35 [0083] En otra realización, la composición farmacéutica comprende un primer compuesto correspondiente en estructura a la Fórmula (I-e) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable. En un aspecto, la composición comprende un primer compuesto que corresponde en estructura a la Fórmula (I-e). En otro aspecto, la composición comprende una sal farmacéuticamente aceptable del primer compuesto correspondiente en estructura a la Fórmula (I-e).

40 [0084] En otra realización, la composición farmacéutica comprende un primer compuesto correspondiente en estructura a la Fórmula (I-f) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable. En un aspecto, la composición comprende un primer compuesto que corresponde en estructura a la Fórmula (I-f). En otro aspecto, la composición comprende una sal farmacéuticamente aceptable del primer compuesto correspondiente en estructura a la Fórmula (I-f).

45 [0085] La composición farmacéutica de la invención comprende además un segundo compuesto correspondiente en estructura a la Fórmula (II):



60

65

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^3 y R^4 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, $-P(O)(OH)_2$ y $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; R^5 es un alquilo C_1-C_4 ; R^6 es hidrógeno o un alquilo C_1-C_4 ; y siempre que al menos uno de R^3 y R^4 sea $-P(O)(OH)_2$ o $-R^5-O-P(O)(OH)_2$. En un aspecto, la composición comprende un primer compuesto que corresponde en estructura a la Fórmula (I). En otro aspecto, la composición comprende una sal farmacéuticamente aceptable del primer compuesto correspondiente en estructura a la Fórmula (II).

[0086] En una realización, la composición farmacéutica comprende un segundo compuesto correspondiente en estructura a la Fórmula (II-a) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable. En un aspecto, la composición comprende un segundo compuesto correspondiente en estructura a la Fórmula (II-a). En otro aspecto, la composición comprende una sal farmacéuticamente aceptable del segundo compuesto correspondiente en estructura a la Fórmula (II-a).

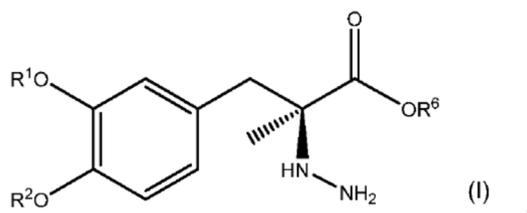
[0087] En otra realización, la composición farmacéutica comprende un segundo compuesto correspondiente en estructura a la Fórmula (II-b) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable. En un aspecto, la composición comprende un segundo compuesto correspondiente en estructura a la Fórmula (II-b). En otro aspecto, la composición comprende una sal farmacéuticamente aceptable del segundo compuesto correspondiente en estructura a la Fórmula (II-b).

[0088] En otra realización, la composición farmacéutica comprende un segundo compuesto correspondiente en estructura a la Fórmula (II-c) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable. En un aspecto, la composición comprende un segundo compuesto correspondiente en estructura a la Fórmula (II-c). En otro aspecto, la composición comprende una sal farmacéuticamente aceptable del segundo compuesto correspondiente en estructura a la Fórmula (II-c).

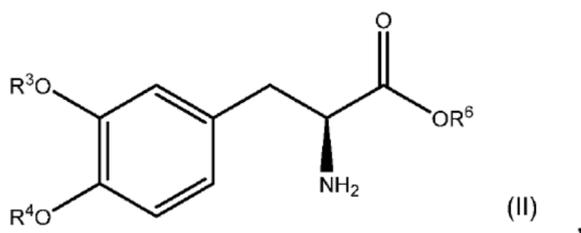
[0089] En otra realización, la composición farmacéutica comprende un segundo compuesto correspondiente en estructura a la Fórmula (II-d) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable. En un aspecto, la composición comprende un segundo compuesto correspondiente en estructura a la Fórmula (II-d). En otro aspecto, la composición comprende una sal farmacéuticamente aceptable del segundo compuesto correspondiente en estructura a la Fórmula (II-d).

[0090] En otra realización, la composición farmacéutica comprende un segundo compuesto correspondiente en estructura a la Fórmula (II-e) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable. En un aspecto, la composición comprende un segundo compuesto correspondiente en estructura a la Fórmula (II-e). En otro aspecto, la composición comprende una sal farmacéuticamente aceptable del segundo compuesto correspondiente en estructura a la Fórmula (II-e).

[0091] En otra realización, la composición farmacéutica comprende un primer compuesto, un segundo compuesto, y un portador farmacéuticamente aceptable, en la que:
el primer compuesto corresponde en estructura a la Fórmula (I):



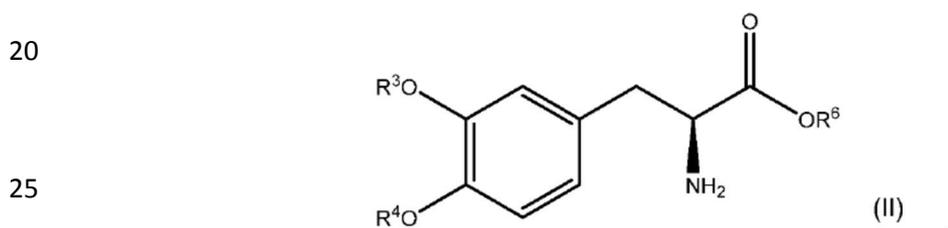
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, $-P(O)(OH)_2$ y $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; R^5 es un alquilo C_1-C_4 ; R^6 es hidrógeno o un alquilo C_1-C_4 ; y siempre que al menos uno de R^1 y R^2 sea $-P(O)(OH)_2$ o $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; y el segundo compuesto corresponde en estructura a la Fórmula (II):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^3 y R^4 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, $-P(O)(OH)_2$ y $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; R^5 es un alquilo C_1-C_4 ; R^6 es hidrógeno o un alquilo C_1-C_4 ; y siempre que al menos uno de R^3 y R^4 sea $-P(O)(OH)_2$ o $-R^5-O-P(O)(OH)_2$.

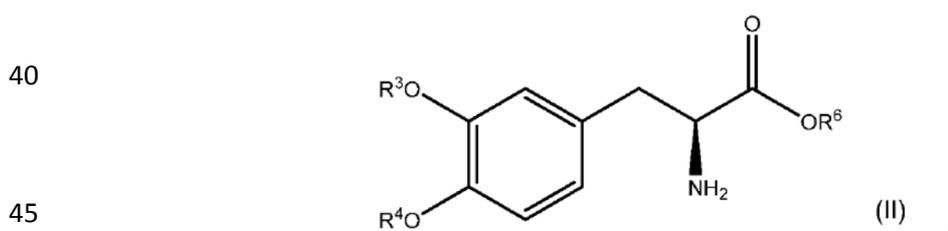
5 [0092] La composición puede comprender de forma independiente el primer compuesto y el segundo compuesto como forma libre del compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto. En un aspecto, la composición comprende la forma libre del primer compuesto. En otro aspecto, la composición comprende una sal farmacéuticamente aceptable del primer compuesto. En otro aspecto, la composición comprende la forma libre del segundo compuesto. En otro aspecto, la composición comprende una sal farmacéuticamente aceptable del segundo compuesto. En otro aspecto, la composición comprende la forma libre del primer compuesto y la forma libre del segundo compuesto. En otro aspecto, la composición comprende una sal farmacéuticamente aceptable del primer compuesto y una sal farmacéuticamente aceptable del segundo compuesto.

15 [0093] En otra realización, la composición farmacéutica comprende un primer compuesto, un segundo compuesto, y un portador farmacéuticamente aceptable, en la que:
el primer compuesto corresponde en estructura a la Fórmula (I-a) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y el segundo compuesto corresponde en estructura a la Fórmula (II):



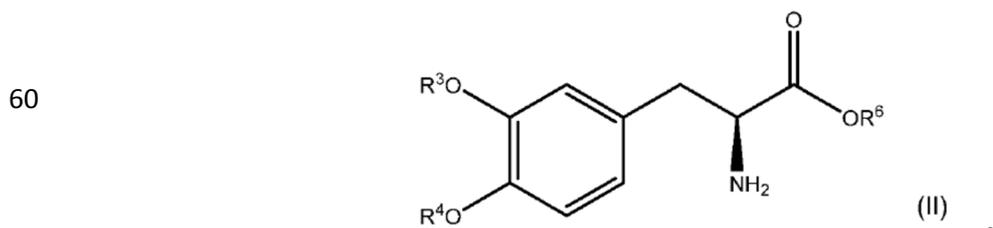
30 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^3 y R^4 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, $-P(O)(OH)_2$ y $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; R^5 es un alquilo C_1-C_4 ; R^6 es hidrógeno o un alquilo C_1-C_4 ; y siempre que al menos uno de R^3 y R^4 sea $-P(O)(OH)_2$ o $-R^5-O-P(O)(OH)_2$.

35 [0094] En otra realización, la composición farmacéutica comprende un primer compuesto, un segundo compuesto, y un portador farmacéuticamente aceptable, en la que:
el primer compuesto corresponde en estructura a la Fórmula (I-b) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y el segundo compuesto corresponde en estructura a la Fórmula (II):



50 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^3 y R^4 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, $-P(O)(OH)_2$ y $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; R^5 es un alquilo C_1-C_4 ; R^6 es hidrógeno o un alquilo C_1-C_4 ; y siempre que al menos uno de R^3 y R^4 sea $-P(O)(OH)_2$ o $-R^5-O-P(O)(OH)_2$.

55 [0095] En otra realización, la composición farmacéutica comprende un primer compuesto, un segundo compuesto, y un portador farmacéuticamente aceptable, en la que:
el primer compuesto corresponde en estructura a la Fórmula (I-c) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y el segundo compuesto corresponde en estructura a la Fórmula (II):

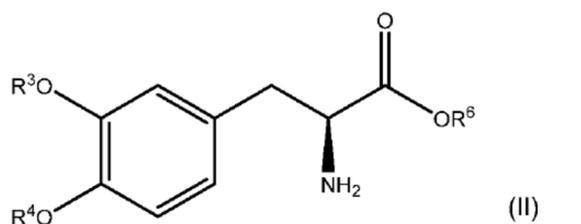


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^3 y R^4 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, $-P(O)(OH)_2$ y $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; R^5 es un alquilo C_1-C_4 ; R^6 es hidrógeno o un alquilo C_1-C_4 ; y siempre que al menos uno de R^3 y R^4 sea $-P(O)(OH)_2$ o $-R^5-O-P(O)(OH)_2$.

- 5 **[0096]** En otra realización, la composición farmacéutica comprende un primer compuesto, un segundo compuesto, y un portador farmacéuticamente aceptable, en la que:
el primer compuesto corresponde en estructura a la Fórmula (I-d) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y el segundo compuesto corresponde en estructura a la Fórmula (II):

10

15



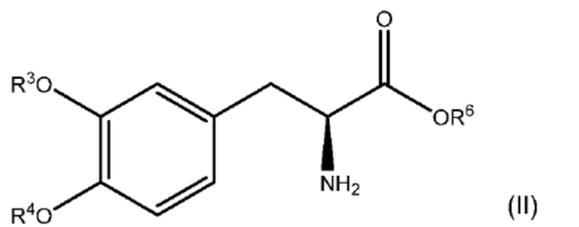
20

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^3 y R^4 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, $-P(O)(OH)_2$ y $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; R^5 es un alquilo C_1-C_4 ; R^6 es hidrógeno o un alquilo C_1-C_4 ; y siempre que al menos uno de R^3 y R^4 sea $-P(O)(OH)_2$ o $-R^5-O-P(O)(OH)_2$.

- 25 **[0097]** En otra realización, la composición farmacéutica comprende un primer compuesto, un segundo compuesto, y un portador farmacéuticamente aceptable, en la que:
el primer compuesto corresponde en estructura a la Fórmula (I-e) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y el segundo compuesto corresponde en estructura a la Fórmula (II):

30

35

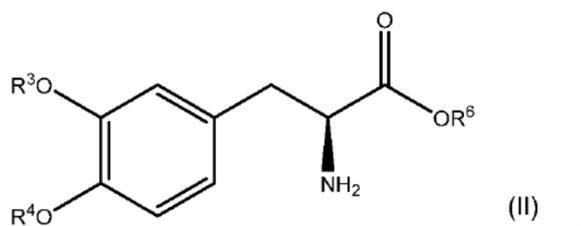


- 40 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^3 y R^4 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, $-P(O)(OH)_2$ y $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; R^5 es un alquilo C_1-C_4 ; R^6 es hidrógeno o un alquilo C_1-C_4 ; y siempre que al menos uno de R^3 y R^4 sea $-P(O)(OH)_2$ o $-R^5-O-P(O)(OH)_2$.

- 45 **[0098]** En otra realización, la composición farmacéutica comprende un primer compuesto, un segundo compuesto, y un portador farmacéuticamente aceptable, en la que:
el primer compuesto corresponde en estructura a la Fórmula (I-f) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y el segundo compuesto corresponde en estructura a la Fórmula (II):

50

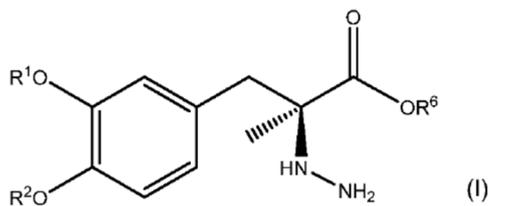
55



- 60 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^3 y R^4 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, $-P(O)(OH)_2$ y $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; R^5 es un alquilo C_1-C_4 ; R^6 es hidrógeno o un alquilo C_1-C_4 ; y siempre que al menos uno de R^3 y R^4 sea $-P(O)(OH)_2$ o $-R^5-O-P(O)(OH)_2$.

- 65 **[0099]** En otra realización, la composición farmacéutica comprende un primer compuesto, un segundo compuesto, y un portador farmacéuticamente aceptable, en la que:
el primer compuesto corresponde en estructura a la Fórmula (I):

5



10

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, $-P(O)(OH)_2$ y $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; R^5 es un alquilo C_1-C_4 ; R^6 es hidrógeno o un alquilo C_1-C_4 ; y siempre que al menos uno de R^1 y R^2 sea $-P(O)(OH)_2$ o $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; y el segundo compuesto corresponde en estructura a la Fórmula (II-a) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

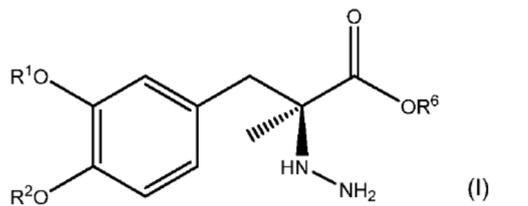
15

[0100] En otra realización, la composición farmacéutica comprende un primer compuesto, un segundo compuesto, y un portador farmacéuticamente aceptable, en la que:

20

el primer compuesto corresponde en estructura a la Fórmula (I):

25



30

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, $-P(O)(OH)_2$ y $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; R^5 es un alquilo C_1-C_4 ; R^6 es hidrógeno o un alquilo C_1-C_4 ; y siempre que al menos uno de R^1 y R^2 sea $-P(O)(OH)_2$ o $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; y el segundo compuesto corresponde en estructura a la Fórmula (II-b) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

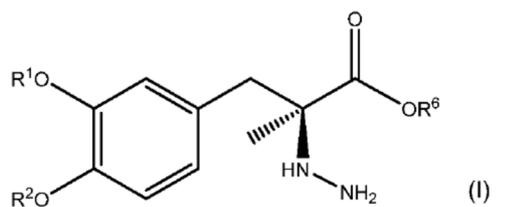
35

[0101] En otra realización, la composición farmacéutica comprende un primer compuesto, un segundo compuesto, y un portador farmacéuticamente aceptable, en la que:

40

el primer compuesto corresponde en estructura a la Fórmula (I):

45



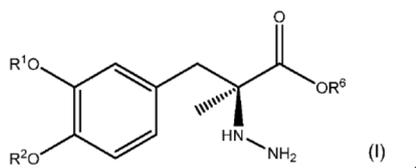
50

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, $-P(O)(OH)_2$ y $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; R^5 es un alquilo C_1-C_4 ; R^6 es hidrógeno o un alquilo C_1-C_4 ; y siempre que al menos uno de R^1 y R^2 sea $-P(O)(OH)_2$ o $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; y el segundo compuesto corresponde en estructura a la Fórmula (II-c) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

55

[0102] En otra realización, la composición farmacéutica comprende un primer compuesto, un segundo compuesto, y un portador farmacéuticamente aceptable, en la que:

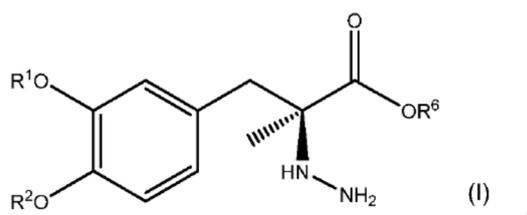
60



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, $-P(O)(OH)_2$ y $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; R^5 es un alquilo C_1-C_4 ; R^6 es hidrógeno o un alquilo C_1-C_4 ; y siempre que al menos uno de R^1 y R^2 sea $-P(O)(OH)_2$ o $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; y el segundo compuesto corresponde en estructura a la Fórmula (II-d) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0103] En otra realización, la composición farmacéutica comprende un primer compuesto, un segundo compuesto, y un portador farmacéuticamente aceptable, en la que:

el primer compuesto corresponde en estructura a la Fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, $-P(O)(OH)_2$ y $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; R^5 es un alquilo C_1-C_4 ; R^6 es hidrógeno o un alquilo C_1-C_4 ; y siempre que al menos uno de R^1 y R^2 sea $-P(O)(OH)_2$ o $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; y el segundo compuesto corresponde en estructura a la Fórmula (II-e) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0104] En otra realización, la composición farmacéutica comprende un primer compuesto, un segundo compuesto, y un portador farmacéuticamente aceptable, en la que:

el primer compuesto corresponde en estructura a la Fórmula (I-a): o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y

el segundo compuesto corresponde en estructura a la Fórmula (II-a) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0105] En otra realización, la composición farmacéutica comprende un primer compuesto, un segundo compuesto, y un portador farmacéuticamente aceptable, en la que:

el primer compuesto corresponde en estructura a la Fórmula (I-b) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y el segundo compuesto corresponde en estructura a la Fórmula (II-a) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0106] En otra realización, la composición farmacéutica comprende un primer compuesto, un segundo compuesto, y un portador farmacéuticamente aceptable, en la que:

el primer compuesto corresponde en estructura a la Fórmula (I-c) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y el segundo compuesto corresponde en estructura a la Fórmula (II-a) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0107] En otra realización, la composición farmacéutica comprende un primer compuesto, un segundo compuesto, y un portador farmacéuticamente aceptable, en la que:

el primer compuesto corresponde en estructura a la Fórmula (I-d) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y el segundo compuesto corresponde en estructura a la Fórmula (II-a) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0108] En otra realización, la composición farmacéutica comprende un primer compuesto, un segundo compuesto, y un portador farmacéuticamente aceptable, en la que:

el primer compuesto corresponde en estructura a la Fórmula (I-e) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y el segundo compuesto corresponde en estructura a la Fórmula (II-a) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0109] En otra realización, la composición farmacéutica comprende un primer compuesto, un segundo compuesto, y un portador farmacéuticamente aceptable, en la que:

el primer compuesto corresponde en estructura a la Fórmula (I-f) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y el segundo compuesto corresponde en estructura a la Fórmula (II-a) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0110] En otra realización, la composición farmacéutica comprende un primer compuesto, un segundo compuesto, y un portador farmacéuticamente aceptable, en la que:

el primer compuesto corresponde en estructura a la Fórmula (I-f) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y el segundo compuesto corresponde en estructura a la Fórmula (II-e) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 **[0134]** Las composiciones farmacéuticas de la presente descripción que comprenden tanto el primer compuesto como el segundo compuesto comprenderán generalmente el primer compuesto y el segundo compuesto en una relación en peso de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:50. En un aspecto, la relación en peso es de aproximadamente 1:2 a aproximadamente 1:15. En otro aspecto, la relación en peso es de aproximadamente 1:4 a aproximadamente 1:10. En otro aspecto, la relación en peso es de aproximadamente 1:7,5. En otro aspecto, la relación en peso es de aproximadamente 1:10.

B. Excipientes adicionales

- 15 **[0135]** Las composiciones farmacéuticas de la presente descripción comprenden opcionalmente uno o más excipientes adicionales farmacéuticamente aceptables. El término "excipiente" se refiere a cualquier sustancia, no es en sí un agente terapéutico, usado como portador o vehículo para la liberación de un agente terapéutico a un sujeto o añadida a una composición farmacéutica para mejorar sus propiedades de manipulación o almacenamiento o para permitir o facilitar la formación de una dosis unitaria de la composición.

- 20 **[0136]** Los excipientes incluyen, por ejemplo, antioxidantes, agentes para ajustar el pH y la osmolaridad, conservantes, agentes espesantes, colorantes, agentes tampón, bacteriostáticos y estabilizadores. Un excipiente dado, si está presente, generalmente estará presente en una cantidad de aproximadamente 0,001% a aproximadamente 95%, de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 80%, de aproximadamente 0,02% a aproximadamente 25% o de aproximadamente 0,3% a aproximadamente 10%, en peso.

- 25 **[0137]** En una realización, las composiciones farmacéuticas comprenden opcionalmente un antioxidante. Los antioxidantes adecuados para uso en las composiciones farmacéuticas incluyen, por ejemplo, hidroxitolueno butilado, hidroxianisol butilado, metabisulfito de potasio, y similares.

- 30 **[0138]** En una realización, las composiciones farmacéuticas comprenden, opcionalmente, un agente tampón. Los agentes tampón incluyen agentes que reducen los cambios de pH. Las clases adecuadas de agentes tampón para uso en diversas realizaciones de la presente descripción comprenden una sal de un metal del Grupo IA incluyendo, por ejemplo, una sal de bicarbonato de un metal del Grupo IA, una sal de carbonato de un metal del Grupo IA, un agente tampón de metal alcalino o alcalinotérreo, un agente tampón de aluminio, un agente tampón de calcio, un agente tampón de sodio o un agente tampón de magnesio. Los agentes tampón adecuados incluyen, además, carbonatos, fosfatos, bicarbonatos, citratos, boratos, acetatos, ftalatos, tartratos, succinatos de cualquiera de los anteriores, por ejemplo, fosfato, citrato, borato, acetato, bicarbonato y carbonato de sodio o potasio.

C. Formas de dosificación.

- 40 Composición sólida

[0139] En una realización, la composición farmacéutica es una composición sólida.

- 45 **[0140]** En otra realización, la composición farmacéutica es una composición sólida que es adecuada para administración oral. El primer y segundo compuestos pueden estar presentes como formas de dosificación sólidas independientes, separadas o combinadas en la misma forma de dosificación sólida. Las formas de dosificación sólidas adecuadas incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En tales formas de dosificación sólidas, el primero y/o segundo compuestos se puede mezclar con al menos un excipiente o portador inerte farmacéuticamente aceptable, tal como citrato de sodio o fosfato dicálcico y/o a) cargas o extensores, tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico; b) aglutinantes, tales como carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y acacia; c) humectantes, tales como glicerol; d) agentes disgregantes, tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos y carbonato de sodio; e) agentes retardantes de la disolución, tales como parafina; f) aceleradores de la absorción, tales como compuestos de amonio cuaternario; g) agentes humectantes, tales como alcohol cetílico y monoestearato de glicerol; h) absorbentes, tales como caolín y arcilla bentonita, e i) lubricantes, tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato de sodio y mezclas de los mismos. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, la forma de dosificación también puede comprender agentes tampón.

- 60 **[0141]** Las composiciones sólidas de un tipo similar también se pueden emplear como cargas en cápsulas de gelatina rellenas blandas y duras usando excipientes, tales como lactosa o azúcar de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

- 65 **[0142]** Las formas de dosificación sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos pueden prepararse con recubrimientos y cubiertas, tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. Pueden contener opcionalmente agentes opacificantes y también pueden ser de

una composición tal que liberen el principio o principios activos solamente, o preferentemente, en una cierta parte del tracto intestinal, opcionalmente, de una manera retardada. Los ejemplos de composiciones de inclusión que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras.

- 5 **[0143]** Los primer y/o segundo compuestos pueden estar también en forma microencapsulada (por separado o juntos), si es apropiado, con uno o más de los portadores anteriormente mencionados.

Composición líquida

- 10 **[0144]** En una realización, la composición farmacéutica es una composición líquida. En un aspecto, la composición comprende agua y es adecuada para la infusión.

- 15 **[0145]** En otra realización, la composición farmacéutica es una composición líquida que es adecuada para administración intragástrica, intestinal (por ejemplo, intraduodenal, intrayeyunal), intranasal, subcutánea, intramuscular o intravenosa. En un aspecto, la composición es adecuada para la administración intragástrica. En otro aspecto, la composición es adecuada para administración subcutánea. En otro aspecto, la composición es adecuada para administración intramuscular. En otro aspecto, la composición es adecuada para administración intravenosa. En otro aspecto, la composición es adecuada para administración intestinal. En otro aspecto, la composición es adecuada para la administración intraduodenal. En otro aspecto, la composición es adecuada para la administración intrayeyunal. En otro aspecto, la composición es adecuada para administración intranasal.

- 20 **[0146]** En otra realización, la composición farmacéutica es una composición farmacéutica acuosa que tiene una concentración de profármaco de L-dopa de al menos aproximadamente 5 mg/ml. En un aspecto, la concentración de profármaco de L-dopa es de al menos aproximadamente 10 mg/ml. En otro aspecto, la concentración de profármaco de L-dopa es de al menos aproximadamente 20 mg/ml. En otro aspecto, la concentración de profármaco de L-dopa es de al menos aproximadamente 30 mg/ml. En otro aspecto, la concentración de profármaco de L-dopa es de al menos aproximadamente 50 mg/ml. En otro aspecto, la concentración de profármaco de L-dopa es de al menos aproximadamente 100 mg/ml. En otro aspecto, la concentración de profármaco de L-dopa es de al menos aproximadamente 150 mg/ml. En otro aspecto, la concentración de profármaco de L-dopa es de al menos aproximadamente 200 mg/ml. En otro aspecto, la concentración de profármaco de L-dopa es de al menos aproximadamente 250 mg/ml. En otro aspecto, la concentración de profármaco de L-dopa es de al menos aproximadamente 300 mg/ml. En otro aspecto, la concentración de profármaco de L-dopa es de al menos aproximadamente 350 mg/ml. En otro aspecto, la concentración de profármaco de L-dopa es de al menos aproximadamente 400 mg/ml. En particular, las concentraciones de profármaco de L-dopa anteriores pueden ser concentraciones de profármaco de fosfato de L-dopa, más particularmente concentraciones de profármacos de L-dopa 3'-monofosfato, profármaco de L-dopa 4'-monofosfato y/o profármaco de L-dopa 3',4'-difosfato.

- 25 **[0147]** En otra realización, la composición farmacéutica es una composición farmacéutica acuosa que tiene una concentración de profármaco de carbidopa de al menos aproximadamente 5 mg/ml. En un aspecto, la concentración de profármaco de carbidopa es de al menos aproximadamente 10 mg/ml. En otro aspecto, la concentración de profármaco de carbidopa es de al menos aproximadamente 20 mg/ml. En otro aspecto, la concentración de profármaco de carbidopa es de al menos aproximadamente 30 mg/ml. En otro aspecto, la concentración de profármaco de carbidopa es de al menos aproximadamente 50 mg/ml. En otro aspecto, la concentración de profármaco de carbidopa es de al menos aproximadamente 100 mg/ml. En otro aspecto, la concentración de profármaco de carbidopa es de al menos aproximadamente 150 mg/ml. En otro aspecto, la concentración de profármaco de carbidopa es de al menos aproximadamente 200 mg/ml. En particular, las concentraciones de profármaco de carbidopa anteriores pueden ser concentraciones de profármaco de fosfato de carbidopa, más particularmente concentraciones de profármaco de carbidopa 3'-monofosfato, profármaco de carbidopa 4'-monofosfato y/o profármaco de carbidopa 3',4'-difosfato.

50 D. Nivel de pH

- [0148]** En una realización, las composiciones farmacéuticas pueden tener un pH de $\geq \sim 2,0$, $\geq \sim 2,5$, $\geq \sim 3,0$, $\geq \sim 3,5$, $\geq 4,0$, $\geq \sim 4,5$, $\geq \sim 5,0$, $\geq \sim 5,5$, $\geq \sim 6,0$, $\geq \sim 6,2$, $\geq \sim 6,4$, $\geq \sim 6,5$, $\geq \sim 6,6$, $\geq \sim 6,8$, $\geq \sim 7,0$, $\geq \sim 7,1$, $\geq \sim 7,2$, $\geq \sim 7,3$, $\geq \sim 7,4$, $\geq \sim 7,5$, $\geq \sim 7,6$, $\geq \sim 7,7$, $\geq \sim 7,8$, $\geq \sim 7,9$, $\geq \sim 8,0$, $\geq \sim 8,2$, $\geq \sim 8,4$, $\geq \sim 8,6$, $\geq \sim 8,8$, o $\geq \sim 9,0$. En particular, el pH es $\geq \sim 7,4$. Los intervalos descritos expresamente incluyen combinaciones de cualquiera de los valores enumerados anteriormente, por ejemplo, de $\sim 2,0$ a $\sim 7,5$, de $\sim 6,0$ a $\sim 9,0$, de $\sim 6,4$ a $\sim 7,7$, de $\sim 7,0$ a $\sim 7,9$, de $\sim 7,3$ a $\sim 8,2$, etc. En un aspecto, el pH es de aproximadamente 2 a aproximadamente 8. En un aspecto, el pH es de aproximadamente 2,0 a aproximadamente 7,5. En otro aspecto, el pH es de aproximadamente 3,0 a aproximadamente 7,5. En otro aspecto, el pH es de aproximadamente 4,0 a aproximadamente 7,5. En otro aspecto, el pH es de aproximadamente 5,0 a aproximadamente 7,5. En otro aspecto, el pH es de aproximadamente 6,0 a aproximadamente 7,5.

E. Estabilidad

- 65 **[0149]** En otra realización, el primer compuesto (por ejemplo, los profármacos de fosfato) y el segundo compuesto (por ejemplo, los profármacos de fosfato) en las composiciones farmacéuticas ventajosamente pueden permanecer estables en composiciones líquidas (por ejemplo, soluciones acuosas) a los pH descritos anteriormente durante $\geq \sim$

24 horas, \geq ~36 horas, \geq ~48 horas, \geq ~60 horas, \geq ~72 horas, \geq ~84 horas, \geq ~96 horas, \geq ~108 horas, \geq ~120 horas, \geq ~132 horas, \geq ~136 horas, \geq ~144 horas, \geq ~156 horas, \geq ~168 horas o \geq ~180 horas. En particular, las composiciones farmacéuticas pueden permanecer estables en soluciones acuosas durante \geq ~24 horas a un pH de ~6 a ~8. Los intervalos descritos expresamente incluyen combinaciones de cualquiera de los valores enumerados anteriormente, por ejemplo, de ~24 horas a ~180 horas, de ~24 horas a ~168 horas, de ~36 horas a ~72 horas, etc. Tal aumento de la estabilidad es importante para composiciones líquidas de las composiciones farmacéuticas porque normalmente las composiciones líquidas se almacenan antes de la administración (por ejemplo, intragástrica, subcutánea, intrayeyunal, intranasal, intramuscular y/o intravenosa), y por lo tanto, el primer compuesto y el segundo compuesto deben permanecer estables y no se degradan significativamente durante el almacenamiento.

F. Solubilidad

[0150] En otra realización, el primer compuesto (por ejemplo, los profármacos de fosfato) y el segundo compuesto (por ejemplo, los profármacos de fosfato) en las composiciones farmacéuticas inesperadamente han aumentado la solubilidad en composiciones líquidas (por ejemplo, soluciones acuosas). Por ejemplo, el primer compuesto y/o el segundo compuesto pueden tener una solubilidad a un pH de aproximadamente ~5 a ~8, o más particularmente a aproximadamente un pH neutro de aproximadamente 6,9 a aproximadamente 7,5, de \geq ~90 mg/ml, \geq ~100 mg/ml, \geq ~110 mg/ml, \geq ~120 mg/ml, \geq ~130 mg/ml, \geq ~140 mg/ml, \geq ~150 mg/ml, \geq ~160 mg/ml, \geq ~170 mg/ml, \geq ~180 mg/ml, \geq ~190 mg/ml, \geq ~200 mg/ml, \geq ~210 mg/ml, \geq ~220 mg/ml, \geq ~230 mg/ml, \geq ~240 mg/ml, \geq ~250 mg/ml, \geq ~260 mg/ml, \geq ~270 mg/ml, \geq ~280 mg/ml, \geq ~290 mg/ml, \geq ~300 mg/ml, \geq ~310 mg/ml, \geq ~320 mg/ml, \geq ~330 mg/ml, \geq ~340 mg/ml, \geq ~350 mg/ml, \geq ~360 mg/ml, \geq ~370 mg/ml, \geq ~380 mg/ml, \geq ~390 mg/ml, \geq ~400 mg/ml, \geq ~410 mg/ml, \geq ~420 mg/ml, \geq ~430 mg/ml, \geq ~440 mg/ml, \geq ~450 mg/ml, \geq ~460 mg/ml, \geq ~470 mg/ml, \geq ~480 mg/ml, \geq ~490 mg/ml, o \geq ~500 mg/ml. Los intervalos descritos expresamente incluyen combinaciones de cualquiera de los valores enumerados anteriormente, por ejemplo, de ~90 mg/ml a ~500 mg/ml, de ~100 mg/ml a ~300 mg/ml, de ~200 mg/ml a ~500 mg/ml, etc. En particular, el primer compuesto tiene una solubilidad a un pH neutro, por ejemplo de aproximadamente 7,4, de \geq ~160 mg/ml, particularmente \geq ~200 mg/ml. En particular, el segundo compuesto tiene una solubilidad a un pH neutro, por ejemplo de aproximadamente 7,4, de \geq ~370 mg/ml, particularmente \geq ~400 mg/ml. En una realización, el primer compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo tiene una solubilidad de al menos aproximadamente 200 mg/ml en solución acuosa a pH aproximadamente neutro y el segundo compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo tiene una solubilidad de al menos aproximadamente 400 mg/ml en solución acuosa a pH aproximadamente neutro. Este aumento de la solubilidad permite mayores concentraciones del primer compuesto y/o segundo compuesto en la composición farmacéutica, lo que conduce a niveles sistémicos más efectivos y más altos del primer compuesto y/o segundo compuesto una vez administrados a un paciente.

G. Liberación de hidrazina

[0151] El primer compuesto (por ejemplo, los profármacos de fosfato) y/o segundo compuesto (por ejemplo, los profármacos de fosfato) pueden liberar cantidades de hidrazina, que es un carcinógeno. Por lo tanto, es importante reducir la liberación de hidrazina de las composiciones farmacéuticas. Se ha encontrado inesperadamente que las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento a un pH de ~5 a ~8 (por ejemplo, 7,4) liberan hidrazina en cantidades de \leq ~60 ppm/h, \leq ~55 ppm/h, \leq ~50 ppm/h, \leq ~45 ppm/h, \leq ~40 ppm/h, \leq ~35 ppm/h, \leq ~30 ppm/h, \leq ~25 ppm/h, \leq ~20 ppm/h, \leq ~15 ppm/h, \leq ~10 ppm/h, \leq ~5 ppm/h, \leq ~4 ppm/h, \leq ~3 ppm/h, \leq ~2 ppm/h, \leq ~1 ppm/h, o \leq ~0,5 ppm/h. Los intervalos descritos expresamente incluyen combinaciones de cualquiera de los valores enumerados anteriormente, por ejemplo, de ~0,5 a ~60 ppm/h, de ~1 ppm/h a ~40 ppm/h, de ~1 ppm/h a ~10 ppm/h, de ~2 ppm/h a ~4 ppm/h, etc. En particular, las composiciones farmacéuticas liberan menos de aproximadamente 1 ppm/h de hidrazina.

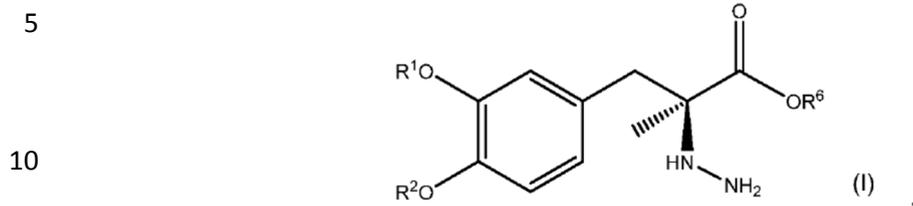
H. Listo para utilizar

[0152] En aún otros ejemplos, la presente descripción se refiere a un vial o cartucho o envase o recipiente listo para utilizar adecuado para contener la formulación de dosificación farmacéutica líquida. Dicha contención puede realizar la función de mantener una formulación líquida que contiene uno o más profármacos de carbidopa y/o uno o más profármacos de L-dopa. Los viales también pueden servir como almacenamiento para las formas de polvo del profármaco o profármacos de carbidopa y/o profármaco o profármacos de L-dopa de manera que el vial puede estar en un formato de listo para utilizar en el que la reconstitución con un vehículo acuoso da lugar a una inyección lista para extraer o cargar al paciente.

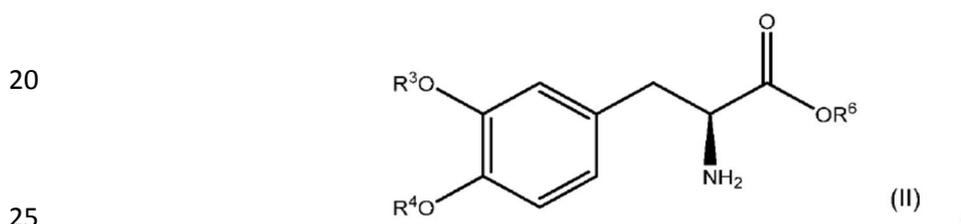
I. Combinaciones farmacéuticas

[0153] Como se mencionó anteriormente, una combinación farmacéutica que comprende el primer compuesto y el segundo compuesto también se describe en el presente documento. El primer compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo y el segundo compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo pueden estar ambos presentes en una composición farmacéutica o pueden estar presentes en composiciones farmacéuticas separadas. Si están separadas se pueden coadministrar como se describen más completamente en este documento.

[0154] De este modo, en una realización, en el presente documento se proporciona una combinación farmacéutica que comprende un primer compuesto que corresponde en estructura a la Fórmula (I):



15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, $-P(O)(OH)_2$, y $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; R^5 es un alquilo C_1-C_4 ; R^6 es hidrógeno o un alquilo C_1-C_4 ; y siempre que al menos uno de R^1 y R^2 sea $-P(O)(OH)_2$ o $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; y un segundo compuesto correspondiente en la Fórmula estructura (II):



30 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^3 y R^4 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, $-P(O)(OH)_2$, y $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; R^5 es un alquilo C_1-C_4 ; R^6 es hidrógeno o un alquilo C_1-C_4 ; y siempre que al menos uno de R^3 y R^4 sea $-P(O)(OH)_2$ o $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; y

35 V. Procedimientos de Tratamiento

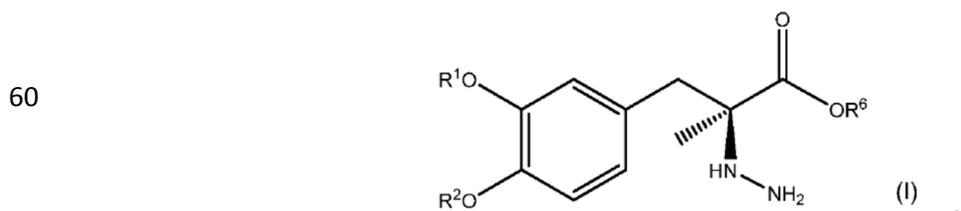
[0155] La presente descripción se refiere además a procedimientos para tratar la enfermedad de Parkinson y afecciones asociadas que comprenden administrar una cantidad eficaz de un profármaco de carbidopa y un profármaco de L-dopa a un paciente.

40 [0156] En algunas realizaciones, los procedimientos de tratamiento de la enfermedad de Parkinson y afecciones asociadas incluyen proporcionar una terapia de rescate para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson y las afecciones asociadas. El término "terapia de rescate" como se usa en el presente documento es cualquier terapia aguda e intermitente que puede ser utilizada para tratar la repentina reaparición de síntomas motores (por ejemplo episodio "off" repentino o "disminución del efecto al final de la dosis" y episodios "on/off" impredecibles). Los pacientes con complicaciones motoras discapacitantes pueden completar un ciclo entre un tiempo "off", que se define como períodos de poca movilidad, lentitud y rigidez, y un tiempo "on", que se define como períodos de buen control del sistema motor sin discinesia molesta.

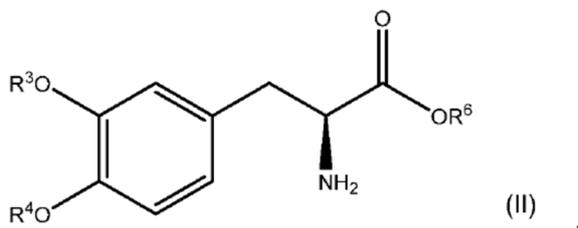
45 [0157] En algunas realizaciones, el profármaco de fosfato de carbidopa y el profármaco de L-dopa se administran al paciente en forma de una composición farmacéutica que comprende ambos profármacos. En otras realizaciones, el profármaco de carbidopa y el profármaco de L-dopa se administran por separado al paciente.

50 A. El primer compuesto y segundo compuesto y combinaciones de los mismos

[0158] En una realización, la presente descripción se refiere a un procedimiento para tratar una afección en un sujeto (por ejemplo, paciente) en necesidad de tal tratamiento, en el que el procedimiento comprende administrar al paciente una combinación farmacéutica que comprende un primer compuesto y un segundo compuesto, en la que: el primer compuesto corresponde en estructura a la Fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, $-P(O)(OH)_2$, y $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; R^5 es un alquilo C_1-C_4 ; R^6 es hidrógeno o un alquilo C_1-C_4 ; y siempre que al menos uno de R^1 y R^2 sea $-P(O)(OH)_2$ o $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; y el segundo compuesto corresponde en estructura a la Fórmula (II):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^3 y R^4 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, $-P(O)(OH)_2$, y $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; en la que R^5 es un alquilo C_1-C_4 ; R^6 es hidrógeno o un alquilo C_1-C_4 ; y siempre que al menos uno de R^3 y R^4 sea $-P(O)(OH)_2$ o $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; y

[0159] En una realización, el primer compuesto y el segundo compuesto se administran en cantidades que juntos proporcionan un efecto terapéuticamente para el sujeto (por ejemplo, paciente).

[0160] En una realización, el primer compuesto corresponde en estructura a la Fórmula (I-a) y el segundo compuesto corresponde en estructura a la Fórmula (II-a).

[0161] En otra realización, el primer compuesto corresponde en estructura a la Fórmula (I-b) y el segundo compuesto corresponde en estructura a la Fórmula (II-a).

[0162] En otra realización, el primer compuesto corresponde en estructura a la Fórmula (I-c) y el segundo compuesto corresponde en estructura a la Fórmula (II-a).

[0163] En otra realización, el primer compuesto corresponde en estructura a la Fórmula (I-d) y el segundo compuesto corresponde en estructura a la Fórmula (II-a).

[0164] En otra realización, el primer compuesto corresponde en estructura a la Fórmula (I-e) y el segundo compuesto corresponde en estructura a la Fórmula (II-a).

[0165] En otra realización, el primer compuesto corresponde en estructura a la Fórmula (I-f) y el segundo compuesto corresponde en estructura a la Fórmula (II-a).

[0166] En otra realización, el primer compuesto corresponde en estructura a la Fórmula (I-a) y el segundo compuesto corresponde en estructura a la Fórmula (II-b).

[0167] En otra realización, el primer compuesto corresponde en estructura a la Fórmula (I-b) y el segundo compuesto corresponde en estructura a la Fórmula (II-b).

[0168] En otra realización, el primer compuesto corresponde en estructura a la Fórmula (I-c) y el segundo compuesto corresponde en estructura a la Fórmula (II-b).

[0169] En otra realización, el primer compuesto corresponde en estructura a la Fórmula (I-d) y el segundo compuesto corresponde en estructura a la Fórmula (II-b).

[0170] En otra realización, el primer compuesto corresponde en estructura a la Fórmula (I-e) y el segundo compuesto corresponde en estructura a la Fórmula (II-b).

[0171] En otra realización, el primer compuesto corresponde en estructura a la Fórmula (I-f) y el segundo compuesto corresponde en estructura a la Fórmula (II-b).

[0172] En otra realización, el primer compuesto corresponde en estructura a la Fórmula (I-a) y el segundo compuesto corresponde en estructura a la Fórmula (II-c).

[0173] En otra realización, el primer compuesto corresponde en estructura a la Fórmula (I-b) y el segundo compuesto corresponde en estructura a la Fórmula (II-c).

- 5 **[0174]** En otra realización, el primer compuesto corresponde en estructura a la Fórmula (I-c) y el segundo compuesto corresponde en estructura a la Fórmula (II-c).
- [0175]** En otra realización, el primer compuesto corresponde en estructura a la Fórmula (I-d) y el segundo compuesto corresponde en estructura a la Fórmula (II-c).
- 10 **[0176]** En otra realización, el primer compuesto corresponde en estructura a la Fórmula (I-e) y el segundo compuesto corresponde en estructura a la Fórmula (II-c).
- [0177]** En otra realización, el primer compuesto corresponde en estructura a la Fórmula (I-f) y el segundo compuesto corresponde en estructura a la Fórmula (II-c).
- 15 **[0178]** En otra realización, el primer compuesto corresponde en estructura a la Fórmula (I-a) y el segundo compuesto corresponde en estructura a la Fórmula (II-d).
- [0179]** En otra realización, el primer compuesto corresponde en estructura a la Fórmula (I-b) y el segundo compuesto corresponde en estructura a la Fórmula (II-d).
- 20 **[0180]** En otra realización, el primer compuesto corresponde en estructura a la Fórmula (I-c) y el segundo compuesto corresponde en estructura a la Fórmula (II-d).
- [0181]** En otra realización, el primer compuesto corresponde en estructura a la Fórmula (I-d) y el segundo compuesto corresponde en estructura a la Fórmula (II-d).
- 25 **[0182]** En otra realización, el primer compuesto corresponde en estructura a la Fórmula (I-e) y el segundo compuesto corresponde en estructura a la Fórmula (II-d).
- [0183]** En otra realización, el primer compuesto corresponde en estructura a la Fórmula (I-f) y el segundo compuesto corresponde en estructura a la Fórmula (II-d).
- 30 **[0184]** En otra realización, el primer compuesto corresponde en estructura a la Fórmula (I-a) y el segundo compuesto corresponde en estructura a la Fórmula (II-e).
- 35 **[0185]** En otra realización, el primer compuesto corresponde en estructura a la Fórmula (I-b) y el segundo compuesto corresponde en estructura a la Fórmula (II-e).
- [0186]** En otra realización, el primer compuesto corresponde en estructura a la Fórmula (I-c) y el segundo compuesto corresponde en estructura a la Fórmula (II-e).
- 40 **[0187]** En otra realización, el primer compuesto corresponde en estructura a la Fórmula (I-d) y el segundo compuesto corresponde en estructura a la Fórmula (II-e).
- [0188]** En otra realización, el primer compuesto corresponde en estructura a la Fórmula (I-e) y el segundo compuesto corresponde en estructura a la Fórmula (II-e).
- 45 **[0189]** En otra realización, el primer compuesto corresponde en estructura a la Fórmula (I-f) y el segundo compuesto corresponde en estructura a la Fórmula (II-e).
- 50 B. Problemas tratados
- [0190]** En una realización, la afección tratada mediante la administración del primer compuesto y el segundo compuesto es la enfermedad de Parkinson.
- 55 **[0191]** En otra realización, la afección tratada mediante la administración del primer compuesto y el segundo compuesto es la alteración del sueño en un paciente con enfermedad de Parkinson (es decir, un procedimiento para reducir las alteraciones del sueño en un paciente con enfermedad de Parkinson).
- 60 **[0192]** En otra realización, la afección tratada mediante la administración del primer compuesto y el segundo compuesto es una discapacidad motriz en un paciente con enfermedad de Parkinson (es decir, un procedimiento para mejorar la acción motriz en un paciente con enfermedad de Parkinson).
- [0193]** En otra realización, la afección tratada mediante la administración del primer compuesto y el segundo compuesto es la discapacidad durante la noche en un paciente con enfermedad de Parkinson (es decir, un procedimiento de reducción de la discapacidad durante la noche en un paciente con enfermedad de Parkinson).
- 65

[0194] En otra realización, el primer compuesto y el segundo compuesto se administran para el tratamiento de fluctuaciones motoras en un paciente con la enfermedad de Parkinson.

5 **[0195]** En otra realización, el primer compuesto y el segundo compuesto se administran para tratar la discinesia en un paciente con la enfermedad de Parkinson.

[0196] En otra realización, el primer compuesto y el segundo compuesto se administran a retrasar la aparición de fluctuaciones motoras en un paciente con la enfermedad de Parkinson.

10 **[0197]** En otra realización, el primer compuesto y el segundo compuesto se administran para retrasar la aparición de discinesia en un paciente con la enfermedad de Parkinson.

C. Administración de una composición farmacéutica

15 **[0198]** En una realización, la presente descripción se refiere a un procedimiento de tratamiento de una afección en necesidad de tratamiento, en el que el procedimiento comprende administrar a un sujeto (por ejemplo, paciente) una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica de la presente descripción.

20 **[0199]** En una realización, la composición administrada comprende un primer compuesto correspondiente en estructura a la Fórmula (I-a) y un segundo compuesto correspondiente en estructura a la Fórmula (II-a).

[0200] En otra realización, la composición administrada comprende un primer compuesto correspondiente en estructura a la Fórmula (I-b) y un segundo compuesto correspondiente en estructura a la Fórmula (II-a).

25 **[0201]** En otra realización, la composición administrada comprende un primer compuesto correspondiente en estructura a la Fórmula (I-c) y un segundo compuesto correspondiente en estructura a la Fórmula (II-a).

[0202] En otra realización, la composición administrada comprende un primer compuesto correspondiente en estructura a la Fórmula (I-d) y un segundo compuesto correspondiente en estructura a la Fórmula (II-a).

30 **[0203]** En otra realización, la composición administrada comprende un primer compuesto correspondiente en estructura a la Fórmula (I-e) y un segundo compuesto que corresponde en estructura a la Fórmula (II-a).

35 **[0204]** En otra realización, la composición administrada comprende un primer compuesto correspondiente en estructura a la Fórmula (I-f) y un segundo compuesto que corresponde en estructura a la Fórmula (II-a).

[0205] En otra realización, la composición administrada comprende un primer compuesto correspondiente en estructura a la Fórmula (I-a) y un segundo compuesto correspondiente en estructura a la Fórmula (II-b).

40 **[0206]** En otra realización, la composición administrada comprende un primer compuesto correspondiente en estructura a la Fórmula (I-b) y un segundo compuesto correspondiente en estructura a la Fórmula (II-b).

[0207] En otra realización, la composición administrada comprende un primer compuesto correspondiente en estructura a la Fórmula (I-c) y un segundo compuesto correspondiente en estructura a la Fórmula (II-b).

45 **[0208]** En otra realización, la composición administrada comprende un primer compuesto correspondiente en estructura a la Fórmula (I-d) y un segundo compuesto correspondiente en estructura a la Fórmula (II-b).

50 **[0209]** En otra realización, la composición administrada comprende un primer compuesto correspondiente en estructura a la Fórmula (I-e) y un segundo compuesto que corresponde en estructura a la Fórmula (II-b).

[0210] En otra realización, la composición administrada comprende un primer compuesto correspondiente en estructura a la Fórmula (I-f) y un segundo compuesto que corresponde en estructura a la Fórmula (II-b).

55 **[0211]** En otra realización, la composición administrada comprende un primer compuesto correspondiente en estructura a la Fórmula (I-a) y un segundo compuesto correspondiente en estructura a la Fórmula (II-c).

[0212] En otra realización, la composición administrada comprende un primer compuesto correspondiente en estructura a la Fórmula (I-b) y un segundo compuesto correspondiente en estructura a la Fórmula (II-c).

60 **[0213]** En otra realización, la composición administrada comprende un primer compuesto correspondiente en estructura a la Fórmula (I-c) y un segundo compuesto correspondiente en estructura a la Fórmula (II-c).

65 **[0214]** En otra realización, la composición administrada comprende un primer compuesto correspondiente en estructura a la Fórmula (I-d) y un segundo compuesto correspondiente en estructura a la Fórmula (II-c).

- [0215] En otra realización, la composición administrada comprende un primer compuesto correspondiente en estructura a la Fórmula (I-e) y un segundo compuesto que corresponde en estructura a la Fórmula (II-c).
- 5 [0216] En otra realización, la composición administrada comprende un primer compuesto correspondiente en estructura a la Fórmula (I-f) y un segundo compuesto que corresponde en estructura a la Fórmula (II-c).
- [0217] En otra realización, la composición administrada comprende un primer compuesto correspondiente en estructura a la Fórmula (I-a) y un segundo compuesto correspondiente en estructura a la Fórmula (II-d).
- 10 [0218] En otra realización, la composición administrada comprende un primer compuesto correspondiente en estructura a la Fórmula (I-b) y un segundo compuesto correspondiente en estructura a la Fórmula (II-d).
- [0219] En otra realización, la composición administrada comprende un primer compuesto correspondiente en estructura a la Fórmula (I-c) y un segundo compuesto correspondiente en estructura a la Fórmula (II-d).
- 15 [0220] En otra realización, la composición administrada comprende un primer compuesto correspondiente en estructura a la Fórmula (I-d) y un segundo compuesto correspondiente en estructura a la Fórmula (II-d).
- [0221] En otra realización, la composición administrada comprende un primer compuesto correspondiente en estructura a la Fórmula (I-e) y un segundo compuesto que corresponde en estructura a la Fórmula (II-d).
- 20 [0222] En otra realización, la composición administrada comprende un primer compuesto correspondiente en estructura a la Fórmula (I-f) y un segundo compuesto que corresponde en estructura a la Fórmula (II-d).
- [0223] En otra realización, la composición administrada comprende un primer compuesto correspondiente en estructura a la Fórmula (I-a) y un segundo compuesto correspondiente en estructura a la Fórmula (II-e).
- 25 [0224] En otra realización, la composición administrada comprende un primer compuesto correspondiente en estructura a la Fórmula (I-b) y un segundo compuesto correspondiente en estructura a la Fórmula (II-e).
- 30 [0225] En otra realización, la composición administrada comprende un primer compuesto correspondiente en estructura a la Fórmula (I-c) y un segundo compuesto correspondiente en estructura a la Fórmula (II-e).
- [0226] En otra realización, la composición administrada comprende un primer compuesto correspondiente en estructura a la Fórmula (I-d) y un segundo compuesto correspondiente en estructura a la Fórmula (II-e).
- 35 [0227] En otra realización, la composición administrada comprende un primer compuesto correspondiente en estructura a la Fórmula (I-e) y un segundo compuesto que corresponde en estructura a la Fórmula (II-e).
- [0228] En otra realización, la composición administrada comprende un primer compuesto correspondiente en estructura a la Fórmula (I-f) y un segundo compuesto que corresponde en estructura a la Fórmula (II-e).
- 40
- D. Afecciones tratadas
- [0229] En una realización, la afección tratada mediante la administración de la composición farmacéutica es la enfermedad de Parkinson.
- 45 [0230] En otra realización, la afección tratada mediante la administración de la composición farmacéutica es la alteración del sueño en un paciente con enfermedad de Parkinson (es decir, un procedimiento para reducir las alteraciones del sueño en un paciente con enfermedad de Parkinson).
- 50 [0231] En otra realización, la afección tratada mediante la administración de la composición farmacéutica es una discapacidad motriz en un paciente con enfermedad de Parkinson (es decir, un procedimiento para mejorar la acción motriz en un paciente con enfermedad de Parkinson).
- 55 [0232] En otra realización, la composición farmacéutica se administra para el tratamiento de fluctuaciones motoras en un paciente con la enfermedad de Parkinson.
- [0233] En otra realización, la composición farmacéutica se administra para tratar la discinesia en un paciente con la enfermedad de Parkinson.
- 60 [0234] En otra realización, la composición farmacéutica se administra para retrasar la aparición de fluctuaciones motoras en un paciente con la enfermedad de Parkinson.
- [0235] En otra realización, la composición farmacéutica se administra para retrasar la aparición de discinesia en un paciente con la enfermedad de Parkinson.
- 65

[0236] En otra realización, la afección tratada mediante la administración de la composición farmacéutica es la discapacidad durante la noche en un paciente con enfermedad de Parkinson (es decir, un procedimiento de reducción de discapacidad durante la noche en un paciente con enfermedad de Parkinson).

5

E. Proporciones en peso y vías de administración

[0237] En general, la relación en peso del primer compuesto (por ejemplo, los profármacos de fosfato) y el segundo compuesto (por ejemplo, los profármacos de fosfato) administrados al paciente (ya sea por separado o juntos en una única composición farmacéutica) es de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:50. En un aspecto, la relación en peso es de aproximadamente 1:2 a aproximadamente 1:15. En otro aspecto, la relación en peso es de aproximadamente 1:4 a aproximadamente 1:10. En otro aspecto, la relación en peso es de aproximadamente 1:4. En otro aspecto, la relación en peso es de aproximadamente 1:7,5. En otro aspecto, la relación en peso es de aproximadamente 1:10.

15

[0238] En una realización, el primer compuesto (por ejemplo, los profármacos de fosfato) y el segundo compuesto (por ejemplo, los profármacos de fosfato) se administran al paciente en forma de una composición sólida (o composiciones sólidas). En un aspecto, la composición es adecuada para administración oral.

20

[0239] En una realización, el primer compuesto (por ejemplo, los profármacos de fosfato) y el segundo compuesto (por ejemplo, los profármacos de fosfato) se administran al paciente en forma de una composición líquida (o composiciones líquidas). En un aspecto, la composición comprende agua y es adecuada para la infusión.

25

[0240] En otra realización, el primer compuesto (por ejemplo, los profármacos de fosfato) y el segundo compuesto (por ejemplo, los profármacos de fosfato) se administran al paciente como una composición líquida (por separado o en la misma composición farmacéutica) que es adecuada para la administración intragástrica, subcutánea, intranasal, intramuscular o intravenosa. En un aspecto, la composición o composiciones líquidas son adecuadas para la administración intragástrica. En otro aspecto, la composición o composiciones líquidas son adecuadas para la administración subcutánea. En otro aspecto, la composición o composiciones líquidas son adecuadas para la administración intramuscular. En otro aspecto, la composición o composiciones líquidas son adecuadas para la administración intravenosa. En otro aspecto, la composición o composiciones líquidas son adecuadas para la administración intranasal.

30

[0241] En otra realización, el primer compuesto (por ejemplo, los profármacos de fosfato) y el segundo compuesto (por ejemplo, los profármacos de fosfato) se administran mediante administración intestinal (por ejemplo, intrayeyunal, intraduodenal) (ya sea por separado o en la misma composición farmacéutica). Se pueden administrar (o "infundir") directamente en el intestino, por ejemplo, el duodeno o el yeyuno mediante un tubo permanente insertado a través de gastrostomía endoscópica percutánea, por ejemplo, con un tubo transabdominal exterior y un tubo intestinal interior. En un aspecto, el primer compuesto (por ejemplo, los profármacos de fosfato) y el segundo compuesto (por ejemplo, los profármacos de fosfato) se administran a través de un tubo insertado mediante gastroyeyunostomía radiológica. En otro aspecto, el primer compuesto (por ejemplo, los profármacos de fosfato) y el segundo compuesto (por ejemplo, los profármacos de fosfato) se administran a través de un tubo nasoduodenal temporal que se inserta en el paciente inicialmente para determinar si el paciente responde favorablemente al procedimiento de tratamiento antes de que se inserte el tubo permanente.

40

45

[0242] En algunas realizaciones en las que el primer compuesto (por ejemplo, los profármacos de fosfato) y el segundo compuesto (por ejemplo, los profármacos de fosfato) se administran mediante administración intestinal, la administración puede llevarse a cabo utilizando una bomba portátil, tal como la bomba comercializada bajo el nombre comercial, CADD-Legacy Duodopa.RTM. Pump®. Específicamente, un cassette, una bolsa o un vial que comprende el primer compuesto (por ejemplo, los profármacos de fosfato) y el segundo compuesto (por ejemplo, los profármacos de fosfato) se pueden conectar a la bomba para crear el sistema de suministro. El sistema de suministro se conecta entonces al tubo nasoduodenal, el puerto transabdominal, el tubo duodenal o el tubo de yeyuno para la administración intestinal.

50

[0243] En una realización, el procedimiento comprende administrar el primer compuesto y el segundo compuesto al paciente de manera sustancialmente continua durante un período de al menos aproximadamente 12 horas. En aspectos adicionales, el primer compuesto (por ejemplo, los profármacos de fosfato) y el segundo compuesto (por ejemplo, los profármacos de fosfato) se administran sustancialmente de forma continua durante un período de al menos aproximadamente 16 horas, al menos aproximadamente 24 horas, aproximadamente 2 días, aproximadamente 3 días, aproximadamente 4 días, aproximadamente 5 días, aproximadamente 6 días, aproximadamente una semana, o más. En particular, el primer compuesto (por ejemplo, los profármacos de fosfato) y el segundo compuesto (por ejemplo, los profármacos de fosfato) se pueden administrar por vía subcutánea de manera sustancialmente continua durante un período de al menos aproximadamente 16 horas.

60

F. Dosificación y concentraciones plasmáticas

65

[0244] En una realización, la dosificación del primer compuesto y el segundo compuesto administrada al paciente se ajusta para optimizar la respuesta clínica conseguida por un sujeto (por ejemplo, paciente), lo que significa maximizar el tiempo ON funcional durante el día minimizando el número y duración de los episodios de tiempo OFF (es decir, bradicinesia) y minimizando el tiempo ON con discinesia discapacitante.

[0245] En una realización, la dosis diaria del profármaco de L-dopa (es decir, el segundo compuesto) administrado al paciente de acuerdo con los procedimientos de la presente descripción puede ser, por ejemplo, de aproximadamente 20 a aproximadamente 1.000.000 mg, de aproximadamente 20 a aproximadamente 100.000 mg, de aproximadamente 20 a aproximadamente 10.000 mg, de aproximadamente 20 a aproximadamente 5.000 mg, de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 4.000 mg, de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 3.000 mg, de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 2.000 mg, o de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 1.000 mg por día. En particular, el profármaco de fosfato de L-dopa, más particularmente el profármaco de L-dopa 3'-monofosfato, el profármaco de L-dopa 4'-monofosfato y/o el profármaco de L-dopa 3',4'-difosfato se administran en las dosis diarias anteriores.

[0246] En una realización, la dosis diaria del profármaco de carbidopa (es decir, el primer compuesto) administrado al paciente de acuerdo con los procedimientos de la presente descripción puede ser, por ejemplo, de 0 mg a aproximadamente 2500 mg, de 0 mg a aproximadamente 1250 mg, de 0 mg a aproximadamente 1000 mg, de 0 mg a aproximadamente 750 mg, de 0 mg a aproximadamente 625 mg, de 0 mg a aproximadamente 500 mg, de 0 mg a aproximadamente 375 mg, de 0 mg a aproximadamente 250 mg, o de 5 mg a aproximadamente 125 mg por día. En particular, el profármaco de fosfato de carbidopa, más particularmente el profármaco de carbidopa 3'-monofosfato, el profármaco de carbidopa 4'-monofosfato y/o el profármaco de carbidopa 3',4'-difosfato se administran en las dosis diarias anteriores.

[0247] En algunas realizaciones, una cantidad del primer compuesto y una cantidad del segundo compuesto se administran de tal manera que en combinación son suficientes para lograr un nivel en plasma de L-dopa en el paciente de al menos aproximadamente 100 ng/ml. En un aspecto, el nivel en plasma de L-dopa es de al menos aproximadamente 200 ng/ml. En otro aspecto, el nivel en plasma de L-dopa es de al menos aproximadamente 300 ng/ml. En otro aspecto, el nivel en plasma de L-dopa es de al menos aproximadamente 400 ng/ml. En otro aspecto, el nivel en plasma de L-dopa es de al menos aproximadamente 500 ng/ml. En otro aspecto, el nivel en plasma de L-dopa es de al menos aproximadamente 600 ng/ml. En otro aspecto, el nivel en plasma de L-dopa es de al menos aproximadamente 700 ng/ml. En otro aspecto, el nivel en plasma de L-dopa es de al menos aproximadamente 800 ng/ml. En otro aspecto, el nivel en plasma de L-dopa es de al menos aproximadamente 900 ng/ml. En otro aspecto, el nivel en plasma de L-dopa es de al menos aproximadamente 1000 ng/ml. En otro aspecto, el nivel en plasma de L-dopa es de al menos aproximadamente 1500 ng/ml. En otro aspecto, el nivel en plasma de L-dopa es de al menos aproximadamente 2000 ng/ml. En otro aspecto, el nivel en plasma de L-dopa es de al menos aproximadamente 3000 ng/ml. En otro aspecto, el nivel en plasma de L-dopa es de al menos aproximadamente 4000 ng/ml. En otro aspecto, el nivel en plasma de L-dopa es de al menos aproximadamente 5000 ng/ml. En otro aspecto, el nivel en plasma de L-dopa es de al menos aproximadamente 6000 ng/ml. En otro aspecto, el nivel en plasma de L-dopa es de al menos aproximadamente 7000 ng/ml. En otro aspecto, el nivel en plasma de L-dopa es de al menos aproximadamente 8000 ng/ml. En otro aspecto, el nivel en plasma de L-dopa es de al menos aproximadamente 9000 ng/ml. En particular, el primer compuesto puede ser un profármaco de fosfato de carbidopa, más particularmente un profármaco de carbidopa 3'-monofosfato, profármaco de carbidopa 4'-monofosfato y/o profármaco de carbidopa 3',4'-difosfato. En particular, el segundo compuesto puede ser un profármaco de fosfato de L-dopa, más particularmente un profármaco de L-dopa 3'-monofosfato, profármaco de L-dopa 4'-monofosfato y/o profármaco de L-dopa 3',4'-difosfato.

[0248] En algunas realizaciones, una cantidad del primer compuesto y una cantidad del segundo compuesto se administran de tal manera que en combinación son suficientes para lograr un nivel en plasma de L-dopa de aproximadamente 10 ng/ml a aproximadamente 9000 ng/ml. En un aspecto, el nivel en plasma de L-dopa es de aproximadamente 10 ng/ml a aproximadamente 8.000 ng/ml. En otro aspecto, el nivel en plasma de L-dopa es de aproximadamente 25 ng/ml a aproximadamente 6000 ng/ml. En otro aspecto, el nivel en plasma de L-dopa es de aproximadamente 50 ng/ml a aproximadamente 4000 ng/ml. En otro aspecto, el nivel en plasma de L-dopa es de aproximadamente 100 ng/ml a aproximadamente 2000 ng/ml. En otro aspecto, el nivel en plasma de L-dopa es de aproximadamente 25 ng/ml a aproximadamente 1200 ng/ml. En otro aspecto, el nivel en plasma de L-dopa es de aproximadamente 10 ng/ml a aproximadamente 500 ng/ml. En otro aspecto, el nivel en plasma de L-dopa es de aproximadamente 25 ng/ml a aproximadamente 500 ng/ml. En particular, el primer compuesto puede ser un profármaco de fosfato de carbidopa, más particularmente un profármaco de carbidopa 3'-monofosfato, profármaco de carbidopa 4'-monofosfato y/o profármaco de carbidopa 3',4'-difosfato. En particular, el segundo compuesto puede ser un profármaco de fosfato de L-dopa, más particularmente un profármaco de L-dopa 3'-monofosfato, profármaco de L-dopa 4'-monofosfato y/o un profármaco de L-dopa 3',4'-difosfato.

[0249] En algunas realizaciones, los intervalos de concentración de L-dopa anteriormente descritos se pueden mantener durante al menos aproximadamente un intervalo de 1 hora, un intervalo de 2 horas, un intervalo de 3 horas, un intervalo de 4 horas, un intervalo de 5 horas, 6 intervalo de horas, un intervalo de 7 horas, un intervalo de 8 horas, un intervalo de 9 horas, un intervalo de 10 horas, un intervalo 11 horas, un intervalo de 12 horas, un intervalo de 13 horas, un intervalo de 14 horas, un intervalo de 15 horas, un 16 intervalo de horas, un intervalo de 17 horas, un intervalo 18

horas, un intervalo de 19 horas, un intervalo de 20 horas, un intervalo de 21 horas, un intervalo de 22 horas, un intervalo de 23 horas, o un intervalo de 24 horas.

G. Niveles plasmáticos en sangre de profármaco de fosfato de L-dopa y profármaco de fosfato de carbidopa.

[0250] Se ha descubierto que en algunas realizaciones, después de la administración del primer compuesto y el segundo compuesto, una concentración inesperada del segundo compuesto, es decir, un profármaco de fosfato de L-dopa, permanece en el plasma sanguíneo y no se convierte en L-dopa. Adicionalmente, puede haber una concentración inesperada del primer compuesto, es decir, un profármaco de fosfato de carbidopa, que permanece en el plasma sanguíneo y no se convierte en carbidopa. Sorprendentemente, el profármaco de fosfato de L-dopa y/o el profármaco de fosfato de carbidopa pueden permanecer en el plasma sanguíneo durante toda la duración de la infusión continua del primer compuesto y/o segundo compuesto.

[0251] Por lo tanto, en algunas realizaciones, la administración del primer y segundo compuesto da como resultado un nivel en plasma de profármaco de fosfato de L-dopa de aproximadamente 0 ng/ml a aproximadamente 3.600 ng/ml, de aproximadamente 1 ng/ml a aproximadamente 3.600 ng/ml, o de aproximadamente 10 ng/ml a aproximadamente 3600 ng/ml. En un aspecto, el nivel en plasma de profármaco de fosfato de L-dopa es de aproximadamente 10 ng/ml a aproximadamente 3200 ng/ml. En otro aspecto, el nivel en plasma de profármaco de fosfato de L-dopa es de aproximadamente 25 ng/ml a aproximadamente 2800 ng/ml. En otro aspecto, el nivel en plasma de profármaco de fosfato de L-dopa es de aproximadamente 50 ng/ml a aproximadamente 2400 ng/ml. En otro aspecto, el nivel en plasma de profármaco de fosfato de L-dopa es de aproximadamente 10 ng/ml a aproximadamente 2000 ng/ml. En otro aspecto, el nivel en plasma de profármaco de fosfato de L-dopa es de aproximadamente 25 ng/ml a aproximadamente 1600 ng/ml. En otro aspecto, el nivel en plasma de profármaco de fosfato de L-dopa es de aproximadamente 25 ng/ml a aproximadamente 1200 ng/ml. En otro aspecto, el nivel en plasma de profármaco de fosfato de L-dopa es de aproximadamente 10 ng/ml a aproximadamente 800 ng/ml. En otro aspecto, el nivel en plasma de profármaco de fosfato de L-dopa es de aproximadamente 10 ng/ml a aproximadamente 400 ng/ml. En otro aspecto, el nivel en plasma de profármaco de fosfato de L-dopa es de aproximadamente 10 ng/ml a aproximadamente 200 ng/ml. En otro aspecto, el nivel en plasma de profármaco de fosfato de L-dopa es de aproximadamente 10 ng/ml a aproximadamente 100 ng/ml.

[0252] En algunas realizaciones, la administración del primer y segundo compuesto da como resultado un nivel en plasma de profármaco de fosfato de carbidopa de aproximadamente 0 ng/ml a aproximadamente 600 ng/ml, de aproximadamente 1 ng/ml a aproximadamente 600 ng/ml o de aproximadamente 10 ng/ml a 600 ng/ml. En un aspecto, el nivel en plasma de profármaco de fosfato de carbidopa es de aproximadamente 10 ng/ml a aproximadamente 500 ng/ml. En otro aspecto, el nivel en plasma de profármaco de fosfato de carbidopa es de aproximadamente 10 ng/ml a aproximadamente 400 ng/ml. En otro aspecto, el nivel en plasma de profármaco de fosfato de carbidopa es de aproximadamente 10 ng/ml a aproximadamente 300 ng/ml. En otro aspecto, el nivel en plasma de profármaco de fosfato de carbidopa es de aproximadamente 10 ng/ml a aproximadamente 200 ng/ml. En otro aspecto, el nivel en plasma de profármaco de fosfato de carbidopa es de aproximadamente 10 ng/ml a aproximadamente 100 ng/ml. En otro aspecto, el nivel en plasma de profármaco de fosfato de carbidopa es de aproximadamente 25 ng/ml a aproximadamente 600 ng/ml. En otro aspecto, el nivel en plasma de profármaco de fosfato de carbidopa es de aproximadamente 25 ng/ml a aproximadamente 500 ng/ml. En otro aspecto, el nivel en plasma de profármaco de fosfato de carbidopa es de aproximadamente 25 ng/ml a aproximadamente 400 ng/ml. En otro aspecto, el nivel en plasma de profármaco de fosfato de carbidopa es de aproximadamente 25 ng/ml a aproximadamente 300 ng/ml. En otro aspecto, el nivel en plasma de profármaco de fosfato de carbidopa es de aproximadamente 25 ng/ml a aproximadamente 200 ng/ml. En otro aspecto, el nivel en plasma de profármaco de fosfato de carbidopa es de aproximadamente 25 ng/ml a aproximadamente 100 ng/ml.

[0253] Los intervalos de concentración de profármaco de fosfato de L-dopa y/o los intervalos de concentración en plasma de profármaco de fosfato de carbidopa pueden mantenerse durante al menos aproximadamente un intervalo de 1 hora, un intervalo de 2 horas, un intervalo de 3 horas, un intervalo de 4 horas, un intervalo de 5 horas, un intervalo de 6 horas, un intervalo de 7 horas, un intervalo 8 horas, un intervalo de 9 horas, un intervalo de 10 horas, un intervalo de 11 horas, un intervalo de 12 horas, un intervalo de 13 horas, un intervalo de 14 horas, un intervalo de 15 horas, un intervalo de 16 horas, un intervalo de 17 horas, un intervalo 18 horas, un intervalo de 19 horas, un intervalo de 20 horas, un intervalo de 21 horas, un intervalo de 22 horas, un intervalo de 23 horas, o un intervalo de 24 horas. Además, los intervalos de concentración del profármaco de fosfato de L-dopa y/o los intervalos de concentración del profármaco de fosfato de carbidopa se pueden mantener en los intervalos antes mencionados día tras día, por ejemplo, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 7 días, etc. Sin estar ligado por la teoría, esto puede ayudar a la administración continua del primer y segundo compuesto (ya sea juntos o por separado).

[0254] En algunas realizaciones, una cantidad del primer compuesto y una cantidad del segundo compuesto se administran de tal manera que son suficientes para mantener un nivel en plasma de carbidopa menor que aproximadamente 2500 ng/ml. En un aspecto, el nivel en plasma de carbidopa es menor que aproximadamente 2.000 ng/ml. En otro aspecto, el nivel en plasma de carbidopa es menor que aproximadamente 1.500 ng/ml. En otro aspecto, el nivel en plasma de carbidopa es menor que aproximadamente 1.000 ng/ml. En otro aspecto, el nivel en plasma de carbidopa es menor de aproximadamente 500 ng/ml. En otro aspecto, el nivel en plasma de carbidopa es menor que

aproximadamente 250 ng/ml. En otro aspecto, el nivel en plasma de carbidopa es menor que aproximadamente 100 ng/ml. En otro aspecto, el nivel en plasma de carbidopa es menor que aproximadamente 50 ng/ml. En otro aspecto, el nivel en plasma de carbidopa es menor que aproximadamente 25 ng/ml.

5 [0255] En algunas realizaciones, los intervalos de concentración en plasma de carbidopa descritos anteriormente se
 mantienen durante al menos aproximadamente: un intervalo de 1 hora, un intervalo de 2 horas, un intervalo de 3 horas,
 un intervalo de 4 horas, un intervalo de 5 horas, una hora 6 intervalo, un intervalo de 7 horas, un intervalo 8 horas, un
 10 intervalo de 9 horas, un intervalo de 10 horas, un intervalo 11 horas, un intervalo de 12 horas, un intervalo de 13 horas,
 un intervalo de 14 horas, un intervalo de 15 horas, 16 horas intervalo, un intervalo de 17 horas, un intervalo 18 horas,
 un intervalo de 19 horas, un intervalo de 20 horas, un intervalo de 21 horas, un intervalo de 22 horas, un intervalo de
 23 horas o un intervalo de 24 horas.

H. Carga de fósforo

15 [0256] En algunas realizaciones, una cantidad del primer compuesto y una cantidad del segundo compuesto pueden
 administrarse a un sujeto y lograr una ingesta de fósforo de menos de aproximadamente 2000 mg/día, o menos de
 aproximadamente 2.500 mg/día o menos de aproximadamente 3000 mg/día. El valor de 3000 mg/día es el nivel
 máximo de consumo tolerable aceptado. Ver DRI Diary Reference Intakes for Calcium, Phosphorus, Vitamina D and
 20 Fluoride en www.nap.edu/ctalog/5776. En realizaciones adicionales, la administración de concentraciones
 terapéuticas del primer y segundo compuesto a un sujeto da como resultado una carga total de fósforo de
 aproximadamente 350 mg/día a aproximadamente 550 mg/día, o de aproximadamente 400 mg/día a aproximadamente
 500 mg/día, o de aproximadamente 400 mg/día a aproximadamente 450 mg/día, o de aproximadamente 427
 mg/día. La ingesta de fósforo en la dieta media de la población de Estados Unidos es de aproximadamente 1500
 mg/día. Ver Ervin RB, et al. 2004. El consumo alimenticio de los minerales seleccionados para la población de los
 25 Estados Unidos: 1999-2000. Adv. Data Abr 27; (341): 1-5. Por lo tanto, la exposición de fósforo total de la
 administración del primer y segundo compuesto puede ser de aproximadamente 1.850 mg/día a aproximadamente
 2.000 mg/día, o de aproximadamente 1.900 mg/día a aproximadamente 1.950 mg/día o de aproximadamente 1927
 mg/día, que es significativamente menor que el nivel máximo de consumo tolerable aceptado de 3.000 mg/día.

30 VI. Coadministración y/o tratamiento complementario

[0257] Los procedimientos de tratamiento de la presente descripción pueden comprender además opcionalmente la
 administración de uno o más agentes terapéuticos para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson (por ejemplo,
 un agente contra el Parkinson) además del profármaco de L-dopa y el profármaco de carbidopa. En una realización,
 35 el procedimiento comprende además la administración de otro agente contra el Parkinson al sujeto. En una realización,
 el agente o agentes terapéuticos adicionales se seleccionan del grupo que consiste en inhibidores de descarboxilasa
 distintos de carbidopa (por ejemplo, benserazida), inhibidores de la catecol-O-metil transferasa ("COMT") (por ejemplo,
 entacapona y tolcapona), e inhibidores de la monoamina oxidasa A ("MAO-A") o la monoamino oxidasa B ("MAO-B")
 (por ejemplo, moclobemida, rasagilina, selegilina y safinamida). En un aspecto, el agente o agentes terapéuticos
 40 adicionales se seleccionan del grupo que consiste en inhibidores de descarboxilasa distintos de carbidopa. En otro
 aspecto, el agente o agentes terapéuticos adicionales se seleccionan del grupo que consiste en inhibidores de COMT,
 tales como entacapona. En otro aspecto, el agente o agentes terapéuticos adicionales se seleccionan del grupo que
 consiste en inhibidores de la MAO-A. En otro aspecto, el agente o agentes terapéuticos adicionales se seleccionan
 del grupo que consiste en inhibidores de la MAO-B.

45 [0258] Los agentes terapéuticos adicionales y el primer y segundo compuesto pueden administrarse juntos o por
 separado; y sustancialmente de forma simultánea o posterior entre sí. Además, los agentes terapéuticos adicionales
 y el primer y segundo compuesto pueden estar en formas de dosificación separadas que pueden ser iguales o
 diferentes. Por ejemplo, la entacapona se puede utilizar adjunta y se puede administrar por vía oral, y el primer y el
 50 segundo compuesto descritos en el presente documento se pueden administrar por vía subcutánea (por separado o
 juntos en la misma composición farmacéutica). Además, los agentes terapéuticos y el primero y el segundo compuesto
 pueden opcionalmente coenvasarse, por ejemplo en un solo recipiente o en una pluralidad de recipientes dentro de
 un solo paquete externo, o se copresentan en un envase separado ("presentación común").

55 [0259] De una manera similar, las composiciones farmacéuticas de la presente descripción puede comprender además
 opcionalmente uno o más agentes terapéuticos adicionales para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, tal
 como se describe anteriormente.

60 VII. Kits

[0260] La presente descripción también se refiere a kits que comprenden una o más formas de dosificación
 farmacéuticas que comprenden un profármaco de fosfato de carbidopa; kits que comprenden una o más formas de
 dosificación farmacéuticas que comprenden un profármaco de fosfato de L-dopa; y kits que comprenden una o más
 65 formas de dosificación farmacéuticas que comprenden un profármaco de fosfato de carbidopa y un profármaco de
 fosfato de L-dopa. El kit opcionalmente puede comprender uno o más agentes terapéuticos adicionales y/o

instrucciones, por ejemplo, instrucciones para usar el kit para tratar un paciente que tiene la enfermedad de Parkinson y una afección asociada.

5 **[0261]** En un ejemplo, el kit comprende una primera forma de dosificación farmacéutica, en el que la primera forma de dosificación farmacéutica comprende un primer compuesto que corresponde en estructura a la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En un aspecto, el kit comprende una segunda forma de dosificación farmacéutica que comprende un segundo compuesto correspondiente en estructura a la Fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En otro aspecto, la primera forma de dosificación farmacéutica comprende además un segundo compuesto correspondiente en estructura a la Fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En otro aspecto, la primera forma de dosificación farmacéutica y, cuando sea aplicable, la
10 segunda forma de dosificación farmacéutica son formas de dosificación farmacéuticas líquidas.

[0262] Como la dopamina es un compuesto aquiral, las diversas realizaciones descritas anteriormente potencialmente podrían adaptarse para su uso con un profármaco de fosfato de D-dopa o un racemato del profármaco de fosfato de D-dopa y profármaco de fosfato de L-dopa en lugar del profármaco de fosfato de L-dopa.
15

VIII. Polimorfos de profármacos de L-Dopa y Carbidopa

[0263] También han sido identificadas formas cristalinas particulares de los profármacos de L-dopa y profármacos carbidopa descritos anteriormente y se describen en este documento. Más particularmente, tales formas cristalinas son L-dopa 4'-monofosfato anhidro (i), L-dopa 4'-monofosfato anhidro (ii), L-dopa 3'-monofosfato, L-dopa 3',4'-difosfato trihidratado, carbidopa 4'-monofosfato trihidratado, carbidopa 4'-monofosfato dihidratado, carbidopa 4'-monofosfato dihidratado, carbidopa 3'-monofosfato (i), carbidopa 3'-monofosfato (ii), y sal sódica de carbidopa 3',4'-difosfato.
20

A. Polimorfos de profármacos de L-Dopa

[0264] El sólido cristalino de L-dopa 4'-monofosfato (i) anhidro puede identificarse por picos característicos en su patrón de difracción de rayos X de polvo (Figura 13). Un experto en la técnica de la química analítica sería capaz de identificar fácilmente el L-dopa 4'-monofosfato anhidro (i) sólido en tan pocos como un pico característico en su patrón de difracción de rayos X de polvo. Por lo tanto, en uno o más ejemplos, se proporciona un L-dopa 4'-monofosfato anhidro (i) cristalino mostrando al menos 1, al menos 2, al menos 3, al menos 4, al menos 5, al menos 6, al menos 7, al menos 8, al menos 9, al menos 10, al menos 11, al menos 12, al menos 13, al menos 14 o 15 picos característicos en un patrón de difracción de rayos X de polvo a valores de dos theta de $10,261 \pm 0,20$, $12,053 \pm 0,20$, $13,759 \pm 0,20$, $14,932 \pm 0,20$, $16,147 \pm 0,20$, $16,718 \pm 0,20$, $17,34 \pm 0,20$, $19,254 \pm 0,20$, $20,654 \pm 0,20$, $22,078 \pm 0,20$, $23,599 \pm 0,20$, $24,198 \pm 0,20$, $25,898 \pm 0,20$, $26,338 \pm 0,20$ y $27,117 \pm 0,20$. También se obtuvieron los parámetros cristalográficos de celda unitaria de L-dopa 4'-monofosfato anhidro (i) y se determinaron como: a es $7,0508 \text{ \AA}$, b es $10,6253 \text{ \AA}$, c es $14,7588 \text{ \AA}$, para dar un volumen de celda de $1105,68 \text{ \AA}^3$, en la que a, b, y c son cada uno una longitud representativa de la red cristalina.
30

[0265] El sólido cristalino de L-dopa 4'-monofosfato anhidro (ii) puede ser identificado por picos característicos en su patrón de difracción de rayos X de polvo (Figura 14). Un experto en la técnica de la química analítica sería capaz de identificar fácilmente L-dopa 4'-monofosfato anhidro (ii) sólido en tan pocos como un pico característico en su patrón de difracción de rayos X de polvo. Por lo tanto, en uno o más ejemplos, se proporciona un L-dopa 4'-monofosfato (ii) anhidro cristalino mostrando al menos 1, al menos 2, al menos 3, al menos 4, al menos 5, al menos 6, al menos 7, al menos 8, al menos 9, al menos 10, al menos 11, al menos 12, al menos 13, al menos 14 o 15 picos característicos en un patrón de difracción de rayos X de polvo a valores de dos theta de $8,468 \pm 0,20$, $10,234 \pm 0,20$, $11,821 \pm 0,20$, $13,084 \pm 0,20$, $13,503 \pm 0,20$, $15,48 \pm 0,20$, $15,848 \pm 0,20$, $16,513 \pm 0,20$, $18,447 \pm 0,20$, $19,346 \pm 0,20$, $20,239 \pm 0,20$, $21,139 \pm 0,20$, $24,221 \pm 0,20$, $24,865 \pm 0,20$, $25,647 \pm 0,20$.
40

[0266] El sólido cristalino de L-dopa 3'-monofosfato se puede identificar por picos característicos en su patrón de difracción de rayos X de polvo (Figura 15). Un experto en la técnica de la química analítica sería capaz de identificar fácilmente el L-dopa 3'-monofosfato sólido mediante tan solo un pico característico en su patrón de difracción de rayos X de polvo. Por lo tanto, en uno o más ejemplos, se proporciona un L-dopa 3'-monofosfato cristalino mostrando al menos 1, al menos 2, al menos 3, al menos 4, al menos 5, al menos 6, al menos 7, al menos 8, al menos 9, al menos 10, al menos 11, al menos 12, al menos 13, al menos 14 o 15 picos característicos en un patrón de difracción de rayos X de polvo a valores de dos theta de $8,662 \pm 0,20$, $11,286 \pm 0,20$, $15,079 \pm 0,20$, $15,678 \pm 0,20$, $16,786 \pm 0,20$, $17,288 \pm 0,20$, $18,438 \pm 0,20$, $19,682 \pm 0,20$, $20,946 \pm 0,20$, $22,188 \pm 0,20$, $22,671 \pm 0,20$, $23,088 \pm 0,20$, $24,144 \pm 0,20$, $24,744 \pm 0,20$, y $25,383 \pm 0,20$.
50

[0267] El sólido cristalino de L-dopa 3',4'-difosfato trihidratado puede ser identificado por picos característicos en su patrón de difracción de rayos X de polvo (Figura 16). Un experto en la técnica de la química analítica sería capaz de identificar fácilmente L-dopa 3',4'-difosfato trihidratado sólido mediante tan solo un pico característico en su patrón de difracción de rayos X de polvo. Por lo tanto, en uno o más ejemplos, se proporciona un L-dopa 3',4'-difosfato trihidratado cristalino mostrando al menos 1, al menos 2, al menos 3, al menos 4, al menos 5, al menos 6, al menos 7, al menos 8, al menos 9, al menos 10, al menos 11, al menos 12, al menos 13, al menos 14 o 15 picos característicos en un patrón de difracción de rayos X de polvo a valores de dos theta de $7,118 \pm 0,20$, $10,342 \pm 0,20$, $11,355 \pm 0,20$,
60

12,1611 ± 0,20, 14,2011 ± 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 y 25,11 ± 0,20.

B. Polimorfos de profármacos de carbidopa

5
 [0268] El sólido cristalino de carbidopa 4'-monofosfato trihidratado se puede identificar por picos característicos en su patrón de difracción de rayos X de polvo (Figura 17). Un experto en la técnica de la química analítica sería capaz de identificar fácilmente carbidopa 4'-monofosfato trihidratado sólido mediante tan solo un pico característico en su patrón de difracción de rayos X de polvo. Por lo tanto, en una o más realizaciones, se proporciona un carbidopa de 4'-monofosfato cristalino trihidratado mostrando al menos 1, al menos 2, al menos 3, al menos 4, al menos 5, al menos 6, al menos 7, al menos 8, al menos 9, al menos 10, al menos 11, al menos 12, al menos 13, al menos 14 o 15 picos característicos en un patrón de difracción de rayos X de polvo a valores de dos theta de 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, y 23,822 ± 0,20. También se obtuvieron los parámetros de la celda unidad cristalográfica de carbidopa 4'-monofosfato trihidratado y se determinaron como: a es 7,0226 Å, b es 9,4565 Å, c es 23,615 Å, para proporcionar un volumen de celda de 1568,25 Å³, en la que a, b, y c son cada uno una longitud representativa de la red cristalina.

10
 [0269] El sólido cristalino de carbidopa 4'-monofosfato dihidratado se puede identificar por picos característicos en su patrón de difracción de rayos X de polvo (Figura 18). Un experto en la técnica de la química analítica sería capaz de identificar fácilmente carbidopa 4'-monofosfato dihidratado sólido mediante tan solo un pico característico en su patrón de difracción de rayos X de polvo. Por lo tanto, en una o más realizaciones, se proporciona un carbidopa 4'-monofosfato dihidratado cristalino mostrando al menos 1, al menos 2, al menos 3, al menos 4, al menos 5, al menos 6, al menos 7, al menos 8, al menos 9, al menos 10, al menos 11, al menos 12, al menos 13, al menos 14 o 15 picos característicos en un patrón de difracción de rayos X de polvo a valores de dos theta de 7,925 ± 0,20, 10,28 ± 0,20, 12,344 ± 0,20, 15,002 ± 0,20, 15,841 ± 0,20, 16,158 ± 0,20, 17,565 ± 0,20, 18,506 ± 0,20, 19,058 ± 0,20, 19,473 ± 0,20, 19,702 ± 0,20, 20,188 ± 0,20, 20,668 ± 0,20, 22,37 ± 0,20, y 24,167 ± 0,20.

15
 [0270] El sólido cristalino de carbidopa 4'-monofosfato deshidratado puede ser identificado por picos característicos en su patrón de difracción de rayos X de polvo (Figura 19). Un experto en la técnica de la química analítica sería capaz de identificar fácilmente carbidopa 4'-monofosfato deshidratado sólido mediante tan solo un pico característico en su patrón de difracción de rayos X de polvo. Por lo tanto, en una o más realizaciones, se proporciona un carbidopa 4'-monofosfato deshidratado cristalino mostrando al menos 1, al menos 2, al menos 3, al menos 4, al menos 5, al menos 6, al menos 7, al menos 8, al menos 9, o al menos 10 picos característicos en un patrón de difracción de rayos X de polvo a valores de dos theta de 9,492 ± 0,20, 10,528 ± 0,20, 15,356 ± 0,20, 15,907 ± 0,20, 16,165 ± 0,20, 17,933 ± 0,20, 18,737 ± 0,20, 19,429 ± 0,20, 21,176 ± 0,20 y 22,626 ± 0,20.

20
 [0271] El sólido cristalino de carbidopa 3'-monofosfato (i) puede ser identificado por picos característicos en su patrón de difracción de rayos X de polvo (Figura 20). Un experto en la técnica de la química analítica sería capaz de identificar fácilmente carbidopa 3'-monofosfato (i) sólido mediante tan solo un pico característico en su patrón de difracción de rayos X de polvo. Por lo tanto, en una o más realizaciones, se proporciona una carbidopa 3'-monofosfato (i) cristalina mostrando al menos 1, al menos 2, al menos 3, al menos 4, al menos 5, al menos 6, al menos 7, en menos 8, al menos 9 o al menos 10 picos característicos en un patrón de difracción de rayos X de polvo a valores de dos theta de 9,171 ± 0,20, 13,539 ± 0,20, 14,23 ± 0,20, 15,589 ± 0,20, 15,979 ± 0,20, 18,394 ± 0,20, 18.832 ± 0.20, 19,315 ± 0,20, 22,143 ± 0,20 y 22,81 ± 0,20.

25
 [0272] El sólido cristalino de carbidopa 3'-monofosfato (ii) puede ser identificado por picos característicos en su patrón de difracción de rayos X de polvo (Figura 21). Un experto en la técnica de la química analítica sería capaz de identificar fácilmente carbidopa 3'-monofosfato (ii) sólido mediante tan solo un pico característico en su patrón de difracción de rayos X de polvo. Por lo tanto, en una o más realizaciones, se proporciona una carbidopa 3'-monofosfato (ii) cristalina mostrando al menos 1, al menos 2, al menos 3, al menos 4, al menos 5, al menos 6, al menos 7, en menos 8, al menos 9 o al menos 10 picos característicos en un patrón de difracción de rayos X de polvo a valores de dos theta de 4,433 ± 0,20, 8,917 ± 0,20, 9,654 ± 0,20, 13,192 ± 0,20, 15,288 ± 0,20, 15,747 ± 0,20, 17,886 ± 0,20, 19,291 ± 0,20, 20,554 ± 0,20 y 21,797.

30
 [0273] El sólido cristalino de la sal sódica de carbidopa 3',4'-difosfato puede ser identificado por picos característicos en su patrón de difracción de rayos X de polvo (Figura 22). Un experto en la técnica de la química analítica sería capaz de identificar fácilmente la sal sódica de carbidopa 3',4'-difosfato sólido mediante tan solo un pico característico en su patrón de difracción de rayos X de polvo. Por lo tanto, en una o más realizaciones, se proporciona una sal sódica de carbidopa 3',4'-difosfato cristalina mostrando al menos 1, al menos 2, al menos 3, al menos 4, al menos 5, al menos 6, al menos 7, al menos 8, al menos 9, al menos 10, al menos 11, al menos 12, al menos 13, al menos 14 o 15 picos característicos en un patrón de difracción de rayos X de polvo a valores de dos theta de 5,852 ± 0,20, 6,861 ± 0,20, 7,338 ± 0,20, 11,159 ± 0,20, 11,729 ± 0,20, 12,953 ± 0,20, 13,714 ± 0,20, 14,381 ± 0,20, 14,686 ± 0,20, 15,479 ± 0,20, 16,676 ± 0,20, 17,179 ± 0,20, 17,592 ± 0,20, 18,861 ± 0,20 y 20,305 ± 0,20.

35

5 **[0274]** También se contemplan composiciones y combinaciones que comprenden los polimorfos de L-dopa y carbidopa descritos anteriormente. Por lo tanto, en una o más realizaciones, se proporcionan composiciones farmacéuticas y combinaciones que comprenden los polimorfos de L-dopa y carbidopa descritos anteriormente, así como procedimientos de tratamiento de la enfermedad de Parkinson mediante la administración de tales composiciones farmacéuticas y combinaciones. En particular, se proporcionan procedimientos de tratamiento de la enfermedad de Parkinson mediante la administración de una composición farmacéutica que comprende uno o más de los polimorfos de L-dopa y carbidopa identificados por picos característicos en los patrones de difracción de rayos X de polvo de una de las Figuras 13-22.

10 **[0275]** El análisis de difracción de rayos X de polvo (PXRD) de las muestras llevó a cabo de la siguiente manera. Las muestras para análisis de difracción de rayos X se prepararon extendiendo la muestra en una capa fina sobre el soporte de muestras y aplanando suavemente la muestra con un portaobjetos de microscopio. Por ejemplo, la muestra puede haber sido molida a un polvo fino con un mortero y mano de mortero, o con un portaobjetos de microscopio de vidrio para muestras de cantidades limitadas. Las muestras se utilizaron en una de tres configuraciones: soporte mayor circular, una placa de base cero de cuarzo, o montaje en placa caliente (similar al montaje en una placa de base cero).

15 **[0276]** Los patrones de difracción se recogieron usando un difractor Inel G3000 equipado con un monocromador de germanio de haz incidente para proporcionar radiación Cu-K_{α1}. El generador de rayos X se hizo funcionar a una tensión de 40 kV y una corriente de 30 mA. El Inel G3000 está equipado con un detector sensible a la posición que monitoriza todos los datos de difracción de forma simultánea. El detector se calibró mediante la recopilación del haz directo atenuado durante siete segundos en intervalos de 1 grado en un intervalo de 90 grados de dos theta. La calibración se comprobó frente a un patrón de referencia de posición de línea de silicio (NIST 640c). Las muestras se colocaron en un soporte de muestras de aluminio y se nivelaron con un portaobjetos de vidrio.

20 **[0277]** Alternativamente, la difracción de rayos X de polvo se puede realizar usando un difractor Rigaku Miniflex (30 kV y 15 mA; fuente de rayos X: Cu; intervalo: 2,00 a 40,00° Dos Theta; tasa velocidad de rastreo: 1-5 grado/minuto) o un difractor Scintag X1 o X2 (tubo de rayos X de foco normal de 2 kW, ya sea con un detector de nitrógeno líquido o en estado sólido de germanio enfriado por Peltier; 45 kV y 40 mA; fuente de rayos X: Cu; Intervalo: 2,00 a 40,00° Dos Theta; velocidad de rastreo: 1-5 grado/minuto).

25 **[0278]** Las posiciones de pico características del patrón de difracción de rayos X de polvo se describen en términos de posiciones angulares (dos theta) con una variabilidad permitida de $\pm 0,20^\circ$. La variabilidad de $\pm 0,10^\circ$ pretende utilizarse cuando se comparan dos patrones de difracción de rayos X de polvo. En la práctica, si a un pico de patrón de difracción de un patrón se le asigna un intervalo de posiciones angulares (dos theta) que es la posición del pico medida $\pm 0,20^\circ$ y a un pico de patrón de difracción de otro patrón se le asigna un intervalo de posiciones angulares (dos theta) que es la posición del pico medida $\pm 0,20^\circ$ y si esos intervalos de posición de pico se solapan, entonces se considera que los dos picos tienen la misma posición angular (dos theta). Por ejemplo, si un pico de patrón de difracción de un patrón se determina que tiene una posición de pico de $5,20^\circ$ para propósitos de comparación, la variabilidad permisible permite que al pico se le asigne una posición en el intervalo de $5,00^\circ$ - $5,40^\circ$. Si un pico de comparación del otro patrón de difracción se determina que tiene una posición de pico de $5,35^\circ$ y la variabilidad permitida permite que al pico se le asigne una posición en el intervalo de $5,15^\circ$ - $5,55^\circ$, entonces los dos picos que se comparan se considera que tienen la misma posición angular (dos theta) porque no hay solapamiento entre los dos intervalos de posiciones de los picos.

30 **[0279]** El análisis de difracción de rayos X de un único cristal de las muestras se llevó a cabo de la siguiente manera. Las muestras para análisis de difracción de rayos X se prepararon mediante la colocación de cristales individuales seleccionados en fijadores de vidrio con un adhesivo epoxi. Se recogieron datos de difracción de rayos X usando un sistema Bruker SMART con un detector de área APEX (50 kV y 40 mA; fuente de rayos X: Mo). Los datos se recogieron a -100°C .

50 IX. Ejemplos

[0280] Los siguientes ejemplos no limitantes se proporcionan para ilustrar adicionalmente la presente descripción. Las abreviaturas usadas en los ejemplos a continuación incluyen la siguiente:

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

"DCM" significa diclorometano.

"EDTA" significa ácido etilendiaminotetraacético.

"FCC" significa cromatografía en columna flash.

"HPLC" significa cromatografía líquida de alta presión

60 "IPA" significa isopropanol.

"LC-MS" significa espectrometría de masas-cromatografía líquida.

"m-CPBA" significa ácido meta-cloroperoxibenzoico.

"MTBE" significa metil terc-butil éter.

"pa" significa el área del pico.

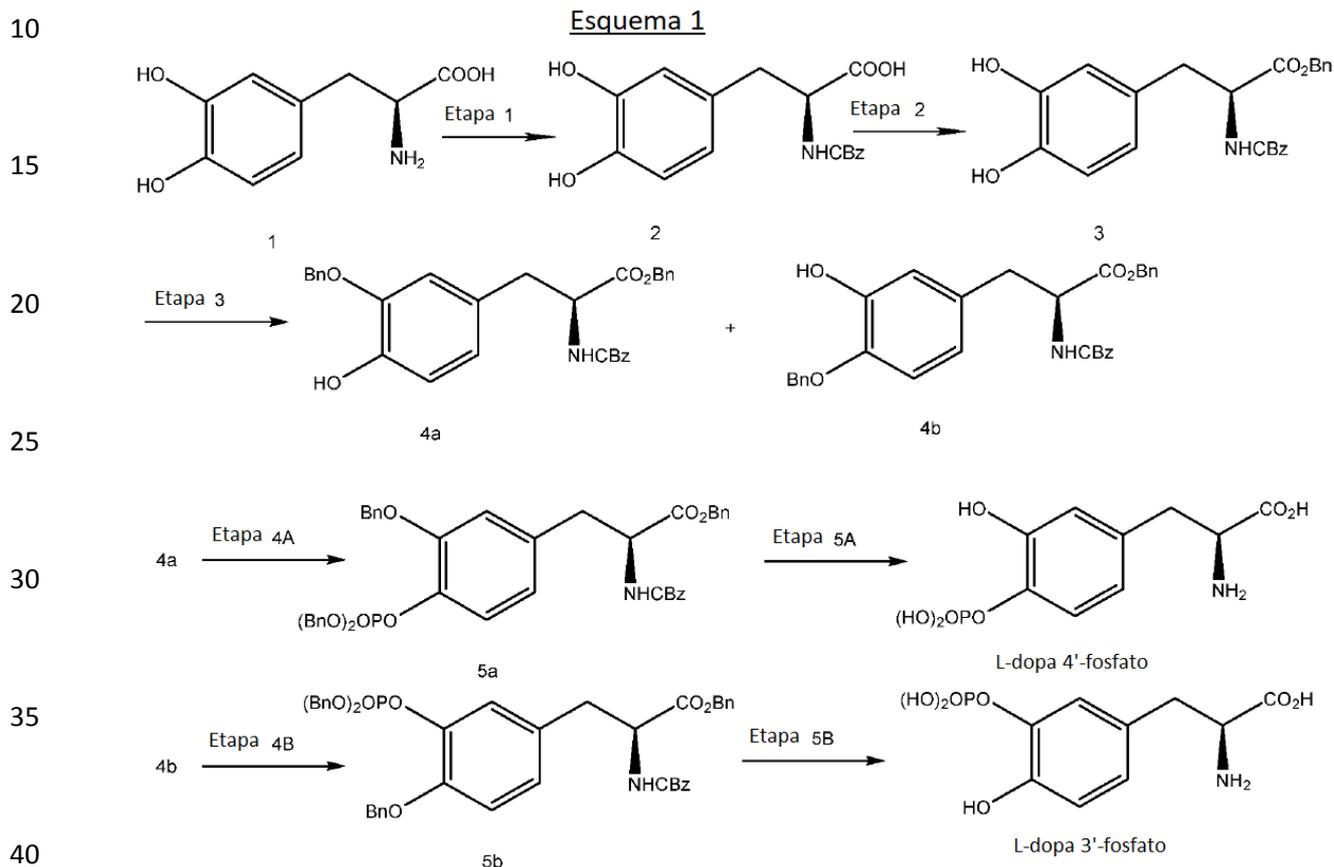
65 "THF" significa tetrahidrofurano.

"CCF" significa cromatografía en capa fina.

"t_{medio}" significa la semivida biológica, es decir, el tiempo requerido para la mitad de la cantidad de un fármaco u otra sustancia administrada a un organismo vivo para ser metabolizados o eliminados por los procesos biológicos normales.

5 Ejemplo 1: Síntesis de monofosfatos de L-Dopa

[0281] L-dopa 3'-monofosfato y L-dopa 4'-monofosfato se prepararon tal como se muestra en el Esquema 1 a continuación:



[0282] Específicamente, se prepararon L-dopa 3'-monofosfato y L-dopa 4'-monofosfato como se describe en las etapas 1 a 5B a continuación.

45 Etapa 1

[0283] Se añadió gota a gota una solución de hidróxido de sodio (40 g, 1,0 mol) en agua (300 ml) a una suspensión del **Compuesto 1** (100 g, 0,5 mol) en agua (300 ml) durante un período de 20 minutos a 0°C. Se añadió clorofornato de bencilo (103,9 g, 0,6 mol) en dioxano (400 ml) gota a gota a la suspensión durante un período de 30 minutos a 0°C y a continuación la masa de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La finalización de la reacción se controló por CCF. Después del consumo completo del material de partida, la masa de reacción se basificó a pH = 10 utilizando hidróxido de sodio al 10% (200 ml) y se extrajo con MTBE (500 ml). La capa orgánica se separó y se desechó. La capa acuosa se acidificó a pH = 2 usando HCl 6 N (150 ml) y se extrajo con MTBE (500 ml X 2). La capa orgánica combinada se lavó con agua (500 ml), solución saturada de cloruro sódico (500 ml), se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró a vacío a entre 45°C y 50°C para proporcionar el **Compuesto 2** en bruto como un líquido viscoso (120 g, 72%).

Etapa 2

60 [0284] Se añadió carbonato de cesio (123 g, 0,37 moles) en dos lotes a una solución del **Compuesto 2** (250 g, 0,75 mol) en dimetilformamida (2 litros) a 0°C. Se añadió bromuro de bencilo (90,3 ml, 0,75 mol) gota a gota a esta mezcla durante un período de 30 minutos a 0°C y a continuación la masa de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La finalización de la reacción se controló por CCF. Después del consumo completo del material de partida, la masa de reacción se diluyó con agua (5 litros) y se extrajo con MTBE (1 litro X 2). La capa orgánica combinada se lavó con agua (1 litro), solución saturada de cloruro sódico (0,5 litros), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío entre 45°C y 50°C para proporcionar el **Compuesto 4** en bruto como un líquido viscoso (250 g).

Etapa 3

5 **[0285]** Se añadió carbonato de cesio (698,5 g, 2,14 moles) en cuatro lotes a una solución del **Compuesto 3** (900 g, 2,14 mol) en dimetilformamida (7,2 litros) a 0°C. Se añadió bromuro de bencilo (512 ml, 4,28 mol) gota a gota a esta mezcla durante un período de una hora a 0°C y a continuación la masa de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La finalización de la reacción se controló por CCF. Después del consumo completo del material de partida, la masa de reacción se diluyó con agua (15 litros) y se extrajo con MTBE (3 litros X 2). La capa orgánica combinada se lavó con agua (3 litros), solución saturada de cloruro sódico (1,5 litros), se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró a vacío a 45°C a 50°C para proporcionar un producto en bruto en forma de un líquido viscoso (1 Kg).

10 **[0286]** El producto en bruto obtenido se mezcló con el producto en bruto de los lotes anteriores (total de 1,6 Kg) y se purificó repetidamente mediante cromatografía en columna flash sobre gel de sílice (malla 230-400) usando acetato de etilo al 10-20% en éter de petróleo para proporcionar los **compuestos 4a** (270 g) y **4b** (255 g).

15 Etapa 4A

20 **[0287]** Se añadió terc-butóxido potásico (65,6 g, 0,58 moles) en cuatro lotes a una solución de **compuesto 4A** (200 g, 0,39 mol) en tetrahidrofurano (2,0 litros) a 0°C. Una solución al 10% p/p de cloruro de dibencilfosforilo en tolueno (2,31 Kg, 0,78 mol) se añadió gota a gota a esta mezcla durante un período de 30 minutos a 0°C y a continuación la masa de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La finalización de la reacción se controló mediante cromatografía en capa fina. Después del consumo completo del material de partida, la masa de reacción se enfrió a entre 0°C y 5°C y se inactivó con agua (1,0 litros). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con tolueno (500 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (1 litros), solución saturada de NaCl (500 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío a entre 45°C y 50°C. El producto en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 230-400) utilizando acetato de etilo al 30%-40% en éter de petróleo para producir el **Compuesto 5a** como un líquido viscoso (185 g, 61,6%).

30 Etapa 4B

35 **[0288]** Se añadió terc-butóxido potásico (68,9 g, 0,61 moles) en cuatro lotes a una solución de **Compuesto 4b** (210 g, 0,41 mol) en tetrahidrofurano (2,2 litros) a 0°C. Una solución al 10% p/p de cloruro de dibencilfosforilo en tolueno (2,43 Kg, 0,82 mol) se añadió gota a gota a esta mezcla durante un período de 30 minutos a 0°C. Después de la adición completa, la masa de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La finalización de la reacción se controló mediante cromatografía en capa fina. Después de completarse la reacción, la masa de reacción se enfrió a entre 0°C y 5°C y se inactivó con agua (1,0 litros). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con tolueno (500 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (1 litros), solución saturada de NaCl (500 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío a entre 45°C y 50°C. El producto en bruto obtenido de este lote se mezcló con el producto en bruto (45 g) de otro lote y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 230-400) utilizando acetato de etilo al 30%-40% en éter de petróleo para dar el **Compuesto 5b** como un líquido viscoso (250 g, 65%).

Etapa 5A

45 **[0289]** Se añadió Pd/C al 10% (30 g, 50% húmedo) a una solución del **Compuesto 5a** (100 g, 0,13 mol) en etanol y agua (1 litros, 4:1) en atmósfera de nitrógeno. El matraz de reacción se evacuó y se purgó con gas hidrógeno tres veces y a continuación se hidrogenó a 4 Kg/cm² de presión (aproximadamente 4 atmósferas) durante 16 horas. Después de que la reacción se hubo completado, se añadió agua (500 ml) a la mezcla de reacción y se eliminó el catalizador por filtración a través de una almohadilla de filtro de celulosa K100 (520 mm de diámetro). El filtrado se concentró a presión reducida. El producto en bruto obtenido se agitó con etanol (60 ml), se filtró, y se secó bajo succión para dar ácido (S-2-amino-3- (3-hidroxi-4-(fosfonooxi) fenil) propanoico; L-dopa (4-fosfato) (17 g, 47%) como un sólido de color blanquecino. ¹H RMN (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]⁺.

55 Etapa 5B

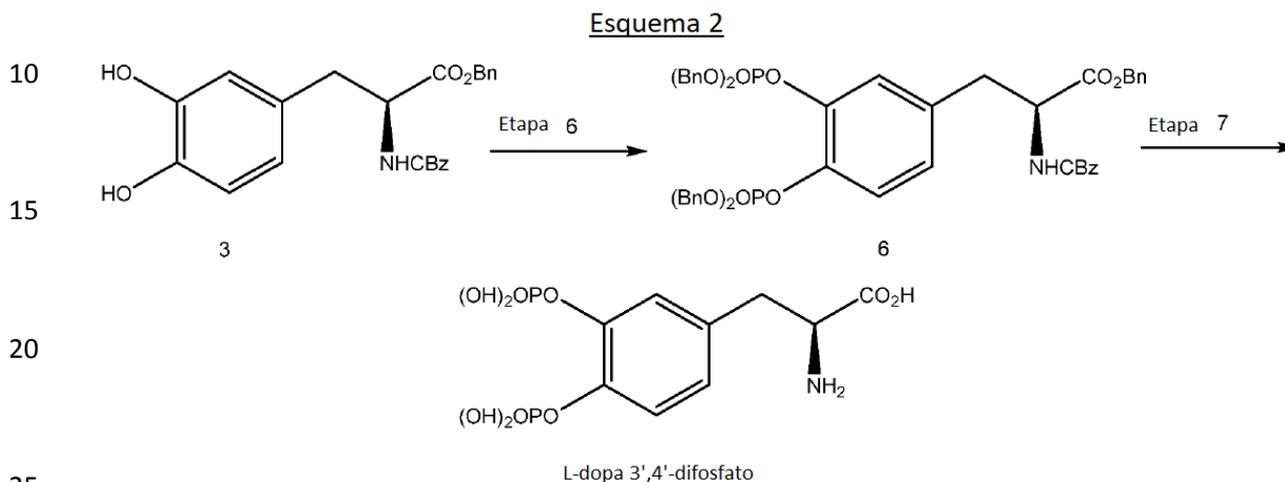
60 **[0290]** Se añadió Pd/C al 10% (30 g, 50% húmedo) a una solución del **Compuesto 5b** (100 g, 0,13 mol) en etanol y agua (1 litros, 4: 1) en atmósfera de nitrógeno. El matraz de reacción se evacuó y se purgó con gas hidrógeno tres veces y a continuación se hidrogenó a 4 Kg/cm² de presión (aproximadamente 4 atmósferas) durante 16 horas. Después de que la reacción se hubo completado, se añadió agua (500 ml) a la mezcla de reacción y se eliminó el catalizador por filtración a través de una almohadilla de filtro de celulosa K100 (520 mm de diámetro). El filtrado se concentró a presión reducida. El producto en bruto obtenido se agitó con etanol (60 ml), se filtró, y se secó bajo succión para dar ácido (S-2-amino-3-(4-hidroxi-3-(fosfonooxi) fenil) propanoico; L-dopa (3-fosfato) (21 g, 58,5%) como un sólido de color blanquecino. ¹H RMN (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]⁺.

65

Ejemplo 2: Síntesis de difosfato de L-Dopa

[0291] L-dopa 3',4'-difosfato se preparó como se muestra en el Esquema 2 a continuación:

5



10

15

20

25

[0292] Específicamente, L-dopa 3',4'-difosfato se preparó como se describe en las etapas 6 y 7 a continuación.

30 Etapla 6

[0293] Se añadió carbonato de cesio (484 g, 1,48 moles) en dos lotes a una solución del **Compuesto 3** (250 g, 0,59 mol) en dimetilformamida (2,5 litros) a 0°C. Se añadió una solución al 10% p/p de cloruro de dibencilfosforilo en tolueno (3,52 Kg, 1,18 mol) gota a gota a esta mezcla durante un período de una hora a 0°C y a continuación la masa de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La finalización de la reacción se controló por CCF. Después del consumo completo del material de partida, la masa de reacción se enfrió a entre 0°C y 5°C y se inactivó con agua (5 litros). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con tolueno (1 litros). La capa orgánica combinada se lavó con agua (1 litros), solución saturada de cloruro de sodio (0,5 litros), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró a vacío a entre 45°C y 50°C. El producto en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 230-400) utilizando acetato de etilo al 10%-15% en éter de petróleo para proporcionar el **Compuesto 6** como un líquido gomoso (240 g) de pureza intermedia.

40

Etapla 7

[0294] Se añadió Pd/C al 10% (20 g, 50% húmedo) a una solución del **Compuesto 6** (50 g, 0,05 mol) en THF (500 ml) bajo atmósfera de nitrógeno. El matraz de reacción se evacuó y se purgó con gas hidrógeno tres veces y a continuación se hidrogenó a una presión de 6 Kg durante 8 horas. Después de que la reacción se hubo completado, se añadió agua (250 ml) a la mezcla de reacción y se eliminó el catalizador por filtración a través una almohadilla de filtro de celulosa K100 (520 mm de diámetro). El filtrado se concentró a presión reducida. El producto en bruto obtenido se agitó con etanol (30 ml), se filtró, y se secó bajo succión para proporcionar L-dopa (3,4-fosfato) (12,8 g, 64%, pureza corregida) como sólido blanquecino. ¹H RMN (300 MHz, D₂O) δ 7,21 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,95 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,23 (q, J = 2,7 Hz, 1H), 3,24 (dd, J = 15 Hz, 4,8 Hz, 1H), 3,8 – 3,1 (m, 1 H); MS (LCMS) m/z 358 [M + H]⁺.

50

Ejemplo 3: Síntesis de monofosfatos de carbidopa

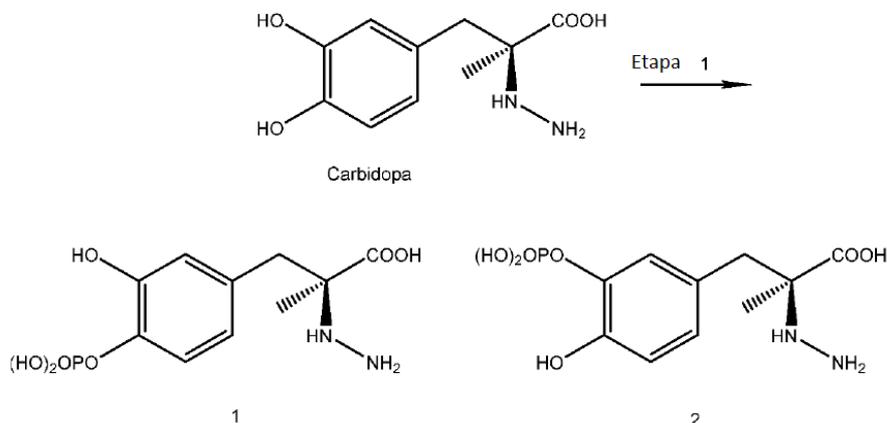
55

[0295] Carbidopa 3'-fosfato y carbidopa 4'-fosfato se prepararon como se muestra en el Esquema 3 a continuación:

60

65

Esquema 3



20 **[0296]** Específicamente, se prepararon carbidopa 3'-fosfato y carbidopa 4'-fosfato como se describe en el etapa 1 a continuación.

Etapa 1

25 **[0297]** Una mezcla espesa de pentóxido de fósforo (2,325 g, 16,38 mmol) y ácido fosfórico (85% ac., 1,79 ml, 26,2 mmol) se calentó a 100°C durante 15 minutos dando como resultado una solución clara. La solución se enfrió de nuevo a 50°C y se añadió monohidrato de carbidopa (0,400 g, 1,64 mmol). Después de 3 horas, la solución se enfrió a temperatura ambiente, se agitó durante 14 horas, y después se calentó a 35°C. Después de 24 horas, la solución se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante 60 horas. Se añadió agua (2 ml, exotermia a 50°C), la solución se agitó durante 5 minutos, y después se analizó por HPLC (columna Agilent Poroshell 120 EC-C18 # 693975-902 4,6 x 150 mm, 1 ml/minuto 0,1% H₃PO₄ aq./CH₃CN, 3 minutos 97:3, 4 minutos de gradiente a 70:30, 2 minutos de gradiente a 0:100, mantener 1 minuto, detección a 220 nm) mostrando: carbidopa (6,7 minutos): 2,6 pa %, fosfato 1 (5,1 minutos): 38,2 pa%, fosfato 2 (5,7 minutos): 37,7 pa%, difosfato (2,3 minutos): 5,9 pa%. La solución acuosa se diluyó con agua (5X), a continuación se purificó por HPLC preparativa (Kromasil fenilo 3 cm de DI x 25 cm, columna de 5 micras, 30 ml/minuto 0,1% de ácido fórmico/CH₃CN, 10 minutos 97:3, 5 minutos de gradiente a 93:7, 0,5 minutos de gradiente de 100:0, detección a 277 nm). Las fracciones puras de monofosfatos separadas se combinaron, se concentraron en un evaporador rotatorio (temperatura del baño de 35°C) hasta 10 ml de cada uno, después se liofilizaron, dando carbidopa 4'-fosfato **1** (152 mg, 30% de rendimiento) y carbidopa 3'-fosfato **2** (137 mg, 27% de rendimiento) en forma de polvos amorfos blancos. Carbidopa 3'-monofosfato: ¹H RMN (400 MHz, óxido de deuterio) 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 RMN (400 MHz, óxido de deuterio) 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]⁺.

30

35

40

Ejemplo 4a: Síntesis de difosfato de Carbidopa

45 **[0298]** La Carbidopa 3',4'-difosfato se preparó como se muestra en el Esquema 4a a continuación:

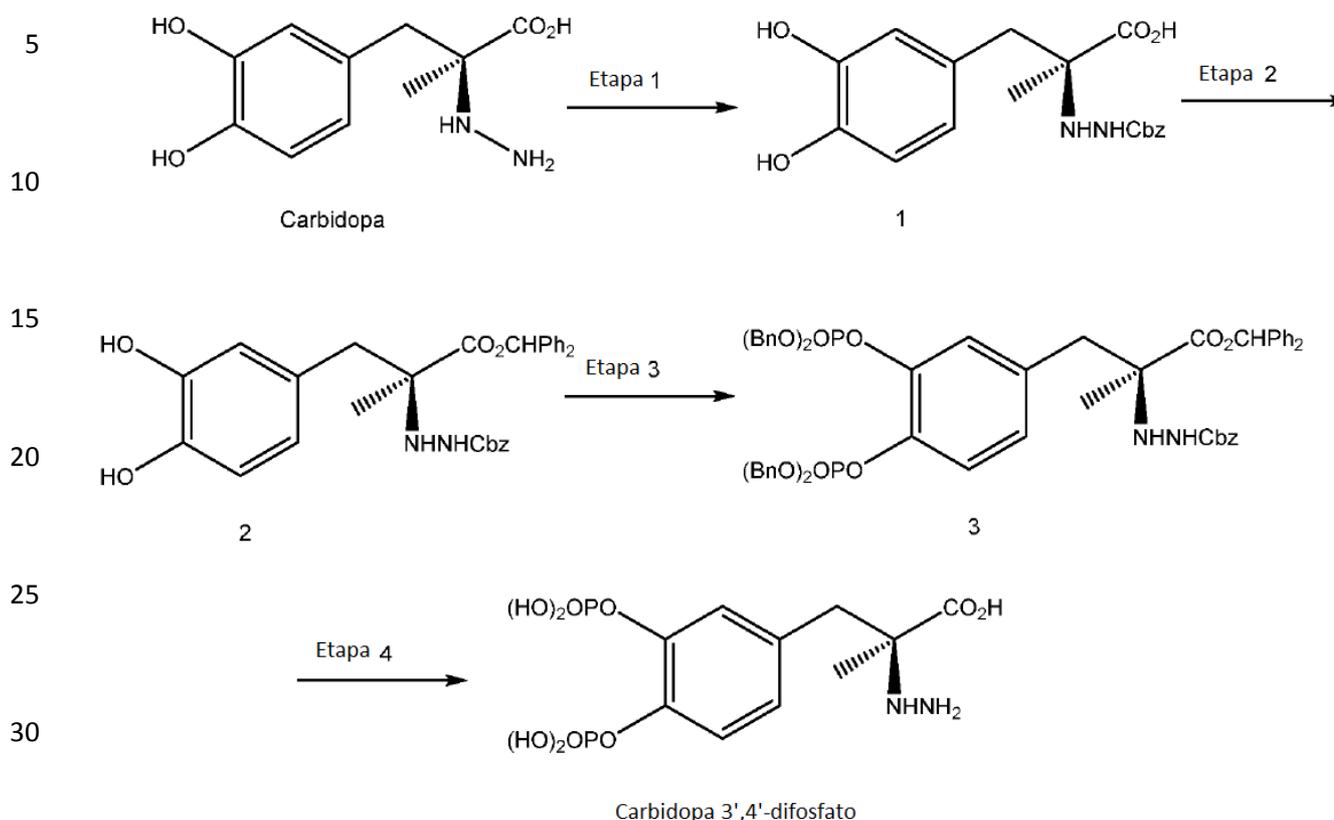
50

55

60

65

Esquema 4a



[0299] Específicamente, la carbidopa 3',4'-difosfato se preparó como se describe en las etapas 1 a 4 a continuación.

Etapa 1

40 [0300] Una suspensión de monohidrato de carbidopa (20,0 g, 82 mmol), bicarbonato sódico (7,57 g, 90 mmol), agua (200 ml) y THF (100 ml) se enfrió a entre 5°C y 10°C y se añadió N-(benciloxycarbonilo) succinimida (20,4 g, 82 mmol). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se convirtió en una solución casi homogénea durante 5 horas, cuando CL-EM mostró una reacción casi completa. La solución se diluyó con MTBE (100 ml), las capas se separaron, y la capa orgánica se extrajo con solución acuosa saturada de NaHCO₃ (100 ml). Las capas acuosas se acidificaron con HCl 2 N (160 ml) y la capa acuosa ácida se extrajo con MTBE (2 x 100 ml). Durante la segunda retroextracción, una pequeña cantidad de producto comenzó a precipitar. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml) y el sólido residual se enjuagó fuera del embudo de decantación con MTBE (20 ml). La mezcla resultante se concentró hasta 43 g de masa total y se añadió 10% de THF/MTBE (60 ml). La mezcla era demasiado espesa para agitación, de modo que se añadió MTBE adicional (60 ml a 6 vol 5% THF/MTBE). Se calentó entonces la suspensión blanca resultante a 50°C. La suspensión se enfrió a temperatura ambiente durante una hora y después se agitó durante 14 horas. El sólido blanco se filtró, se lavó con 5% de THF/MTBE (20 ml) y se secó en un horno de vacío (50°C), dando el compuesto de ácido (S)-2-(2-((benciloxi) carbonil)-hidrazinil)-3-(3,4-dihidroxifenil)-2-metilpropanoico con THF (4:3) (31,1 g, 71,9 mmol, 91% de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,66 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 8,18 (br s, 1H), 7,49 - 7,17 (m, 5H), 6,59 (dd, J = 5,0, 3,0 Hz, 2H), 6,44 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 5,04 (s, 2H), 2,73 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 2,59 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 1,07 (s, 3H); MS (ESI) m/z 361 [M + H]⁺.

Etapa 2

60 [0301] Se enfrió una solución de hidrazona de benzofenona (20,0 g, 102 mmol) en DCM (100 ml) a <0°C y se añadieron yodo (0,052 g, 0,204 mmol) y 1,1,3,3-tetrametilguanidina (25,6 ml, 204 mmol). Se añadió en porciones m-CPBA (30,5 g, 132 mmol) entre -10°C y 0°C durante 5 minutos (exotérmica, baño de hielo seco/acetona para controlar). La mezcla se agitó entre 0°C y 12°C durante 15 minutos y después se lavó con agua (3 x 200 ml). La mezcla resultante se secó (Na₂SO₄), se concentró hasta 76 ml de volumen total, y se enjuagó en un matraz Erlenmeyer de 125 con 16 ml adicionales de DCM, para formar una solución de color púrpura oscuro de aproximadamente 1 M de (diazometileno)dibenceno. En un matraz separado, se enfrió una suspensión del compuesto de ácido (S)-2-(2-

5 ((benciloxi)carbonil)hidrazinil)-3-(3,4-dihidroxifenil)-2-metilpropanoico con tetrahidrofurano (4:3) (30,7 g, 74,0 mmol) en IPA (300 ml) a menos de 10°C y se añadió la solución de (diazometilen)dibenceno (78 ml, 78 mmol). La mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente y la CL-EM mostró una reacción estancada después de 30 minutos. Se añadió difenildiazometano adicional (0,2 eq, 14 ml) y se continuó agitando a temperatura ambiente. Después de 35 minutos, se añadió la solución de difenildiazometano restante (9 ml). Después de 2 horas, 20 minutos, el color púrpura persistió y la CL-EM mostró que la reacción era completa. La mezcla de reacción se concentró a aproximadamente 60 ml y se añadió CH₃CN aq. al 20% (300 ml). La mezcla se lavó con ciclohexano (10 x 300 ml), se añadió acetato de etilo (450 ml) y la mezcla se lavó con una solución acuosa de bicarbonato sódico (150 ml) y salmuera (60 ml). La mezcla se secó (Na₂SO₄) y se concentró, dando 2-(1-(benzhidrioxi)-3-(3,4-dihidroxifenil)-2-metil-1-oxopropan-2-il)hidrazina-carboxilato de (S)-bencilo (39,4 g, 74,8 mmol, > 99% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,65 (s ancho, 2H), 8,19 (br s, 1H), 7,43 - 7,20 (m, 15H), 6,70 (s, 1H), 6,55 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,45 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,20 (dd, J = 7,9, 2,0 Hz, 1H), 4,95 (d, J = 3,4 Hz, 2H), 2,81 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 2,67 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 1,17 (d, J = 3,1 Hz, 3H); MS (ESI) m/z 549 [M + Na]⁺.

15 Etapa 3

20 **[0302]** Se enfrió una solución de 2-(1-(benzhidrioxi)-3-(3,4-dihidroxifenil)-2-metil-1-oxopropan-2-il)hidrazinacarboxilato de (S)-bencilo (39,4 g, 74,8 mmol) y CH₃CN (394 ml) a menos de 0°C y se añadieron DBU (27,1 ml, 180 mmol) y pirofosfato de tetrabencilo (89 g, 165 mmol) a menos de 0°C. Después de 40 minutos, se añadió agua (400 ml) dando una solución bifásica. Las capas se separaron, la capa inferior (aceite amarillo) se lavó (aproximadamente 100 ml) con 1:1 de CH₃CN/agua (2 x 100 ml) en frío, después se diluyó con acetato de etilo (400 ml) y se lavó con salmuera (80 ml). La mezcla se secó (Na₂SO₄) y se concentró. FCC (50-100% de MTBE/heptanos) produjo 2-(1-(benzhidrioxi)-3-(3,4-bis((bis(benciloxi)fosforil)oxi)fenil)-2-metil-1-oxopropan-2-il)hidrazina-carboxilato de (S)-bencilo (67,2 g, 64,2 mmol, 86% de rendimiento) como un aceite claro. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 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]⁺.

Etapa 4

30 **[0303]** Una solución de 2-(1-(benzhidrioxi)-3-(3,4-bis((bis(benciloxi)fosforil)oxi)fenil)-2-metil-1-oxopropan-2-il)hidrazinacarboxilato de (S)-bencilo (60,6 g, 57,9 mmol) en THF (550 ml) se añadió a Pd/C al 5% (húmedo JM # 9) (12,1 g, 56,9 mmol) en una botella de presión de acero inoxidable de 2 litros. La mezcla se agitó bajo 60 psi de hidrógeno a 22°C durante 2 horas. La temperatura de partida fue 12,4°C (la solución se había almacenado en el congelador) y la T_{max} fue de 31,6°C. Después se añadió agua (desionizada, 275 ml) y la hidrogenación se continuó durante otras 17 horas. La mezcla se filtró a través de una membrana de nylon con 100 ml de lavado con 1:1 de THF-agua. La mezcla se diluyó con MTBE (100 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se lavó con MTBE (3 x 100 ml), después se concentró en un evaporador rotatorio (temperatura del baño de 35°C) a 100 g de masa total, y se liofilizó durante 3 días en un cristal blanco. El sólido amorfo se disgregó y se liofilizó durante un día para eliminar las trazas de agua adicional, dando difosfato de carbidopa (22,3 g, > 99%) que aún contenía de 10 a 15% en peso de agua mediante valoración de Karl Fischer (85% de rendimiento corregido). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) 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]⁺. Mediante HPLC (columna Agilent Poroshell 120 EC-C18 # 693975-902 4,6 x 150 mm, 1 ml/minuto 0,1% de H₃PO₄ aq./CH₃CN, 3 minutos 97,5:2,5, 4 minutos de gradiente a 70:30, 2 minutos de gradiente a 0:100, mantenimiento de 1 minuto, detección a 220 nm), el material es del 96,4% de pureza (% de área del pico% a 220 nm; tiempo de retención difosfato = 2,37 minutos).

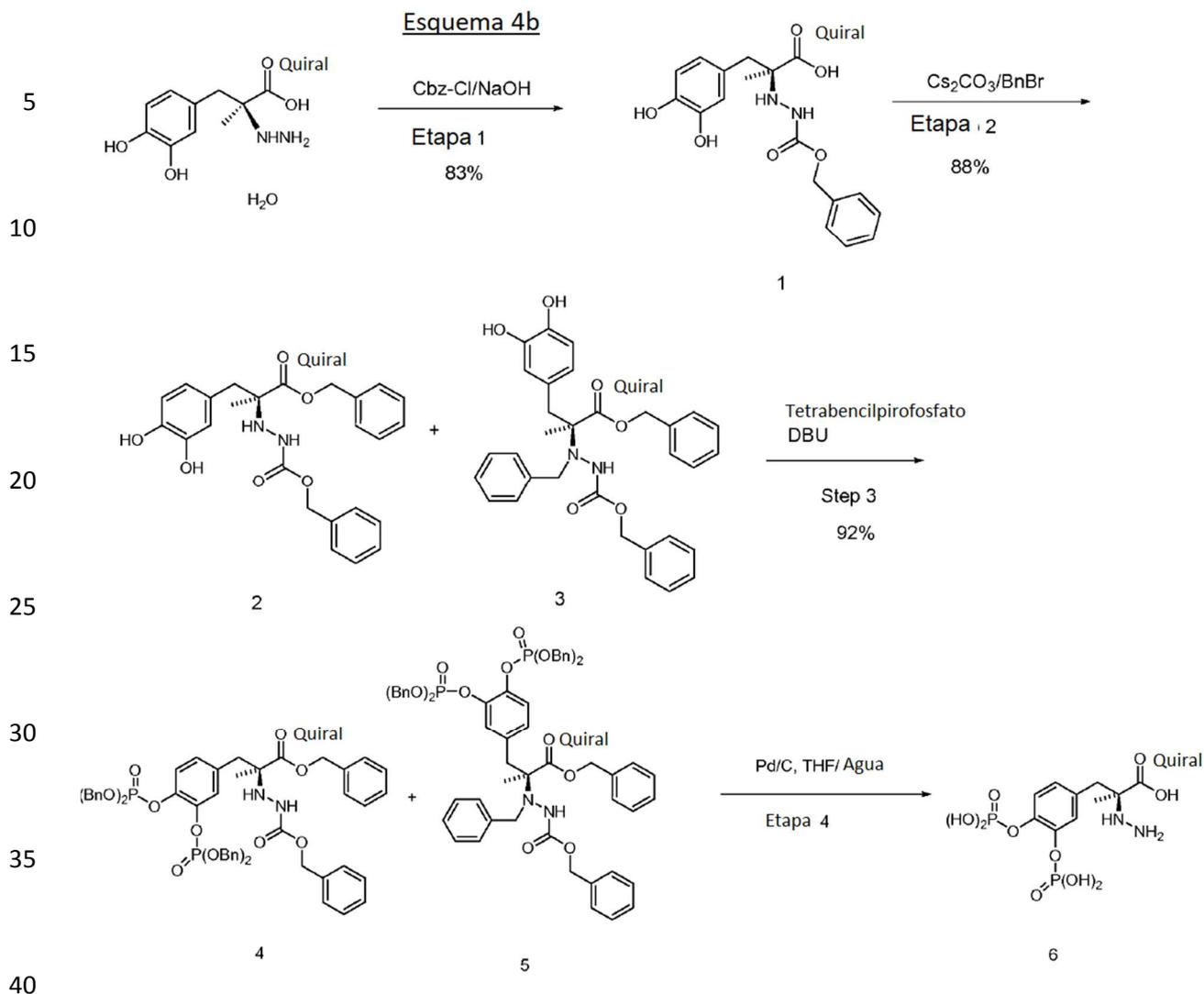
Ejemplo 4b Síntesis de difosfato de Carbidopa

50 **[0304]** La Carbidopa 3',4'-difosfato se preparó como se muestra en el Esquema 4b a continuación:

55

60

65



[0305] Específicamente, la carbidopa 3',4'-difosfato se preparó como se describe en las etapas 1 a 4 a continuación.

45 **Etapla 1**

[0306] A una suspensión de S(-)-Carbidopa (25 g, 92 mmol) en agua (76 ml) se añadió una solución de hidróxido de sodio (7,24 g, 183 mol) en agua (76 ml) gota a gota durante un período de 20 minutos a <5°C. Después de la adición de base, la mezcla se agitó durante 15 minutos o hasta que la mezcla de reacción era una solución. A esta solución se añadió cloroforniato de bencilo (18,67 g, 110 mmol) en THF (101 ml) gota a gota durante un período de 30 minutos a <10°C y a continuación se dejó que la mezcla de reacción se calentara hasta t.a. La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 1 h. Después de 1 h, se añadieron 0,2 eq adicionales de cloroforniato de bencilo (3,74 g, 3,12 ml) y la mezcla de reacción se agitó 1,5 horas a 25°C. Después de 1,5 h, la mezcla de reacción (pH = 5,75) se basificó a pH = 9 utilizando hidróxido de sodio al 10% y se extrajo con MTBE (3x150 ml). La capa orgánica se separó y se desechó. La capa acuosa (pH = 8,6) se acidificó a pH = 2,75 utilizando HCl 6 N y se extrajo con MTBE (3 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio (150 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y parcialmente (75%) se concentraron a vacío. A la solución se añadieron 250 ml de THF y parcialmente (75%) se concentró a vacío de nuevo. A la solución amarilla se añadieron 250 ml de MTBE y se concentró hasta 50% en volumen. La suspensión blanca resultante se enfrió a 0°C, se filtró y el sólido se lavó con MTBE frío para proporcionar 32,31 g (sólido blanco) del Compuesto 1 (potencia 84,5% p/p, 95,6% pa, PAY 83%).

50

55

60

Etapla 2

[0307] Se añadió carbonato de cesio (2,3 g, 7,08 mmol) a una solución del Compuesto 2 (5,0 g, 11,79 mmol) en DMF (50 ml) a 2°C. La mezcla se agitó durante 10 minutos. A esta mezcla se añadió bromuro de bencilo (2,0 g, 11,79 mmol, 1,4 ml) gota a gota durante un período de 10 minutos a 2°C. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a

65

25°C durante 64 horas. Después de 64 h, la mezcla de reacción se diluyó con agua (150 ml) y se extrajo con MTBE (3 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 ml), salmuera (50 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron para proporcionar 5,36 g de los compuestos 2 y 3 en un rendimiento del 88%. Compuesto 2: MS (ESI) m/z 451 [M + H]⁺, el Compuesto 3, MS (ESI) m/z 541 [M + H]⁺.

5

Etapa 3

[0308] Se añadió a una solución de los compuestos 2 y 3 (9,8 g, 21,75 mmol) en ACN (100 ml) pirofosfato de tetrabencilo (29,9 g, 54,4 mmol) a -14°C. Se añadió DBU (8,61 ml, 56,6 mmol) a la mezcla de reacción a -7°C gota a gota. La mezcla de reacción se agitó entonces a <0°C durante 30 minutos. Después de 30 minutos, se dejó que la mezcla de reacción se calentara a temperatura ambiente. Después de 1 h, la mezcla de reacción se inactivó con agua (300 ml), se extrajo con MTBE (2 x 150 ml), se lavó agua (150 ml), salmuera (150 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró para proporcionar 24,69 g de los compuestos 4 y 5 en un rendimiento del 92%. Compuesto 4, MS (ESI) m/z 972 [M + H]⁺.

15

Etapa 4

[0309] Se añadió tetrahidrofurano (10,00 ml) a los compuestos 4 y 5 (1,026 g, 0,980 mmol) y Pd/C al 5% (50% JM mojado # 9) (0,199 g, 1,870 mmol, 0,10 g de peso en seco) en un Barnstead de 20 ml con revestimiento de vidrio. La mezcla se agitó bajo 80 psig de hidrógeno a 25°C durante 1,5 h. Se añadió agua (5,00 ml) y la mezcla se hidrogenó durante otras 1,5 horas. A continuación, después de 1,5 h, la mezcla se filtró a través de una membrana de polipropileno, se añadió 2,5 ml de MTBE, la mezcla se agitó en un embudo de decantación y se drenó la capa acuosa inferior. La solución acuosa se lavó dos veces con 2,5 ml de MTBE, dando una reducción significativa en el volumen (THF y tolueno se detuvo en el MTBE). La solución acuosa incolora (capa de agua) se liofilizó durante 3 días, dando 385 mg del producto deseado (93,9% pa) de compuesto 6.

25

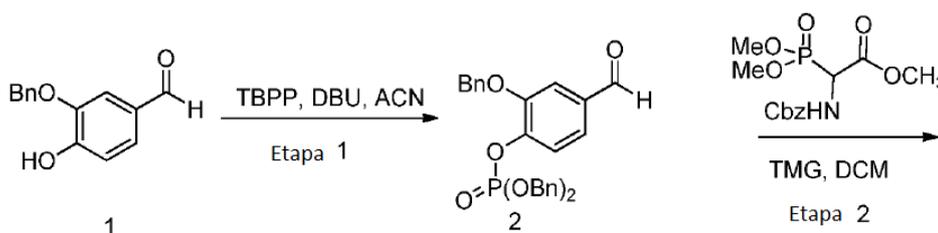
Ejemplo 5: Síntesis alternativa de L-Dopa 4'-monofosfato

[0310] L-Dopa 4'-monofosfato se preparó como se muestra en el Esquema 5 a continuación:

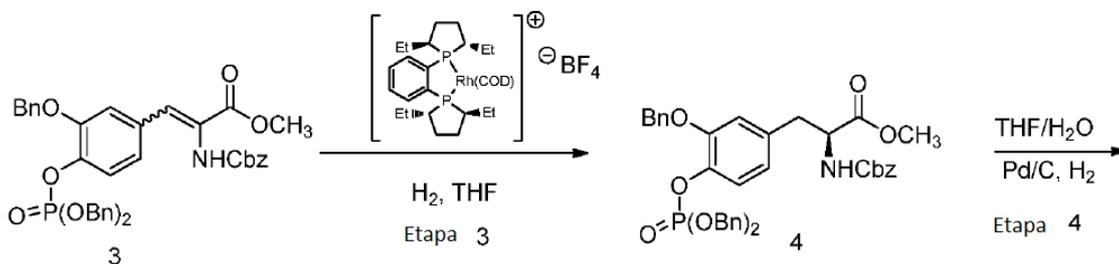
30

Esquema 5

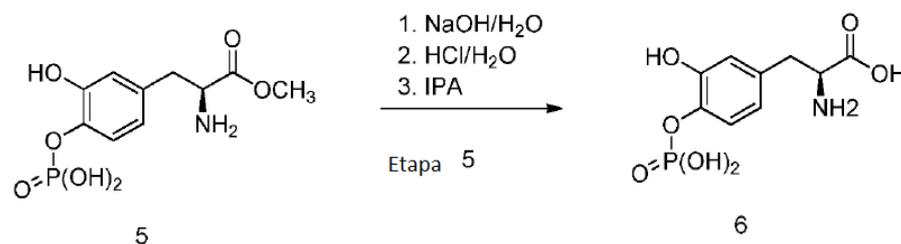
35



45



55



65

[0311] Específicamente, la L-Dopa 4'-monofosfato se preparó como se describe en las etapas 1 a 5 a continuación.

5 Etapas 1

[0312] A una solución de 3-(benciloxi)-4-hidroxi-benzaldehído, el compuesto 1, (10,0 g, 43,8 mmol) en acetonitrilo (100 ml) se añadió difosfato de tetrabencilo (TBPP) (24,8 g, 46,0 mmol) a 25°C. La mezcla de reacción se enfrió a 4°C y se añadió DBU (7,67 g, 50,4 mmol) a la mezcla de reacción. Después de la adición, se dejó que la mezcla de reacción se calentara a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente (~20-25°C) durante 60 minutos. La mezcla de reacción se inactivó con agua (400 ml) y se extrajo con MTBE (3 x 100 ml). La capa orgánica se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio (150 ml), agua (150 ml), solución saturada de cloruro sódico (150 ml), y se concentró para proporcionar el Compuesto 2 (20,7 g, 96,5% de pureza, 93% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,92 (s, 1H), 7,67 (dd, J = 1,8, 0,9 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 8,1, 1,8 Hz, 1H), 7,48 - 7,39 (m, 3H), 7,35 - 7,22 (m, 13H), 5,22 (s, 2H), 5,09 (dd, J = 8,2, 2,1 Hz, 4H).

20 Etapas 2

[0313] A una solución de trimetiléster de (+/-)-benciloxicarbonil-alfa-fosfonoglicina (31,1 g, 94 mmol) y fosfato de dibencil (2-(benciloxi)-4-formilfenilo), el Compuesto 2, (44,3 g, 94% pureza, 85 mmol) en 443 ml de DCM a 2°C se añadió 1,1,3,3-tetrametilguanidina (TMG) (11,78 g, 102 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Al día siguiente la mezcla de reacción se lavó con 3 x 222 ml de agua y se concentró para proporcionar 68,9 g del compuesto 3. El compuesto 3, a continuación, se suspendió con 40,5 g de gel de sílice 60 en 689 ml de acetato de etilo durante 1 h y se filtró. El filtrado se concentró para dar 73,4 g del compuesto 3 como un aceite. El compuesto 3, a continuación, se precipitó a 4°C y se suspendió en 350 ml de MTBE a 4°C durante 1 hora. A continuación, la suspensión se filtró y el sólido se lavó con MTBE frío. El sólido se secó en el horno de vacío a 40°C durante la noche para proporcionar 50,4 g del compuesto 3 (99,6% de pureza, 85% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 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).

30 Etapas 3

[0314] En un reactor de 2,0 gal se cargó el Compuesto 3, 3-(3-(benciloxi)-4-((bis(benciloxi)fosforil)oxi)fenil)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)acrilato de metilo (446,31 g, 521 mmol) en 3,6 litros de THF. Esta solución se roció con N₂ durante 30 minutos. En otro reactor de 2,0 gal se cargó tetrafluoroborato de 1,2-bis[(2S, 5S)-2,5-dietilfosfolano]benceno (1,5-ciclooctadieno) rodio (I) (3,44 g, 5,21 mmol) y se purgó con N₂ 10 veces, después se purgó con N₂ durante 30 minutos. A continuación, la solución del material de partida se transfirió en este reactor usando presión de N₂. Las líneas se purgaron con H₂, a continuación, el reactor se purgó con H₂ tres veces. La reacción se agitó a 35°C bajo 100 kPa de H₂. Después de 20 horas, el HPLC mostró Compuesto 4, con un ee del 99%. La solución de reacción se transfirió a un extractor de 12 litros y se añadieron 3,6 litros de acetato de etilo. La solución se lavó 2 veces con 3,7 litros de cisteína al 5% en peso/bicarbonato de sodio al 8%, seguido de 3,6 litros de solución acuosa de NaCl al 5% en peso. La capa orgánica se separó y se agitó con 43,4 g de carbón activado con ENO-PC a temperatura ambiente bajo N₂ durante la noche. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar el Compuesto 4 (420,1 g, (aceite), pureza del 88% p/p, rendimiento del 100%, pureza quirál: 99% ee. El producto en bruto de 3-(3-(benciloxi)-4-((bis(benciloxi)fosforil)oxi)fenil)-2-(((benciloxi) carbonil)amino) propanoato de (S)-metilo, el compuesto 4, se utilizó, como tal, en la siguiente etapa. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 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).

50 Etapas 4

[0315] A un hidrogenador Parr de 150 ml se añadió 10% en peso sobre una base en seco de Pd/C al 5% (1,33 g, catalizador contiene 63,6% de H₂O). Se cargó una solución al 2,9% en peso de solución acuosa de bicarbonato de sodio (20,7 g) al reactor. El Compuesto 4 (5,70 g, 85% de potencia) se disolvió en THF (48,5 ml, 10 ml/g de sustrato) y después se transfirió al reactor. El reactor se presurizó con argón a 60 psig y se ventiló a presión hasta 10 psig; se realizó una purga a presión de argón un total de 6 veces. De una manera similar, se purgó el reactor con presión de hidrógeno 3 veces (relleno hasta 50 psig, ventilación hasta 5 psig). Se rellenó el reactor hasta 50 psig de H₂ y se agitó a 750 rpm a 25°C durante al menos 2 h. Después de completarse la reacción, se filtró la solución bifásica para eliminar el catalizador. Se enjuagó la torta de reactor y el filtro con agua (4,1 ml, 2 ml/g en relación con el rendimiento teórico de producto). La mezcla de reacción bifásica se diluyó con 16 ml de MTBE. La capa acuosa se extrajo y se lavó con 16 ml de MTBE. A continuación, la capa acuosa se transfirió a un matraz de 250 ml y se añadió una cantidad suficiente de HCl ac. 6 M para ajustar a pH 1,8. Se mezcló la solución vigorosamente, después se añadió iPrOH (73 ml) para llevar la composición de disolventes final a 3:1 de iPrOH/agua. La suspensión se agitó durante la noche. La suspensión de cristalización se filtró y los sólidos de la torta húmeda se lavaron con iPrOH. El sólido blanco se secó en el horno de vacío a 50°C para proporcionar el Compuesto 5 (1,72 g, sólido cristalino, 85% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz,

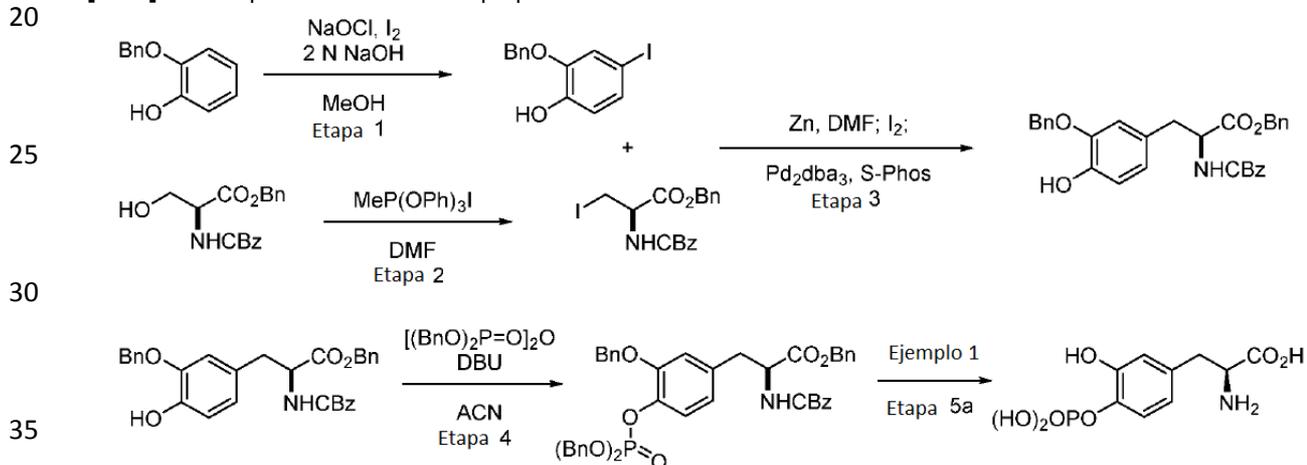
óxido de deuterio) δ 7,25 (dt, $J = 8,3, 1,1$ Hz, 1H), 6,87 (t, $J = 1,5$ Hz, 1H), 6,80 (dd, $J = 8,3, 2,2$ Hz, 1H), 4,41 (ddd, $J = 7,9, 5,4, 0,7$ Hz, 1H), 3,87 (d, $J = 0,7$ Hz, 3H), 3,36 - 3,08 (m, 2H).

Etapa 5

5 **[0316]** A una solución del Compuesto 5, 2-amino-3-(3-hidroxi-4-(fosfonooxi)fenil)propanoato de (S)-metilo, (10,0 g, 34,3 mmol) en 40 ml de agua a 15-20°C se añadió 22,89 ml (4,0 eq) de NaOH 6 N. Cuando el pH alcanzó 7-8 la solución se pasó a través de un filtro para aclarado. Después del aclarado, se continuó con el ajuste del pH. Después se añadir la base, la mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 60 minutos (pH = 12,06). Después de 60 minutos, la mezcla de reacción se acidificó con 4,0 eq de HCl 6 N (137 mmol, 22,89 ml). El pH final se ajustó a 1,8. Después de 10 minutos, la mezcla de reacción se volvió turbia y se añadieron 200 ml de IPA. La suspensión se agitó durante 30 minutos y el sólido se filtró y se lavó con IPA. El sólido se secó en el horno de vacío a 40°C durante la noche para proporcionar el Compuesto 6, ácido (S)-2-amino-3-(4-3-hidroxi-(fosfonooxi)fenil)propanoico (7,85 g, 99% de pureza, rendimiento del 87%, 99,6% ee). ¹H RMN (400 MHz, óxido de deuterio) δ 7,24 (dd, $J = 8,3, 1,3$ Hz, 1H), 6,91 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 6,83 (dd, $J = 8,3, 2,2$ Hz, 1H), 4,25 (dd, $J = 8,0, 5,2$ Hz, 1H), 3,35 - 3,05 (m, 2H).

Ejemplo 6: Síntesis alternativa de L-Dopa 4'-monofosfato

20 **[0317]** La L-Dopa 4'-monofosfato se preparó como se muestra a continuación:



Etapa 1

40 **[0318]** Se enfrió una solución de 2-(benciloxi)fenol (63,7 ml, 364 mmol) en MeOH (1050 ml) a -10°C y se añadieron yoduro de sodio (54,5 g, 364 mmol) e hidróxido de sodio (382 ml, 764 mmol) (NaOH durante 5 min, temp a 10°C y solución oscura con la adición de NaOH). Se enfrió de nuevo a <5°C y se añadió hipoclorito de sodio (247 ml, 400 mmol) gota a gota, manteniendo la temperatura a <5°C. Después de 10 min, se extrajeron 500 ml de MeOH mediante evaporación rotatoria, después se añadió MTBE (730 ml) y HCl 2 N (909 ml, 1818 mmol), se lavó con Na₂S₂O₃ 1 N (130 ml x 3; más ligero cada vez) y salmuera (64 ml), se secó (Na₂SO₄), concentró y se lavó con ciclohexano (100 ml) para dar un sólido amarillo en bruto. Se añadió ciclohexano (130 ml), se calentó a 55°C (solución amarilla), después se enfrió lentamente, sembrando a 45°C (~ 50 mg de solución) y 40°C (~ 50 mg, suspensión desarrollada). Se continuó el enfriamiento hasta temperatura ambiente (~20-25°C) y se agitó vigorosamente durante la noche. Se filtró, lavando con ciclohexano (64 ml), produciendo el material de cultivo 1 (69,93 g, 59%, muy puro mediante 1H RMN, sólido ligeramente blanquecino). Se concentraron las aguas madre a ~ 70 ml, se sembraron, se maduraron 1 h, y un material oscuro pegajoso fue precipitando con el producto. Se añadió MTBE (7 ml), se sonicó (bueno para la disolución de color), se agitó 20 min y se filtró. Se lavó con 10% de MTBE/ciclohexano (32 ml), dando un material de cultivo 2 (4,65 g, algunas pequeñas impurezas por 1H RMN). En general, se aisló 2-(benciloxi)-4-yodofenol (74,6 g, 229 mmol, 62,9% de rendimiento). ¹H RMN (501 MHz, DMSO-d₆) δ 9,33 (s, 1H), 7,49 - 7,42 (m, 2H), 7,42 - 7,35 (m, 2H), 7,35 - 7,29 (m, 1H), 7,24 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,09 (dd, $J = 8,3, 2,1$ Hz, 1H), 6,64 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 5,09 (s, 2H).

Etapa 2

60 **[0319]** Se enfrió una solución de 2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-hidroxiopropanoato de (S)-bencilo (150 g, 455 mmol) en DMF (750 ml) a 0°C y se añadió yoduro de metiltrifenoilfosfonio (247 g, 547 mmol) (sin exotermia). Después de 20 min entre 5 y -5°C, se completó mediante CL-EM. Después de 30 min, se añadió bicarbonato de sodio (19,13 g, 228 mmol) y MTBE (750 ml, temp. a 8°C), después se añadió cuidadosamente agua (750 ml, desprendimiento menor de CO₂ temprano en la adición), manteniendo la temperatura <20°C. Se lavó en un embudo de decantación con agua adicional (750 ml, total de 1,5 litros, 10 vol) y MTBE (750 ml, total de 1,5 litros, 10 vol), aq pH ~ 8. Se separaron las capas, se lavó la capa orgánica con salmuera (300 ml) y se comprobaron las capas mediante CL-EM. Se secaron

(Na₂SO₄), se concentraron a volumen mínimo (401 g de masa total) y se añadió MeOH (3,0 litros, solución de color amarillo). Se añadió agua (1,5 litros) durante 30 min, sembrando con material cristalino aislado previamente (0,1% en peso, 150 mg) después de 2 vol, se habían añadido 300 ml de agua (no se disolvió). Se desarrolló una suspensión gradualmente, a continuación, se espesó rápidamente después de haber añadido 650 ml de agua. Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 min, se filtró la suspensión blanca, lavando con 2:1 de MeOH/agua (300 ml de lavado en suspensión, 300 ml de lavado de desplazamiento) y se dejó en la frita de vidrio con vacío durante 12 h. Se agregó MeOH (2,25 litros, 15 vol) a la torta húmeda, se agitó vigorosamente durante 30 min para disolver la suspensión, después se añadió agua (1,125 litros) durante 30 min, se agitó 15 minutos adicionales y se filtró, lavando con 2:1 de MeOH/agua (300 ml de lavado de desplazamiento). Se secó el sólido blanco en un horno de vacío a 50°C hasta peso constante, produciendo 2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-yodopropanoato de (R)-bencilo (173 g, 394 mmol, 86% de rendimiento). La titulación de K_r mostró 253 ppm de agua. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,96 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,44 - 7,14 (m, 10H), 5,10 (d, J = 33,8 Hz, 4H), 4,38 (td, J = 8,7, 4,6 Hz, 1H), 3,55 (dd, J = 10,3, 4,6 Hz, 1H), 3,37 (t, J = 9,7 Hz, 1H). MS (ESI) m/z 457 [M + NH₄]⁺.

15 Etapa 3

[0320] Se agitó una suspensión de zinc (47,0 g, 719 mmol) y DMF (325 ml) en un matraz de base redonda de 3 bocas de 2 litros con agitación magnética. La suspensión gris se enfrió a 16°C en un baño de hielo y se añadió yodo (7,60 g, 29,9 mmol) (amarillo para eliminar el sobrenadante inmediatamente con exotermia de 16 a 27°C). Se enfrió de nuevo a 10°C y se añadió 2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-yodopropanoato de (R)-bencilo (105 g, 240 mmol) en porciones durante 10 min a <25°C. Después de 10 min adicionales entre 20 y 25°C, CL-EM mostró inserción completa de zinc (inactivación con alícuota de HCl 2N). Se añadieron Pd₂(dba)₃ (0,457 g, 0,499 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (0,410 g, 0,998 mmol) y 2-(benciloxi)-4-yodofenol (65,1 g, 200 mmol) en una porción (no exotérmico) y se agitó a temperatura ambiente (inicio = 2:30). Después de 1 h, se observó una reacción exotérmica a 27°C, por lo que se enfrió de nuevo en un baño de agua a temperatura ambiente a 20-25°C y se agitó durante la noche. Después de 15 h, 40 min, CL-EM mostró una reacción completa y limpia. Se añadieron MTBE (650 ml) y sílice (65 g), se agitó 15 min y se filtró la suspensión gris, lavando el sólido gris con MTBE (325 + 130 ml). Se lavó el filtrado amarillo con solución acuosa saturada de NH₄Cl (325 ml, temperatura a 27°C con una pequeña cantidad de desprendimiento de H₂ a pH ~5-6) y salmuera (130 ml), se secó (Na₂SO₄), de concentró y FCC (columna 800 g, 50-100% de DCM/heptanos, a continuación, hasta 10% de MTBE/DCM, y sólo separando impurezas no polares altamente coloreadas y el material de base, elevando HPLC de 91% pa 91 a 93% pa) produjo 3-(3-(benciloxi)-4-hidroxifenil)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)propanoato de (S)-bencilo (106 g, 207 mmol, 104% de rendimiento) como un aceite de color marrón claro. ¹H RMN mostró masa extra principalmente CBz alanina Bn éster de la protonación del exceso de alquilzinc durante el tratamiento. Se utiliza sin purificación adicional en la siguiente etapa, asumiendo un rendimiento cuantitativo. ¹H RMN (501 MHz, DMSO-d₆) δ 8,86 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,47 - 7,41 (m, 2H), 7,41 - 7,08 (m, 13H), 6,94 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,63 (dd, J = 8,0, 1,9 Hz, 1H), 5,15 - 4,93 (m, 6H), 4,27 (ddd, J = 9,7, 7,9, 5,5 Hz, 1H), 2,93 (dd, J = 13,8, 5,5 Hz, 1H), 2,78 (dd, J = 13,8, 9,8 Hz, 1H). MS (ESI) m/z 512 [M + H]⁺.

40 Etapa 4

[0321] Se agitó una solución de 3-(3-(benciloxi)-4-hidroxifenil)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)propanoato de (S)-bencilo (102 g, 200 mmol) en ACN (510 ml) a temperatura ambiente y se añadió pirofosfato de tetrabencilo (118 g, 220 mmol). Se enfrió en un baño de hielo y se añadió DBU (45,2 ml, 300 mmol) durante 10 min, manteniendo la temperatura entre 20 y 25°C. Después de 30 min, CL-EM mostró una reacción completa. Se añadieron MTBE (1,0 litros) y agua (510 ml), se separaron las capas (muy poca pérdida ac. mediante LCMS) y se lavó la capa orgánica con salmuera (3 x 200 ml). Se secó (Na₂SO₄), se concentró y FCC (separada en dos porciones, cada una purificada en una columna de 800 g con elución en gradiente de 25-75% de MTBE/heptanos, a continuación combinados) produjo 3-(3-(benciloxi)-4-(((bis(benciloxi)fosforil)oxi)fenil)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)propanoato de (S)-bencilo (132 g, 171 mmol, 86% de rendimiento) como un aceite ámbar. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,87 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,43 - 7,17 (m, 26H), 7,07 (dd, J = 8,2, 1,3 Hz, 1H), 6,79 (dd, J = 8,3, 1,9 Hz, 1H), 5,14 - 4,91 (m, 10H), 4,38 (ddd, J = 10,0, 8,0, 5,2 Hz, 1H), 3,05 (dd, J = 13,8, 5,2 Hz, 1H), 2,88 (dd, J = 13,8, 10,1 Hz, 1H). MS (ESI) m/z 789 [M + NH₄]⁺.

[0322] La preparación de levodopa 4'-monofosfato se completó como con el etapa 5a del Ejemplo 1.

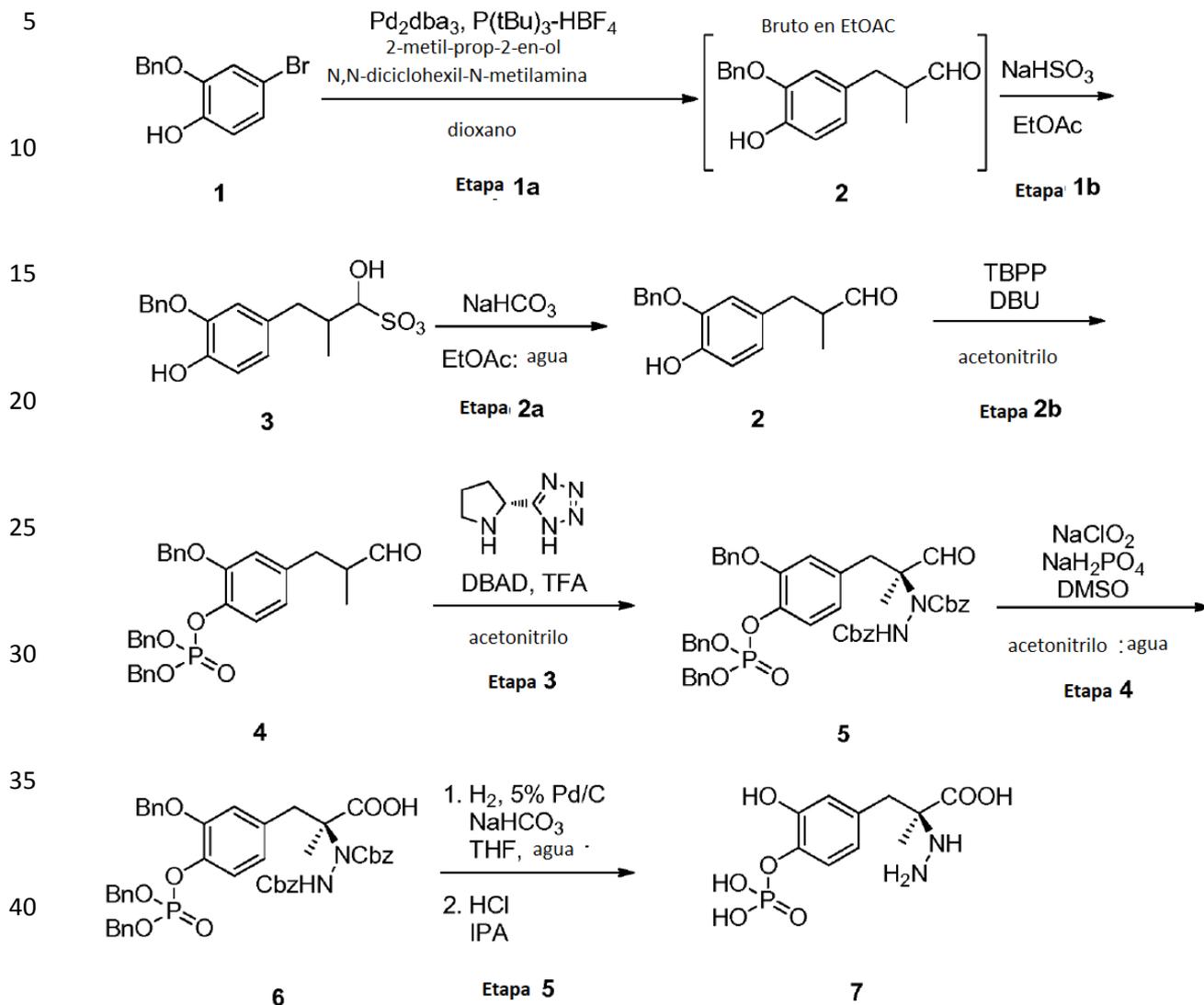
55 Ejemplo 7 Síntesis Alternativa de Carbidopa 4'-monofosfato

[0323] La carbidopa 4'-monofosfato se preparó como se muestra en el Esquema 7 a continuación:

60

65

Esquema 7



[0324] Específicamente, la Carbidopa 4'-monofosfato se preparó como se describe en las etapas 1 a 5 a continuación.

Etapa 1

50

55

60

65

[0325] Se cargó un matraz de base redonda de tres bocas de 500 ml con el compuesto 1 (25,04 g, 90 mmol), tris (dibencilidena) paladio (1,23 g, 1,343 mmol), tetrafluoroborato de tri-terc-butilfosfonio (0,875 g, 3,02 mmol), y una barra de agitación. Se colocaron un termopar, un condensador de reflujo y un tapón se colocaron en los tres cuellos del matraz. El matraz se purgó con nitrógeno durante 1 h. Durante este tiempo, un segundo matraz se cargó con dioxano (200,0 ml), 2-metil-prop-2-en-ol (8,30 ml, 99 mmol), y N-ciclohexil-N-metilciclohexanamina (30,0 ml, 140 mmol) y este matraz se roció con nitrógeno durante 1 h. A continuación, la solución de dioxano se transfirió mediante una cánula en el matraz que contenía el compuesto 1, el paladio y el ligando. La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 1 h. Después de este tiempo, la reacción se enfrió a 35°C y se diluyó con acetato de etilo (250 ml) y HCl 1,0 M (250 ml). La mezcla bifásica se agitó durante 10 min y se separaron las fases. La solución orgánica se extrajo del reactor y se devolvió la fase acuosa. Se añadió acetato de etilo (150 ml) al material acuoso y la mezcla se agitó durante 10 min. La capa acuosa se drenó de la reacción y el acetato de etilo original se devolvió al reactor. Esta mezcla combinada se lavó (2 x 10 min con agitación) con la mezcla de N-acetilcisteína al 5%/bicarbonato de sodio al 8%. Después de separar los residuos acuosos después de cada lavado, la solución orgánica de color amarillo se filtró a través de tierra de diatomeas Celite®. La valoración de Karl Fischer de la mezcla de reacción orgánica mostró que el contenido de agua era del 3,3% en peso. La solución orgánica de color amarillo se devolvió al reactor y se agitó a medida que se añadía bisulfito de sodio (18,67 g, 179 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 40°C durante 13

h. Después de este tiempo, el precipitado se filtró y el sólido se lavó con acetato de etilo (3 x 100 ml) para dar un sólido blanco con un rendimiento de 64,2%. La potencia del material se determinó que era 60,0% mediante espectroscopía de Q-RMN. 1H RMN (400 MHz, D₂O, 1:1 diastereómeros): δ ppm 7,48-7,36 (m, 5H), 6,92 (m, 1H), 6,86 (dd, J = 8,0, 4,0 Hz, 1H), 6,76 (dd, J = 8,0, 4,0 Hz, 1H), 5,21 a 5,19 (m, 2H), 4,27 a 4,25 (m, 1H), 3,10 a 3,5 (m, 0,5H), 2,68-2,63 (m, 0,5 H), 2,52- 2,49 (m, 0,5H), 2,38-2,16 (m, 1,5H), 0,94 (d, J = 8,0 Hz, 1,5H), 0,84 (d, J = 8,0 Hz, 1,5 H).

Etapa 2a

[0326] A un matraz de base redonda de 3 bocas de 500 ml con termopar unido y agitación de cabeza, se cargó el compuesto 3 (15,05 g, 63,3% p/p, 23,2 mol), bicarbonato de sodio (16,97 g, 202 mmol), agua (155 ml) y acetato de etilo (140 ml). La suspensión bifásica resultante se agitó vigorosamente a 25°C. Después del consumo completo del material de partida, la reacción se transfirió a un embudo de decantación y se separaron las capas. La capa orgánica se lavó con salmuera (75 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró a vacío para proporcionar el compuesto 2 como un sólido blanco (6,22 g, 62,9%). 1H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 9,68 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,46-7,32 (m, 5H), 6,86 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,68 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 5,58 (s, 1H), 5,08 (s, 2H), 2,98 (dd, J = 13,6, 6,0 Hz, 1H), 2,65 -2,56 (m, 1H), 2,53 (dd, J = 13,6, 8,0 Hz, 1H), 1,05 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Etapa 2b

[0327] A un matraz de 3 bocas de 250 ml con termopar unido y agitación de cabeza se añadió el compuesto 2 (6,29 g, 23,22 mmol) seguido de acetonitrilo (63 ml). A continuación, se añadió pirofosfato de tetrabencilo (13,54 g, 24,38 mmol) a 25°C. La reacción se enfrió a 2,1°C en un baño de hielo y se añadió DBU (4,55 ml, 30,2 mmol) gota a gota a la mezcla de reacción y la solución resultante se agitó a 2°C. Después del consumo completo del material de partida, la masa de reacción se diluyó con agua (65 ml) y se extrajo con MTBE (130 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (65 ml), solución de cloruro de sodio al 5% (30 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío para proporcionar el compuesto n bruto 4 como un aceite amarillo (11,38 g, 92,4%). 1H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 9,75 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,46-7,42 (m, 2H), 7,36-7,23 (m, 13H), 7,17 (dd, J = 8,0, 1,2 Hz, 1H), 6,81 (dd, J = 2,0, 1,2 Hz, 1H), 6,72 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 5,11 (s, 2H), 5,10 (s, 2H), 5,07 (s, 2H), 3,05 (dd, J = 13,6, 5,6 Hz, 1H), 2,69-2,59 (m, 1H), 2,56 (dd, J = 13,6, 8,0 Hz, 1H), 1,09 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

Etapa 3

[0328] A un matraz de base redonda de 3 bocas de 500 ml con termopar unido se añadió (R)-5-(pirrolidin-2-il)-1H-tetrazol (0,15 g, 1,07 mmol) y acetonitrilo (40 ml). A continuación, se añadió TFA (0,084 ml, 1,07 mmol) seguido por diaceno-1,2-dicarboxilato de (E)-dibencilo (8,25 g, 27,7 mmol). A continuación, se añadió una solución del compuesto 4 (11,4 g, 21,49 mmol) en acetonitrilo (70 ml) mediante una cánula. La solución resultante se agitó a 25°C. Después del consumo completo del material de partida, la mezcla de reacción se diluyó con acetonitrilo (88 ml) y se añadió agua (58 ml) para precipitar el producto. La suspensión resultante se agitó durante la noche a 25°C y a continuación se filtró y se lavó con agua al 28% en peso en acetonitrilo (30 ml) para proporcionar el compuesto 5 (8,9 g, 50% de rendimiento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 9,72 (s, 1H), 7,42-7,17 (m, 25H), 7,9 a 7,5 (m, 1H), 6,67-6,34 (m, 2H), 5,80 (s ancho, 1H), 5,30-4,80 (m, 10H), 3,39-3,21 (m, 1H), 2,92-2,77 (m, 1H), 1,14-1,00 (sa, 3H).

Etapa 4

[0329] A un matraz de base redonda de tres bocas de 100 ml se ajustó con un termopar y se cargó con el compuesto 5 (5,10 g, 6,15 mmol), acetonitrilo (50,0 ml) y dimetilsulfóxido (DMSO) (1,00 ml, 14,1 mmol). La suspensión blanca se agitó y se preparó una solución de 2,0 ml en agua de dihidrógeno fosfato de sodio monohidratado (1,78 g, 12,90 mmol) y se añadió a la reacción. Después de esta adición, se añadió una solución de 2,0 ml en agua de clorito de sodio (2,88 g (80% en peso), 25,5 mmol) gota a gota durante 90 s. La reacción turbia se volvió de color amarillo claro y más profundo y se hizo más clara a medida que la reacción tenía lugar. Después de 90 min, la reacción se inactivó con una solución de 6,0 ml en agua de sulfito de sodio (1,60 g, 12,7 mmol). La reacción se agitó durante 20 min después de la adición de sulfito. Después de este tiempo, la reacción se vertió en un embudo de decantación y el matraz de base redonda se enjuagó con 50 ml de acetato de isopropilo y 50 ml de agua. Las capas acuosa y orgánica se separaron. La capa orgánica se lavó con 50 ml de agua. Se formó una emulsión al agitar las capas. En este momento, se añadieron 20 ml de salmuera y se separaron las fases tras la desaparición de la emulsión. Se añadieron 50 ml adicionales de acetato de isopropilo a la reacción y el matraz se puso en un evaporador rotatorio hasta que la mezcla de reacción apareció turbia. El volumen total de la mezcla de reacción después de la destilación fue ~ 10 ml. El matraz de reacción se puso en el refrigerador a 4°C durante 16 h. Después de este tiempo, el sólido blanco que se formó se recogió, se lavó con 20 ml de acetato de isopropilo y se secó en vacío para dar un rendimiento del 75,0% de compuesto 6. 1H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,58-7,14 (m, 26H), 7,01-6,84 (m, 1H), 6,41-6,29 (m, 1H), 5,46-4,64 (m, 10H), 3,80-3,49 (m, 1H), 3,02-2,94 (m, 1H), 1,19 (br s, 3 H).

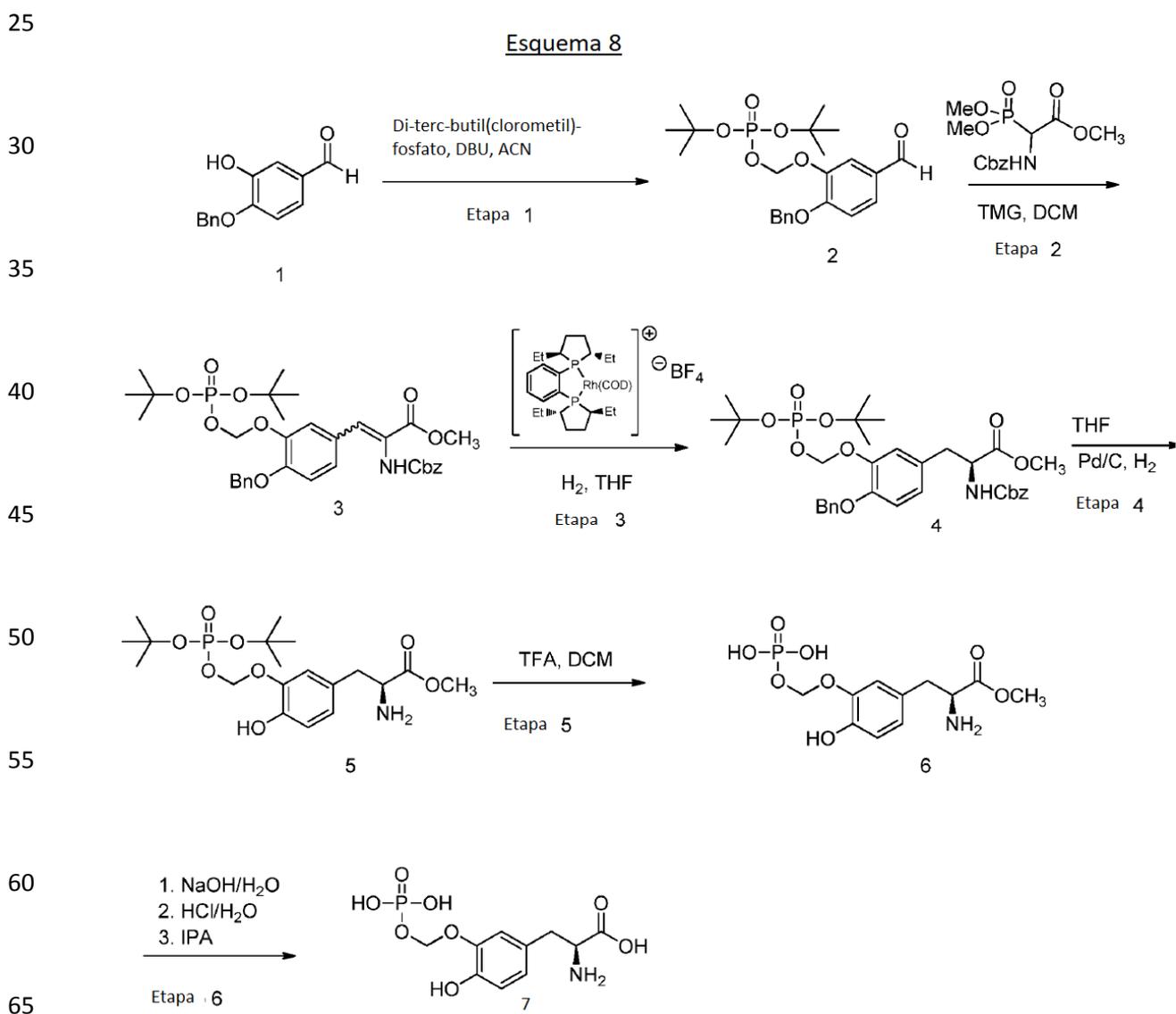
Etapa 5

5 [0330] Se cargó un reactor Parr de 1 galón con base en seco al 5% en peso de Pd/C al 5% (63,6% de H₂O, 15,0 g),
 agua (182 ml) y bicarbonato de sodio acuoso al 5% en peso (215 ml). A la suspensión de catalizador acuoso se añadió
 una solución en THF (1090 ml) del compuesto 6 (109 g, 85% potente). El reactor fue ensamblado y inertizado con
 nitrógeno, seguido de purga con hidrógeno (purgas de 4 x 30 de presión en psig). El reactor se volvió a presurizar con
 hidrógeno a 30 psig. El reactor se agitó vigorosamente a 25°C durante al menos 1 h. Tras la obtención de la conversión
 de la reacción completa, el hidrógeno se ventiló y el reactor se hizo inerte con nitrógeno. Se filtró entonces la mezcla
 de reacción bifásica para extraer el catalizador, seguido de aclarado con agua (93 ml). La mezcla de reacción bifásica
 se diluyó con MTBE (370 ml). La mezcla se agitó durante 15 min, a continuación se dejó sedimentar durante 10 min
 (cabe indicar que el producto está contenido en la capa acuosa). Se separaron las capas y se lavó la capa acuosa con
 10 MTBE (370 ml) como se describe anteriormente.

15 [0331] Usando una cantidad suficiente de HCl acuoso 6 M, la solución se acidificó hasta pH 1,9. Se sembró la solución
 acuosa con 0,1% en peso de compuesto 7 para inducir la nucleación. Se añadió isopropanol (1326 ml) a la suspensión
 de semillas y se mezcló durante al menos 5 h a temperatura ambiente. La suspensión se filtró para recoger el producto,
 recirculando las aguas madre como un enjuague si era necesario. Se lavaron los sólidos de la torta húmeda con
 isopropanol (370 ml). Los sólidos del producto se secaron al aire en el embudo durante 2 h. Se aislaron 38,5 g de
 compuesto 7 como trihidrato (97,2% de rendimiento ajustado a potencia). 1H RMN (400 MHz, D₂O): δ ppm 7,21 (d, J
 = 8,0 Hz), 6,87 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,77 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 3,19 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 3,00 (d, J = 16,0 Hz, 1H),
 20 1,54 (s, 3H).

Ejemplo 8: Síntesis de éster 3'-fonoximetílico de L-Dopa

[0332] El éster 3'-fonoximetílico de L-dopa se preparó como se muestra en el Esquema 8 a continuación:



[0333] Específicamente, el éster 3'-fonoximetílico de L-dopa se preparó como se describe en las etapas 1 a 6 a continuación.

Etapas 1

5 **[0334]** A una solución de 4-(benciloxi)-4-hidroxi-benzaldehído, el compuesto 1, (10,0 g, 43,8 mmol) en acetonitrilo (133 ml) se añadió di-terc-butil(clorometil) fosfato (12,53 g, 46,0 mmol) a 25°C. La mezcla de reacción se enfrió a 4°C y se añadió DBU (7,67 g, 50,4 mmol). Después de la adición, se dejó que la mezcla de reacción se calentara a temperatura ambiente (~20-25°C) y a continuación se calentó a 50°C durante 39h. Después de 22 h, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó con agua (400 ml) y se extrajo con MTBE (3 x 100 ml). La capa orgánica se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio (150 ml), agua (150 ml), solución saturada de cloruro sódico (150 ml), y se concentró para proporcionar el Compuesto 2 (19,48 g, 49% de pureza, rendimiento del 50%). El producto en bruto se pasó por una columna de gel de sílice usando un gradiente de acetato de etilo-hexano para proporcionar 8,08 g del Compuesto 2 (94% de pureza, 40% de rendimiento. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,85 (s, 1H), 7,66 (dd, J = 8,3, 1,9 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,49 - 7,44 (m, 2H), 7,43 - 7,32 (m, 4H), 5,65 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 5,25 (s, 2H), 1,36 (d, J = 0,6 Hz, 18H).

Etapas 2

20 **[0335]** A una solución de trimetiléster de (+/-)-benciloxicarbonil-alfa-fosfoglucina (5,35 g, 16,14 mmol) y fosfato de 2-(benciloxi)-5-formilfenoxi)metil di-terc-butilo, Compuesto 2, (6,78 g, 14,67 mmol) en 70 ml de DCM a 0°C se añadió 1,1,3,3-tetrametilguanidina (TMG) (2,0 g, 17,60 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Al día siguiente la mezcla de reacción se lavó con 3 x 35 ml de agua y se concentró para proporcionar 13,11 g de producto en bruto. El producto en bruto se purificó a continuación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de acetato de etilo-hexano para proporcionar 7,34 g del Compuesto 3 (81% de pureza, 62% de rendimiento. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 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).

Etapas 3

30 **[0336]** En un reactor parr de 120 ml se cargó 3-(4-(benciloxi)-3-(((di-terc-butoxifosforil)oxi)metoxi)fenil)-2-(((benciloxi) carbonil)amino)acrilato de metilo, el Compuesto 3, (7,34 g, 9,07 mmol) y tetrafluoroborato de 1,2-bis[(2S, 5S)-2,5-dietilfosfolano] benceno(1,5-ciclooctadieno) rodio (I) (0,060 g, 0,091 mmoles) y tetrahidrofurano (59,5 ml). La mezcla se purgó con H₂ y la mezcla de reacción se agitó a 35°C bajo 100 psig de H₂ durante 20 horas. Después de 20 h, la mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de acetato de etilo-hexano para proporcionar 5,44 g del Compuesto 4 (76% de pureza, 69% de rendimiento, 98% ee). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) delta 7,80 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,48 - 7,25 (m, 10H), 7,04 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,89 (dd, J = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 5,55 (dd, J = 11,6, 1,6 Hz, 2H), 5,08 (s, 2H), 4,99 (d, J = 2,7 Hz, 2H), 4,22 (ddd, J = 9,8, 7,9, 5,2 Hz, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,03 - 2,67 (m, 2H), 1,37 (d, J = 1,2 Hz, 18H).

Etapas 4

45 **[0337]** En un reactor parr de 50 ml se cargó Pd/C al 5% (JM # 9) (0,418 g, 2,311 mmol). Se disolvió 3-(4-(benciloxi)-3-(((di-terc-butoxifosforil)oxi)metoxi)fenil)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)propanoato de (S)-metilo, Compuesto 4, (2,0 g, 2,311 mmol) en tetrahidrofurano (15,2 ml). Esta solución se cargó en el reactor y se purgó con argón seguido de H₂. La mezcla de reacción se agitó bajo 50 psig de H₂ a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de 1 h, el catalizador se separó por filtración y se lavó con THF. La solución se concentró y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo-metanol para proporcionar 1,04 g del Compuesto 4, (95% de pureza, 98% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,13 (s, 1H), 6,88 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,50 (d, J = 11,4 Hz, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,49 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 2,81 - 2,58 (m, 2H), 1,70 (s, 2H), 1,39 (d, J = 0,6 Hz, 18H).

Etapas 5

55 **[0338]** A 2-amino-3-(3-(((di-terc-butoxifosforil)oxi)metoxi)-4-hidroxifenil)propanoato de (S)-metilo, el compuesto 5, (1,04 g, 2,34 mmol) en 10 ml de DCM a 5°C se añadió 876 ul (5,0 eq) gota a gota de ácido trifluoroacético. La mezcla de reacción se agitó a 25°C hasta que se completó. Después de 60 minutos, el material de partida se había consumido y el producto se engomó fuera de la capa de DCM. El producto, el Compuesto 6, se extrajo de la capa de DCM con 3 ml de agua. A continuación, se llevó la capa acuosa tal como era a la siguiente etapa. CL/EM [M + 1] = 322,1

Etapas 6

65 **[0339]** A 2-amino-3-(4-hidroxi-3-((fosfonooxi)metoxi)fenil)propanoato de (S)-metilo, el Compuesto 6, (752 mg, 2,341 mmol) en 4 ml de agua a 5°C se añadieron 2,62 ml de NaOH 6 N gota a gota durante 5 min hasta pH = 12,5. La mezcla de reacción se agitó a 25°C hasta que se completó. Después de 60 minutos, la mezcla de reacción se acidificó con

HCl 6N hasta un pH = 1,9. A esta solución se añadió IPA hasta que el producto precipitó mientras se mantenía el pH de 1,9. El producto, Compuesto 7, se filtró y se lavó con IPA, para obtener, 630 mg, con una pureza de 90%. ^1H RMN (400 MHz, óxido de deuterio) δ 7,17 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,99 - 6,96 (m, 1H), 6,94 (dd, J = 8,3, 1,8 Hz, 1H), 5,57 (d, J = 12,6 Hz, 2H), 4,16 (dd, J = 7,9, 5,1 Hz, 1H), 3,33 - 3,05 (m, 2H).

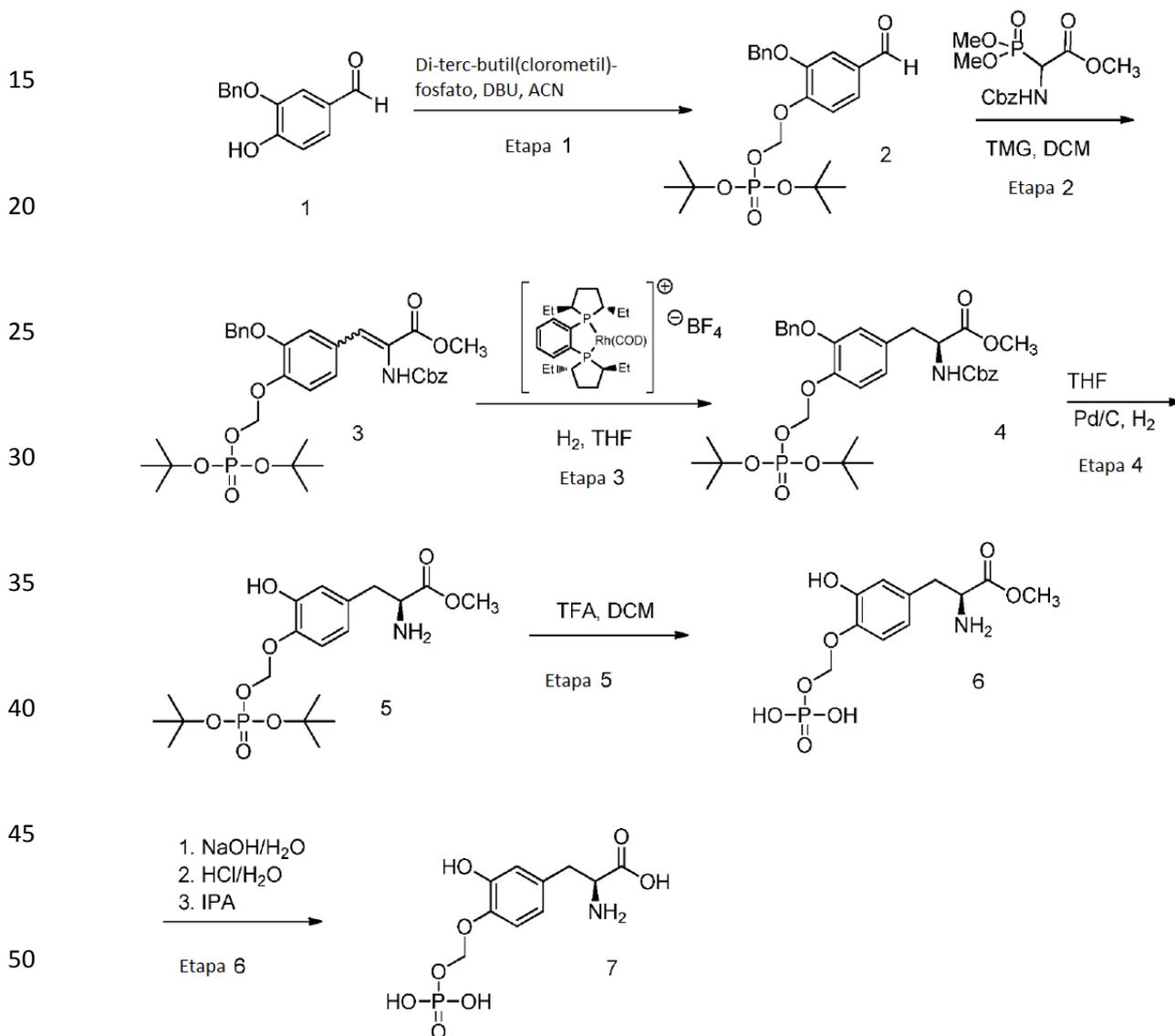
5

Ejemplo 9: Síntesis de éster 4'-fonoximetílico de L-Dopa

[0340] El éster 4'-fonoximetílico de L-Dopa se preparó como se muestra en el Esquema 9 a continuación:

10

Esquema 9



[0341] Específicamente, el éster 4'-fonoximetílico de L-Dopa se preparó como se describe en las etapas 1 a 6 a continuación.

Etapas 1

[0342] A una solución de 3-(benciloxi)-4-hidroxi-benzaldehído, el compuesto 1, (10,0 g, 43,8 mmol) en acetonitrilo (133 ml) se añadió di-terc-butil(clorometil)fosfato (12,53 g, 46,0 mmol) a 25°C. La mezcla de reacción se enfrió a 4°C y se añadió DBU (7,67 g, 50,4 mmol). Después de la adición, se dejó que la mezcla de reacción se calentara a temperatura ambiente (~20-25°C) y después se calentó a 50°C durante 22 h. Después de 22h la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó con agua (400 ml) y se extrajo con MTBE (3 x 100 ml). La capa orgánica se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio (150 ml), agua (150 ml), solución saturada de cloruro sódico (150 ml), y se concentró para proporcionar el Compuesto 2 (20,0 g, 70% de pureza, 73% de rendimiento). El producto en bruto

65

se pasó por una columna de gel de sílice usando un gradiente de acetato de etilo-hexano para proporcionar 8,77 g del Compuesto 2 (91% de pureza, 41% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 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).

5 Etapa 2

[0343] A una solución de trimetiléster de (+/-)-benciloxicarbonil-alfa-fosfonglicina (5,51 g, 16,64 mmol) y fosfato de (2-(benciloxi)-4-formilfenoxi)metil di-terc-butilo, Compuesto 2, (7,49 g, 15,13 mmol) en 75 ml de DCM a 0°C se añadió 1,1,3,3-tetrametilguanidina (2,09 g, 18,16 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Al día siguiente la mezcla de reacción se lavó con 3 x 35 ml de agua y se concentró para proporcionar 13,11 g de producto en bruto. El producto en bruto se purificó a continuación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de acetato de etilo-hexano para dar 8,37 g del Compuesto 3 (85% de pureza, 72% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,54 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,50 - 7,21 (m, 13H), 7,16 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,63 (d, J = 12,1 Hz, 2H), 5,09 (d, J = 19,1 Hz, 4H), 3,71 (s, 3H), 1,37 (d, J = 0,5 Hz, 18H).

15 Etapa 3

[0344] En un reactor parr de 120 ml se cargó 3-(3-(benciloxi)-4-(((di-terc-butoxifosforil)oxi)metoxi)fenil)-2-(((benciloxi) carbonil)amino)acrilato de metilo (8,37 g, 10,85 mmol) y tetrafluoroborato de 1,2-bis[(2S, 5S)-2,5-dietilfosfolano]benceno(1,5-ciclooctadieno) rodio (I) (0,072 g, 0,109 mmol) y tetrahidrofurano (70,5 ml). La mezcla se purgó con H₂ y la mezcla de reacción se agitó a 35°C bajo 100 psig de H₂ durante 20 horas. Después de 20 h, la mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de acetato de etilo-hexano para proporcionar 6,34 g del Compuesto 4 (78% de pureza, 69% de rendimiento, 97% ee). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,80 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,54 - 7,22 (m, 10H), 7,12 - 6,97 (m, 2H), 6,80 (dd, J = 8,2, 2,0 Hz, 1H), 5,54 (d, J = 11,3 Hz, 2H), 5,13 - 4,90 (m, 4H), 4,25 (ddd, J = 10,1, 8,1, 5,0 Hz, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,04 - 2,73 (m, 2H), 1,35 (d, J = 0,5 Hz, 18H).

25 Etapa 4

[0345] En un reactor parr de 50 ml se cargó Pd/C al 5% (JM # 9) (0,429 g, 2,372 mmol). Se disolvió 3-(3-(benciloxi)-4-(((di-terc-butoxifosforil)oxi)metoxi)fenil)-2-(((benciloxi) carbonil)amino) propanoato de (S)-metilo, Compuesto 4, (2,0 g, 2,372 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (15,6 ml). Esta solución se cargó en el reactor y se purgó con argón seguido de H₂. La mezcla de reacción se agitó bajo 50 psig de H₂ a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de 1 h, el catalizador se separó por filtración y se lavó con THF. La solución se concentró y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo-metanol para proporcionar 1,08 g del Compuesto 4, (94% de pureza, 99% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,20 (s, 1H), 6,95 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,54 (dd, J = 8,2, 2,1 Hz, 1H), 5,49 (d, J = 11,3 Hz, 2H), 3,57 (s, 3H), 3,50 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 2,79 - 2,59 (m, 2H), 1,72 (2, 2H), 1,38 (d, J = 0,5 Hz, 18H).

35 Etapa 5

[0346] A 2-amino-3-(4-(((di-terc-butoxifosforil)oxi)metoxi)-3-hidroxifenil) propanoato de (S)-metilo, el compuesto 5, (1,08 g, 2,34 mmol) en 11 ml de DCM a 5°C se añadieron 901 ul (5,0 eq) gota a gota de ácido trifluoroacético. La mezcla rxn se agitó a 25°C hasta que se completó. Después de 60 minutos, el material de partida se había consumido y el producto se engomó fuera de la capa de DCM. El producto, el Compuesto 6, se extrajo de la capa de DCM con 3 ml de agua. A continuación, se llevó la capa acuosa, tal como está, a la siguiente etapa. CL/EM [M + 1] = 322,1

40 Etapa 6

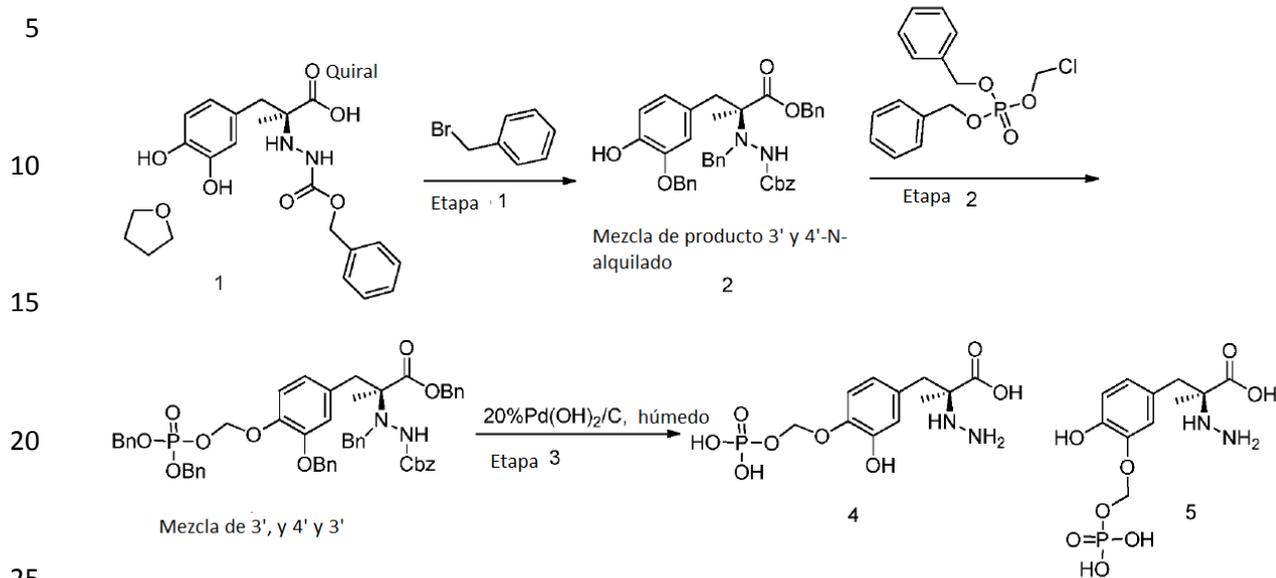
[0347] A 2-amino-3-(3-hidroxi-4-((fosfonooxi) metoxi)fenil)propanoato de (S)-metilo, el Compuesto 6, (752 mg, 2,341 mmol) en 3 ml de agua a 5°C se añadió NaOH 6 N gota a gota durante 5 min hasta pH = 12,5. La mezcla de reacción se agitó a 25°C hasta que se completó. Después de 60 minutos la mezcla de reacción se acidificó con HCl 6N hasta un pH = 1,9. A esta solución se añadió IPA hasta que el producto precipitó mientras se mantenía el pH de 1,9. El producto, Compuesto 7, se filtró y se lavó con IPA, para obtener, 850 mg, con una pureza de 88%. ¹H RMN (400 MHz, óxido de deuterio) δ 7,09 (dd, J = 8,2, 0,7 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,73 (dt, J = 8,3, 1,3 Hz, 1H), 5,43 (dd, J = 12,6, 0,7 Hz, 2H), 4,08 - 3,97 (m, 1H), 3,21 - 2,89 (m, 2H).

50 Ejemplo 10: Síntesis de éster 3'-fonoximetílico de Carbidopa y éster 4'-fonoximetílico de Carbidopa

[0348] El éster 3'-fonoximetílico de Carbidopa y el éster 4'-fonoximetílico de Carbidopa se prepararon como se muestra en el Esquema 10 a continuación:

65

Esquema 10



[0349] Específicamente, se prepararon el éster 3'-fonoximetílico de Carbidopa y el éster 3'-fonoximetílico de Carbidopa como se describe en las etapas 1 a 3 a continuación.

30 Etapas 1- Preparación de 2-bencil-2-(1-(benciloxi)-3-(3-(benciloxi)-4-hidroxifenil)-2-metil-1-oxopropan-2-il)hidrazinacarboxilato de (S)-metilo (una mezcla de 3' y 4') (Compuesto 2)

[0350] A un matraz de base redonda de 500 ml se añadieron el compuesto de ácido (S)-2-(2-((benciloxi)carbonil)hidrazinil)-3-(3,4-dihydroxifenil)-2-metilpropanoico con tetrahidrofurano (1:1), el Compuesto 1, (10 g, 84% en peso, 19,42 mmol) y 100 ml de DMF. Se añadió carbonato de cesio (11,39 g, 35 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. La mezcla se enfrió en un baño de hielo. Se añadió bromuro de bencilo (7,38 ml, 62,2 mmol) en porciones. La mezcla se agitó durante la noche en el baño de hielo. La suspensión se filtró y la torta se lavó con t-butil metil éter. El filtrado se mezcló con agua, y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con t-butil metil éter. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando una columna de sílice 220 g (0-30% acetato de etilo en heptanos) para dar el Compuesto 2 como un aceite espeso incoloro (1,20 g, 9,8%).

MS (ESI +) 631,1

45 Etapas 2 Preparación de 2-bencil-2-(1-(benciloxi)-3-(3-(benciloxi)-4-(((bis(benciloxi) fosforil) oxi) metoxi) fenil)-2-metil-1-oxopropan-2-il)hidrazinacarboxilato de (S)-bencilo (una mezcla de 3' y 4') (Compuesto 3)

[0351] A un matraz de base redonda de 100 ml se añadieron dibencil(clorometil)fosfato (1,632 g, 4,99 mmol), 2-bencil-2-(1-(benciloxi)-3-(3-(benciloxi)-4-hidroxifenil)-2-metil-1-oxopropan-2-il)hidrazinacarboxilato de (S)-bencilo, el Compuesto 2, (2,1 g, 3,33 mmol) y 25 ml de acetonitrilo. La mezcla se enfrió en un baño de hielo. Se añadió 1,8-diazabicyclo [5.4.0] undec-7-eno (0,745 ml, 4,99 mmol) y la mezcla se agitó en el baño de hielo durante 30 minutos, después a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron. El producto en bruto se purificó primero mediante cromatografía ultrarrápida usando una columna de sílice 120 g (0-50% acetato de etilo en heptanos), seguido de RP-HPLC (60-100% de acetonitrilo en 0,1% TFA/agua en una columna Phenomenex C18 5u) para proporcionar el Compuesto 3 como un aceite incoloro (247 mg, 8%).

60 CL/EM (APCI +) m/z = 921,2 (M + H)

Etapas 3 Preparación de ácido (S)-2-hidrazinil-3-(3-hidroxi-4-((fosfonooxi)metoxi) fenil)-2-metilpropanoico (Compuesto 4) y ácido (S)-2-hidrazinil-3-(4-hidroxi-3-((fosfonooxi)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico (compuesto 5)

65 [0352] Se añadieron 2-bencil-2-(1-(benciloxi)-3-(3-(benciloxi)-4-(((bis(benciloxi)fosforil)oxi)metoxi)fenil)-2-metil-1-oxopropan-2-il)hidrazinacarboxilato de (S)-bencilo, el Compuesto 3, (240 mg, 0,261 mmol), 10 ml de tetrahidrofurano

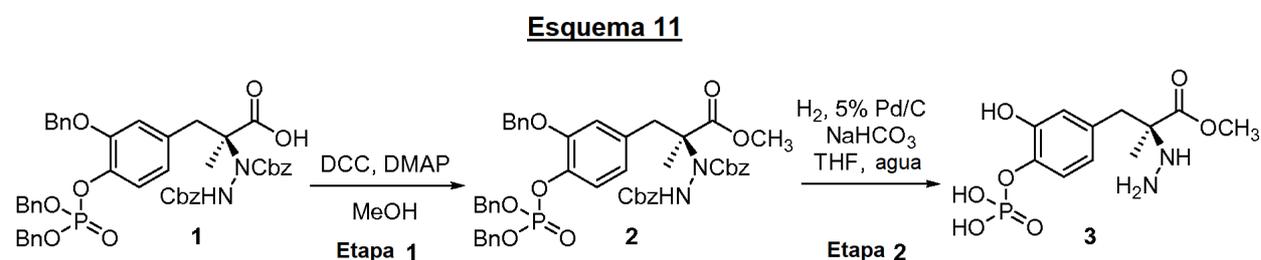
y 5 ml de agua Pd(OH)2/C al 20%, húmedo (50 mg, 0,036 mmol) en una botella de presión de 50 ml. La mezcla se agitó durante 1 hora a 50 psi y temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró. El filtrado se mezcló con agua, se extrajo con t-butil metil éter dos veces. La fase acuosa se secó mediante un liofilizador. El concentrado se purificó mediante RP-HPLC (0-10% 0,1% de ácido fórmico/acetonitrilo en 0,1% de ácido fórmico/agua en una columna Kromacil Phenyl 3,0 cm DI x 25 cm, 5u). Los dos isómeros se separaron. Las fracciones recogidas se combinaron, respectivamente, y se secaron mediante un liofilizador para proporcionar el Compuesto 4 y el Compuesto 5, cada uno como un sólido blancouelto.

[0353] El compuesto 4 (16,5 mg, 16,1%): ¹H RMN (501 MHz, DMSO-d₆) δ 6,94 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,54 (dd, J = 8,1, 2,1 Hz, 1H), 5,28 (d, J = 14,6 Hz, 2H), 2,86 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 2,78 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 1,26 (s, 3H). MS (ESI +) 337,0

[0354] El compuesto 5 (30,9 mg, 30,2%): ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,00 (s, 1H), 6,68 (m, 2H), 5,32 (m, 2H), 2,91-2,77 (m, 2H), 1,26 (s, 3H). MS (ESI +) 337,0

Ejemplo 11: Síntesis de éster metílico de Carbidopa 4'-monofosfato

[0355] El éster metílico de Carbidopa 4'-monofosfato se preparó como se muestra en el Esquema 11 a continuación:



Etapa 1

[0356] Se cargó un matraz de base redonda de 100 ml con ácido (S)-3-(3-(benciloxi)-4-((bis(benciloxi)fosforil)oxi)fenil)-2-(1,2-bis((benciloxi)carbonil)hidrazinil)-2-metilpropanoico (3,03 g, 3,59 mmol) (**1**), DCC (0,889 g, 4,31 mmol), 25 ml de metanol y una barra de agitación. A esta mezcla de agitación, se añadió 4-(dimetilamino)piridina (88 mg, 0,720 mmol) en una vez y la mezcla reacción se agitó durante 48 h adicionales. Después de este tiempo, el disolvente se eliminó en un evaporador rotatorio, dejando un residuo amarillo claro. El residuo se suspendió en acetonitrilo (40 ml) y se agitó a 5°C durante 2 h. La suspensión se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice eluyendo con 400 ml de acetonitrilo. La eliminación del acetonitrilo en un evaporador rotatorio produjo un 94% de rendimiento de un aceite de color amarillo pálido, que se usó directamente en la siguiente etapa. CL/EM [M + H]: 859,40.

Etapa 2

[0357] Se cargó un reactor Parr de 150 ml con Pd/C al 5% (0,794 mg, 3,36 mmol). El catalizador se suspendió en agua (4,83 ml) y solución acuosa de bicarbonato de sodio al 5% en peso (5,61 ml, 3,36 mmol). A esta suspensión se agregó una solución en tetrahidrofurano (29 ml) de 1-(3-(3-(benciloxi)-4-((bis(benciloxi)fosforil)oxi)fenil)-1-metoxi-2-metil-1-oxopropan-2-il)hidrazina-1,2-dicarboxilato de (S)-dibencilo (**2**). El reactor se selló y se purgó con argón (4 x 40 psig), a continuación, H₂ (4 x 50 psig). El reactor se volvió a presurizar a 50 psig de H₂ y se agitó a temperatura ambiente durante 60 min. Después de este tiempo, la mezcla de reacción bifásica se filtró a través de tierra de diatomeas Celite® usando agua (2,2 ml) para enjuagar y filtrar los restos en el reactor. La mezcla bifásica se diluyó con MTBE (8 ml), se agitó durante 5 min y se vertió en un embudo de decantación. La capa acuosa se separó y se lavó con DCM (3 x 30 ml). Se recogió la capa acuosa y se secó en un liofilizador para dar un 68% de rendimiento del compuesto **3** como un sólido de color blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, D₂O): δ 1,46 (s, 3H), 2,92 (d, J = 12 Hz, 1H), 3,05 (d, J = 12 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 6,65-6,72 (m, 2H), 7,11 (d, J = 8,0 Hz, 1H).

Ejemplo 12: Estudios de estabilidad de profármacos de fosfato

Estudios de estabilidad de 1 día

[0358] Los profármacos de fosfato de L-dopa y los profármacos de fosfato de carbidopa se evaluaron en un estudio de estabilidad. Las soluciones acuosas de los profármacos (80 µg/ml) se monitorizaron en un intervalo de valores de pH en condiciones de almacenamiento ambiente a lo largo de un día para mostrar la viabilidad de la dosificación en el transcurso de la infusión. La tabla 12-A a continuación presenta los resultados de este estudio que confirman que los profármacos tienen buena estabilidad a temperatura ambiente durante el período de un día.

Tabla 12-A: Estudio de estabilidad (profármacos)

Compuesto	pH	% restante después de 1 día
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	6,5	> 98%
Carbidopa 3',4'-difosfato	6,5	> 97%

5 [0359] Además, se monitorizó una solución que combinaba los difosfatos de cada compuesto (L-dopa 3',4'-difosfato a 35 mg/ml y carbidopa 3',4'-difosfato a 8,7 mg/ml) durante un día a temperatura ambiente. Esta muestra se purgó con nitrógeno para eliminar el oxígeno. La tabla 12-B a continuación presenta los resultados de este estudio que confirman una buena estabilidad de la solución de combinación a temperatura ambiente con purga de nitrógeno durante el período de un día.

10

Tabla 12-B: Estudio de estabilidad (combinación de difosfato)

Compuesto	pH	% restante después de 1 día
L-dopa 3',4'-difosfato	6,2	> 99%
Carbidopa 3',4'-fosfato		> 99%

Estudio de Estabilidad de 7 días

15 [0360] Además, se monitorizó una solución que combinaba L-dopa 4'-monofosfato a 200 mg/ml y carbidopa 4'-monofosfato a 50 mg/ml durante 7 días a temperatura ambiente. Estas muestras se prepararon con y sin purga con nitrógeno para eliminar el oxígeno. La tabla 12-C a continuación presenta los resultados de este estudio que confirman una buena estabilidad de la solución de combinación a temperatura ambiente durante 7 días.

20

Tabla 12-C: Estudio de estabilidad (combinación de 4'-monofosfato)

Compuesto	pH	Purgado o no purgado	% restante después de 7 días
L-dopa 4'-monofosfato	7,4	Purgado con nitrógeno	> 99%
Carbidopa 4'-monofosfato			> 99%
L-dopa 4'-monofosfato		No purgado	> 99%
Carbidopa 4'-monofosfato			> 97%

Ejemplo 13: Estudios de solubilidad de profármacos de fosfato

25 [0361] Los profármacos de fosfato de L-dopa y los profármacos de fosfato de carbidopa se evaluaron en un estudio de solubilidad. Los valores de solubilidad de los profármacos de fosfato en agua bajo condiciones ambiente se determinaron mediante evaluación visual. La Tabla 13-A presenta los resultados del estudio, incluyendo los valores medidos para L-dopa y carbidopa.

30

Tabla 13-A Estudio de solubilidad

Compuesto	pH	Forma en estado sólido	Solubilidad (mg/ml)
L-dopa	4-7	Cristalina	< 6
L-dopa 3'-fosfato	7,0	Cristalina	> 161
L-dopa 4'-fosfato	7,4	Cristalina	> 400
L-dopa 3',4'-difosfato	5,5	Amorfa	> 330
Carbidopa	4-7	Cristalina monohidratada	< 4
Carbidopa 3'-fosfato	7,1	Amorfa	> 96
Carbidopa 4'-fosfato	7,4	Amorfa	> 200
Carbidopa 3',4'-difosfato	5,5	Amorfa	> 247

35 [0362] La figura 1 muestra el aumento de la solubilidad de L-dopa 4'-monofosfato y carbidopa 4'-monofosfato en comparación con L-dopa y carbidopa.

Ejemplo 14: Estudios de liberación de hidrazina

[0363] Se monitorizaron soluciones que combinaban la L-dopa 4'-monofosfato a 50 mg/ml y carbidopa 4'-monofosfato a 12,5 mg/ml para la liberación de hidrazina durante 7 días. Estas soluciones se prepararon a partir de pH 5 a pH 8, se purgaron con nitrógeno para eliminar el oxígeno y se mantuvieron a temperatura ambiente. Se encontró que hubo una gran reducción en la liberación de hidrazina a un pH de aproximadamente 7,4, tal como se muestra en la Figura 2. También se determinó la cantidad de hidrazina liberada de Duopa® para propósitos de comparación. Como se muestra en la Figura 3, la proporción de 4:1 de una solución de L-dopa 4'-monofosfato y carbidopa 4'-monofosfato a un pH de aproximadamente 7,4 inesperadamente tiene una liberación mucho más baja de hidrazina en comparación con Duopa®.

10 Ejemplo 15: Estudios de bioconversión *in vitro*

[0364] La bioconversión *in vitro* de los profármacos de fosfato de L-dopa a L-dopa y los profármacos de fosfato de carbidopa a carbidopa se evaluó en varios estudios. Brevemente, los profármacos de fosfato de L-dopa y carbidopa (2,5 ug/ml) se incubaron con homogeneizado de tejido o fracciones de ratas, minicerdos o seres humanos, incluyendo sangre, homogeneizado de piel (3 mg/ml), microsomas de hígado (1 mg/ml), fracción S9 de hígado (1 mg/ml), fracción S9 de riñón (1 mg/ml) y fracciones S9 de intestino (1 mg/ml). Las mezclas de reacción se incubaron a 37°C durante 5 a 6 puntos de tiempo en 1 a 2 horas. Al final de cada punto de tiempo, las mezclas de reacción se inactivaron mediante 2 a 3 volúmenes de ácido tricloroacético al 5% en agua. Después de la inactivación, las mezclas se centrifugaron a 3.000 rpm durante 20 minutos y los sobrenadantes se analizaron por CL-EM para la cuantificación del profármaco, L-dopa o carbidopa. La bioconversión *in vitro* se evaluó mediante el control del agotamiento dependiente del tiempo del profármaco y la formación de la correspondiente L-dopa o carbidopa.

[0365] La Tabla 15-A continuación presenta los resultados del estudio en sangre. En la sangre, los cuatro profármacos de monofosfato se desfosforilaron rápidamente en rata, minicerdo y ser humano, con la formación dependiente del tiempo correspondiente de L-dopa o carbidopa. En general, el $t_{1/2}$ es el más corto en minicerdo, seguido de rata y a continuación ser humano. Los profármacos de difosfato de carbidopa y L-dopa también se desfosforilaron rápidamente en sangre de rata con un $t_{1/2}$ de 53 minutos y 6 minutos, respectivamente, con la correspondiente formación de L-dopa o carbidopa. La desfosforilación del profármaco de difosfato de L-dopa fue más lenta en la sangre de ser humano y minicerdo con un $t_{1/2}$ de 138 minutos y 125 minutos, respectivamente. Se observó la formación dependiente del tiempo correspondiente de L-dopa en incubaciones de sangre de minicerdo y humana. Sin embargo, el profármaco de difosfato de carbidopa no se desfosforiló en sangre de minicerdo y humana. No se observó formación de carbidopa en las incubaciones de sangre.

35 Tabla 15-A: Estudio de bioconversión *in vitro* (sangre)

Profármaco	Especie	$T_{1/2}$ (min)	Formación de L-dopa o carbidopa
Profármaco de 3'-monofosfato de L-dopa	Humana	28	Sí
	Rata	20,6	Sí
	Minicerdo	8,8	Sí
Profármaco de 4'-monofosfato de L-dopa	Humana	30,9	Sí
	Rata	15	Sí
	Minicerdo	8,8	Sí
Profármaco de 3',4'-difosfato de L-dopa	Humana	138	Sí
	Rata	6	Sí
	Minicerdo	125	Sí
Profármaco de 3'-monofosfato de carbidopa	Humana	58	Sí
	Rata	20,5	Sí
	Minicerdo	8,9	Sí
Profármaco de 4'-monofosfato de carbidopa	Humana	64,7	Sí
	Rata	14,9	Sí
	Minicerdo	8,8	Sí
Profármaco de 3',4'-difosfato de carbidopa	Humana	estable	No
	Rata	53	Sí
	Minicerdo	estable	Sí

[0366] La Tabla 15-B a continuación presenta los resultados del estudio en los homogeneizados de piel. En homogeneizados de piel, los cuatro profármacos de monofosfato se desfosforilaron lentamente con una $t_{1/2}$ de 114 minutos a 992 minutos, con la correspondiente formación de L-dopa o carbidopa. Los dos profármacos de difosfato eran estables en homogeneizados de la piel de rata, minicerdo y ser humano. No se observó formación de L-dopa o carbidopa en las incubaciones.

Tabla 15-B: Estudio de bioconversión *in vitro* (homogeneizados de piel)

Profármaco	Especie	T _{1/2} (min)	Formación de L-dopa o carbidopa
Profármaco de 3'-monofosfato de L-dopa	Humana	673	Sí
	Rata	737	Sí
	Minicerdo	885	Sí
Profármaco de 4'-monofosfato de L-dopa	Humana	592	Sí
	Rata	992	Sí
	Minicerdo	424	Sí
Profármaco de 3',4'-difosfato de L-dopa	Humana	estable	No
	Rata	estable	No
	Minicerdo	estable	No
Profármaco de 3'-monofosfato de carbidopa	Humana	602	Sí
	Rata	724	Sí
	Minicerdo	413	Sí
Profármaco de 4'-monofosfato de carbidopa	Humana	138	Sí
	Rata	271	Sí
	Minicerdo	114	Sí
Profármaco de 3',4'-difosfato de carbidopa	Humana	estable	No
	Rata	estable	No
	Minicerdo	estable	No

[0367] En microsomas de hígado humano, cuatro profármacos (profármacos de 3'-fosfato y difosfato de L-dopa, y profármacos de 4'-fosfato y difosfato de carbidopa) eran estables sin observar formación de L-dopa o carbidopa.

5 [0368] En fracciones S9 de hígado de rata, minicerdo y ser humano, cuatro profármacos (profármacos de 4'-fosfato y difosfato de L-dopa, y profármacos de 4'-fosfato y difosfato de carbidopa) eran estables sin observar formación de L-dopa o carbidopa.

10 [0369] En fracciones S9 de riñón de rata y humano, cuatro profármacos (profármacos de 4'-fosfato y difosfato de L-dopa, y profármacos de 4'-fosfato y difosfato de carbidopa) eran estables sin observar formación de L-dopa o carbidopa.

15 [0370] La Tabla 14-C a continuación presenta los resultados del estudio en las fracciones S9 intestinales. En fracciones S9 intestinales de rata y humano, cuatro profármacos (profármacos de 4'-fosfato y difosfato de L-dopa, y profármacos de 4'-fosfato y difosfato de carbidopa) se desfosforilaron rápidamente. El t_{1/2} pareció ser más corto en S9 intestinal humano que en S9 intestinal de rata. Se observó la formación dependiente del tiempo correspondiente de L-dopa o carbidopa en las incubaciones de profármacos con rata o fracciones S9 intestinales humanas. Los resultados sugieren actividades fosfatasa significativas en rata e intestino humano.

20 Tabla 15-C: Estudio de bioconversión *in vitro* (fracciones S9 intestinales)

Profármaco	Especie	T _{1/2} (min)	Formación de L-dopa o carbidopa
Profármaco de 4'-monofosfato de L-dopa	Humana	34,3	Sí
	Rata	158	Sí
Profármaco de 3',4'-difosfato de L-dopa	Humana	92	Sí
	Rata	54,2	Sí
Profármaco de 4'-monofosfato de carbidopa	Humana	24,1	Sí
	Rata	73,6	Sí
Profármaco de 3',4'-difosfato de carbidopa	Humana	31,5	Sí
	Rata	79	Sí

Ejemplo 16: Estudios farmacocinéticos en ratas

25 [0371] La conversión *in vivo* de los profármacos de fosfato de L-dopa a L-dopa y los profármacos de fosfato de carbidopa a carbidopa se evaluó en un estudio de farmacocinética en ratas en el que el profármaco se administra por vía intravenosa o por vía subcutánea a la rata. Para la comparación, se llevó a cabo un estudio de farmacocinética en ratas con L-dopa y carbidopa para ayudar a evaluar la conversión *in vivo* de los profármacos. El diseño del estudio y exposiciones medidas de L-dopa y carbidopa se resumen en las Tablas 16-A y 16-B, respectivamente. En resumen, a grupos de tres ratas Sprague-Dawley macho se les administró (1) L-dopa y carbidopa en solución acuosa, o (2) el profármaco individual en solución aqueous vía intravenosa o subcutánea. Se recogieron muestras de sangre en varios puntos de tiempo durante 24 horas en un tubo de recogida que contenía NaAsO₄, EDTA y ácido ascórbico. Se separó el plasma de la sangre y se sometió a precipitación de la proteína con 2 a 3 volúmenes de ácido tricloroacético

30

al 5% en agua, seguido por centrifugación. Los sobrenadantes se sometieron a análisis de CL-EM para la cuantificación de profármaco, L-dopa o carbidopa.

Tabla 16-A: Exposiciones *in vitro* en ratas (L-dopa)

Compuesto dosificado	Ruta de dosificación	Dosis (mg/kg)	L-dopa AUC _{0-8 h} (ng·h/ml)	% de conversión estimada (en base a AUC de L-dopa)
Profármaco de 3'-monofosfato de L-dopa	SC	7,05	645	96
	IV	7,05	768	66
Profármaco de 4'-monofosfato de L-dopa	SC	7,05	1280	> 100
	IV	7,05	1540	> 100
Profármaco de 3',4'-difosfato de L-dopa	SC	8,5	1480	> 100
	IV	8,5	1700	> 100
L-dopa	SC	5	669	-
	IV	1,25	1170	-

Tabla 16-B: Exposiciones *in vitro* en ratas (Carbidopa)

Compuesto dosificado	Ruta de dosificación	Dosis (mg/kg)	L-dopa AUC _{0-8 h} (ng·h/ml)	% de conversión estimada (en base a AUC de L-dopa)
Profármaco de 3'-monofosfato de carbidopa	SC	1,7	605	88
	IV	1,7	861	100
Profármaco de 4'-monofosfato de L-carbidopa	SC	1,7	863	> 100
	IV	1,7	757	88
Profármaco de 3',4'-difosfato de carbidopa	SC	2,1	615	90
	IV	2,1	808	94
Carbidopa	SC	1,25	685	-
	IV	1,25	860	-

[0372] Por comparación de las exposiciones *in vivo* de L-dopa o carbidopa obtenidas a partir de la administración de los profármacos con las obtenidas de la administración de L-dopa o carbidopa solas, se estimaron que las conversiones *in vivo* de los profármacos en la correspondiente L-dopa o carbidopa eran mayores que el 66%.

Ejemplo 17: Estudio de la proporción de difosfato de L-Dopa/difosfato de Carbidopa

[0373] Se evaluó el efecto de varias proporciones de dosis del difosfato de carbidopa con respecto al difosfato de L-dopa en niveles de estado estacionario de L-dopa en un estudio de farmacocinética en ratas. En el estudio, las ratas recibieron una infusión subcutánea durante 16 horas de una combinación de difosfato de L-dopa (dosis fija) y difosfato de carbidopa (varias dosis) juntos en una solución acuosa. Brevemente, a grupos de tres ratas Sprague-Dawley macho se les administró una combinación de difosfato de L-dopa y difosfato de carbidopa con diferentes proporciones de dosis. La tabla 17-A proporciona un resumen del diseño del estudio. Las ratas recibieron inicialmente dosis en bolo subcutáneo durante un minuto en el volumen de dosis de 1 ml/kg. Después de 1,5 horas, se administraron dosis de infusión continua durante las siguientes 14,5 horas en el volumen de dosis de 10 ml/kg. Las muestras de sangre se recogieron a las 0,25, 0,5, 1, 6, 16 y 20 horas después de la dosis de bolo. Las muestras de sangre se procesaron de la misma manera que se describe en el Ejemplo 16. Se recogieron alícuotas separadas de las muestras de sangre para la medición de hidrazina.

Tabla 17-A: Diseño de estudio del estudio de la proporción de fármacos en ratas

Grupos de dosis	Dosis en bolo subcutáneo (mg/kg) durante 1 min		Dosis de infusión subcutánea (mg/kg) durante 1 min	
	Profármaco de difosfato de L-dopa	Profármaco de difosfato de carbidopa	Profármaco de difosfato de L-dopa	Profármaco de difosfato de carbidopa
LD sola	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

[0374] Los niveles de L-dopa y carbidopa se mantuvieron bien durante el período de infusión continua entre 1 hora y 16 horas en cada grupo de dosis. La Figura 4 proporciona un perfil de concentración con el tiempo para los niveles en sangre de L-dopa después de la administración de la combinación de profármacos de difosfato en diferentes proporciones. La Figura 5 proporciona un perfil de concentración con el tiempo para los niveles en sangre de carbidopa después de la administración de la combinación de profármacos de difosfato en diferentes proporciones.

[0375] La tabla 17-B a continuación presenta los niveles en sangre en estado estacionario de L-dopa ("LD") y carbidopa ("CD"). La Figura 6 presenta los mismos datos gráficamente. La relación del difosfato de L-dopa con respecto al fosfato de carbidopa tuvo un efecto significativo en el nivel en estado estacionario de la L-dopa. Por ejemplo, después de la administración del difosfato de L-dopa solo, la concentración media en plasma de L-dopa a las 6 horas (C_{6h}) fue de 0,164 $\mu\text{g/ml}$. Cuando se administró una combinación de difosfato de L-dopa y difosfato de carbidopa en la relación de dosis de 50:1, la concentración plasmática promedio de L-dopa a las 6 horas (C_{6h}) aumentó hasta 0,55 g/ml . Cuando se administró una combinación de difosfato de L-dopa y difosfato de carbidopa a la relación de dosis de 1:1, la concentración promedio en plasma de L-dopa a las 6 horas (C_{6h}) aumentó adicionalmente a 1,47 g/ml . En todos los grupos, los niveles de hidrazina estaban por debajo del límite de cuantificación (0,5 ng/ml).

Tabla 17-B: Niveles de estado estacionario de L-dopa y carbidopa (diferentes proporciones de profármaco)

Grupo	Concentración LD a 6 h ($\mu\text{g/ml}$)	Concentración CD a 6 h ($\mu\text{g/ml}$)
LD 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

Ejemplo 18: Estudios farmacocinéticos de L-Dopa 4'-monofosfato/carbidopa 4'-monofosfato en ratas

[0376] El efecto de una proporción de 4:1 de L-dopa 4'-monofosfato a carbidopa 4'-fosfato en niveles de estado estacionario de la L-dopa se evaluó en un estudio de farmacocinética en ratas.

Infusión subcutánea de 16 horas

[0377] En este estudio, se administró inicialmente una combinación de L-dopa 4'-monofosfato y carbidopa 4'-monofosfato juntos en una solución acuosa a una relación de dosis de 4:1 a las ratas a través de bolo subcutáneo a la dosis de 60/14 mg/kg durante 1 min. Después de 1,5 horas, la combinación se dosificó de nuevo a través de infusión continua a una dosis de 300/71 mg/kg durante las siguientes 14,5 horas. Las muestras de sangre se recogieron a 1, 0,25, 1, 6, 16, y 24 horas después de la dosis. Las muestras de sangre se procesaron de la misma manera que se describe en el Ejemplo 15. Se recogieron alícuotas separadas de las muestras de sangre para la medición de hidrazina. La figura 7 proporciona un perfil de concentración con el tiempo para los niveles de L-dopa y L-dopa 4'-monofosfato en sangre después de la administración de la combinación de profármacos de 4'-monofosfato en una proporción de 4:1. Como se muestra en la Figura 7, la infusión subcutánea continua de 4:1 de L-dopa 4'-monofosfato y carbidopa 4'-monofosfato liberó altos niveles sistemáticos de L-dopa (por ejemplo, ~ 10 $\mu\text{g/ml}$), que cumple y/o excede los niveles en plasma (por ejemplo, ~ 3 $\mu\text{g/ml}$) logrado con Duopa®, como se muestra en la Figura 8. La concentración en estado estacionario de aproximadamente 1 $\mu\text{g/ml}$ se mantuvo durante el período de infusión de carbidopa. Las exposiciones de la L-dopa 4'-monofosfato y carbidopa 4'-monofosfato restantes fueron ~ 22% y ~ 8% de levodopa y carbidopa, respectivamente. Las dosis fueron bien toleradas en ratas y no se detectó hidrazina en muestras de plasma de rata. La Figura 9 proporciona un perfil de concentración con el tiempo para los niveles en sangre de carbidopa y carbidopa 4'-monofosfato después de la administración de la combinación de profármacos de 4'-monofosfato en una proporción de 4:1.

Infusión subcutánea de 24 horas durante 7 días

[0378] En este estudio, la rata recibió una infusión subcutánea durante 24 horas de una combinación de L-dopa (LD) 4'-monofosfato y carbidopa (CD) 4'-monofosfato juntos en una solución acuosa a una relación de dosis de 4:1 durante 7 días. La tabla 18-A continuación presenta la concentración en estado estacionario medido de levodopa en diversas cantidades de L-dopa 4'-monofosfato y carbidopa 4'-monofosfato en una proporción de 4:1.

Tabla 18-A Niveles de concentración en estado estacionario de L-Dopa

Dosis de profármaco de LD-4'-Fosfato/CD 4'-Fosfato (mg/kg)	Css de L-dopa (µg/ml)
100/25	2,18 ± 0,3
300/75	9,36 ± 1,9
750/187,5	35,2 ± 13,5

Ejemplo 19: Estudios farmacocinéticos de L-Dopa difosfato y carbidopa difosfato en minicerdos

[0379] La conversión *in vivo* del difosfato de carbidopa a la carbidopa se evaluó en un estudio de farmacocinética en minicerdos en el que el profármaco se administró en solución acuosa de forma subcutánea a un grupo de tres minicerdos. Para la comparación, también se llevó a cabo un estudio de farmacocinética con carbidopa para ayudar a evaluar la conversión *in vivo* de los profármacos de carbidopa. La tabla 19-A presenta las exposiciones de carbidopa medidas. La conversión *in vivo* estimada del difosfato de carbidopa a carbidopa fue de aproximadamente 100%, basado en las exposiciones de carbidopa.

Tabla 19-A: Exposiciones de Carbidopa *in vivo* en minicerdos

Compuesto dosificado	Ruta de dosificación	Dosis (mg/kg)	Carbidopa AUC _{0-8 h} (ng·h/ml)	% de conversión estimada /basada en AUC de carbidopa)
Profármaco de 3',4'-difosfato de carbidopa	SC	8,5	6870	100
Carbidopa	SC	2	1610	-

[0380] Se evaluó el efecto de varias proporciones de dosis del difosfato de carbidopa con respecto al difosfato de L-dopa en niveles de estado estacionario de la L-dopa en un estudio de farmacocinética en minicerdos. En el estudio, el minicerdo recibió una infusión subcutánea durante 16 horas de una combinación de difosfato de L-dopa y difosfato de carbidopa juntos en una solución acuosa a una relación de dosis especificada. Un período de lavado siguió a cada relación de dosis. El diseño del estudio se resume en la Tabla 19-B a continuación y fue similar al diseño del estudio en rata anteriormente descrito, excepto que no hubo dosis en bolo subcutáneo iniciales. Las muestras de sangre se recogieron a 1, 2, 4, 6, 8, 10, 14, 16, y 24 horas después de la dosis. Las muestras de sangre se procesaron de la misma manera que se describe en el Ejemplo 12. Se recogieron alícuotas separadas de las muestras de sangre para la medición de la dopamina.

Tabla 19-B: Diseño del estudio del estudio de proporciones de profármaco en minicerdos

Grupo de dosis	Dosis de infusión subcutánea (mg/kg) durante 16 horas	
	Profármaco de L-dopa difosfato	Profármaco de carbidopa difosfato
LD 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

[0381] La Figura 10 proporciona un perfil de concentración con el tiempo para los niveles en sangre de L-dopa después de la administración de la combinación de profármacos de difosfato en diferentes proporciones. No se detectó dopamina en las muestras de plasma de sangre de minicerdos.

Ejemplo 20: Estudios farmacocinéticos de L-Dopa 4'-monofosfato/carbidopa 4'-monofosfato 15:1 en minicerdos

[0382] Se evaluó el efecto de una relación 15:1 entre la L-dopa 4'-monofosfato y la carbidopa 4'-fosfato en niveles de estado estacionario de la L-dopa en un estudio de farmacocinética en minicerdos.

[0383] En este estudio, el cerdo recibió una infusión subcutánea durante 16 horas de una combinación de la L-dopa 4'-monofosfato y la carbidopa 4' monofosfato juntos en una solución acuosa a una relación de dosis de 15:1 sin una dosis de bolo inicial. Las dosis fueron de 48/3,2 mg/kg para L-dopa 4'-monofosfato y carbidopa 4'-monofosfato, respectivamente. Se recogieron muestras de sangre a 1, 3, 6, 8, 10, 14, y 24 horas después de la dosis. Las muestras de sangre se procesaron de la misma manera que se describe en el Ejemplo 12. Se recogieron alícuotas separadas de las muestras de sangre para la medición de hidrazina. La tabla 20-A proporciona un resumen de exposiciones medidas de L-dopa 4'-monofosfato y L-dopa en minicerdos.

Tabla 20-A

No. De minicerdo	Profármaco de L-dopa			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
3	<u>689</u>	<u>6,0</u>	<u>6670</u>	<u>6180</u>	<u>14</u>	<u>85400</u>
Promedio	728	4,0	6740	5510	13	77600
SEM	43,1	1,0	194	597	1,3	7270

C_{max} [ng/ml]; T_{max} [h]; AUC_{0-t} [ng*h/ml];

[0384] La Figura 11 proporciona un perfil de tiempo-concentración para los niveles de L-dopa y L-dopa 4'-monofosfato en sangre después de la administración de la combinación de profármacos de 4'-monofosfato a una relación 15:1. Como se muestra en la Figura 11, la infusión subcutánea continua de L-dopa 4'-monofosfato y carbidopa 4'-fosfato 15:1 suministró altos niveles sistemáticos de L-dopa (por ejemplo, ~5,5 µg/ml), que cumple y/o excede los niveles en plasma (por ejemplo, ~ 3 µg/ml) logrados con Duopa®, como se muestra en la Figura 8. La concentración en plasma de levodopa aumentaron con el tiempo y estaban cerca del estado estacionario a las ~ 10 horas después de la dosis. La concentración en plasma de levodopa en estado estacionario se alcanzó a ~5,5 µg/ml. La exposición de la L-dopa 4'-monofosfato restante fue del ~ 10% de la exposición de levodopa. La concentración en plasma de carbidopa alcanzó el estado estacionario a las ~ 3 horas después de la dosis con una concentración en estado estacionario de ~0,2 µg/ml. La exposición de la carbidopa 4'-monofosfato restante fue del ~ 22% de la exposición de carbidopa. Las dosis fueron bien toleradas en minicerdos y no se detectó hidrazina en muestras de plasma de minicerdo. La Figura 12 proporciona un perfil de tiempo-concentración para los niveles de carbidopa y carbidopa 4'-monofosfato en sangre después de la administración de la combinación de profármacos de 4'-monofosfato a una relación 15: 1.

Ejemplo 21: Estudios farmacocinéticos de L-Dopa 4'-monofosfato y carbidopa 4'-monofosfato en perros

[0385] En este estudio, el perro recibió una infusión subcutánea durante 24 horas de una combinación de la L-dopa (LD) 4'-monofosfato y la carbidopa (CD) 4'-monofosfato juntos en una solución acuosa a una relación de dosis de 4:1. La tabla 21-A a continuación describe la concentración en estado estacionario medida de levodopa (L-dopa) a diferentes cantidades de la L-dopa 4'-monofosfato y carbidopa 4'-monofosfato en una proporción de 4:1. No hubo mortalidad y todos los perros sobrevivieron hasta el final del estudio. Los profármacos de (LD) 4'-monofosfato y la carbidopa (CD) 4'-monofosfato fueron bien tolerados. Los signos clínicos relacionados con el elemento de análisis en 400/100 mg/kg consistieron en emesis en ambos perros, que se produjeron temprano durante el intervalo de dosificación. Los hallazgos de patología clínica en los profármacos de levodopa y de carbidopa 4'-monofosfato consistieron en recuentos de neutrófilos y monocitos ligeramente aumentados a 400/100 mg/kg; triglicéridos ligeramente disminuidos para los animales administrados con ≥ 200/50 mg/kg; bilirrubina ligeramente aumentada para los animales administrados con ≥200/50 mg/kg; aumento de la gravedad específica de orina en todas las dosis; mínimo aumento de relación de fósforo a creatinina de orina y excreción fraccional de fósforo a 400/100 mg/kg. Conclusiones: La administración de L-dopa (LD) 4'-monofosfato y la carbidopa (CD) 4'-monofosfato a dosis de hasta 400/100 mg/kg no dio como resultado ningún hallazgo adverso. Esto dio lugar a una concentración de levodopa de 18,3 µg/ml y una concentración de Carbidopa de 2,88 µg/ml.

Tabla 21-A Niveles de concentración en estado estacionario de L-dopa

Dosis de profármaco de LD-4'-monofosfato/CD-4'-monofosfato (mg/kg)	C _{ss} de L-dopa (µg/ml)	C _{ss} de carbidopa (µg/ml)
100/25	2,13	0,673
200/50	5,08	1,47
400/100	18,3	2,88

Ejemplo 22: Carga de fósforo

[0386] Cuando a las ratas se les administró una composición de profármacos de difosfato de L-dopa/difosfato de carbidopa (es decir, una composición de difosfatos), hubo un aumento de fosfato sérico en dosis ≥300/75 mg/kg/día. Esta elevación en fosfato sérico no se produjo en ratas administradas con una composición de L-dopa 4'-monofosfato/carbidopa 4'-monofosfato (es decir, composición de monofosfato) a dosis de hasta 750/187,5 mg/kg/día.

Ejemplo 23: Seguridad y Tolerabilidad

[0387] Se estudiaron la irritación local y el dolor en el sitio de inyección.

TOLERABILIDAD LOCAL:

50

[0388] El dolor en la inyección se evaluó en conejos utilizando una inyección de bolo intravenosa, paravenosa y subcutánea de difosfato de LD/CD a concentraciones de 200/50 mg/ml. Inmediatamente después de la inyección y durante 24 horas de observación no hubo ninguna indicación de dolor en el sitio de inyección o irritación del tejido local. No hubo signos clínicos adversos o hallazgos microscópicos indicativos de intolerancia local en ratas administradas con una dosis de bolo SC de difosfato de LD a concentraciones de hasta 125 mg/ml o en minicerdos infundidos por vía subcutánea con difosfato de LD/CD durante 24 horas a 200/50 mg/ml.

[0389] En los estudios de infusión SC de 7 días en ratas no hubo ninguna indicación de irritación o intolerancia en el sitio de infusión para los difosfatos de LD/CD o los monofosfatos de LD/CD cuando se infunden a 41/10 y 75/18,75 mg/ml, respectivamente, durante 18 o 24 horas/día, respectivamente. Cuando el monofosfato de LD/CD (200/50 mg/ml) se infundió por vía subcutánea a los perros durante 24 horas no hubo irritación visual aparente en el sitio de inyección. Los datos acumulativos apoyan un bajo riesgo para el dolor en la inyección o la irritación del tejido local, cuando se infunde en el mismo sitio durante 24 horas.

TOXICIDAD EN ROEDORES:

[0390] Se realizó un estudio de toxicidad de infusión IV de 7 días con profármacos de difosfato de L-Dopa y carbidopa juntos en una solución acuosa. A ratas Sprague-Dawley (n = 5/sexo/grupo) se les administró dosis de 80/20, 240/60 o 720/180 mg/kg durante 18 horas por día durante 7 días consecutivos. Aunque las ratas en el grupo de 720/180 mg/kg mostraron un aumento en el fósforo sérico, a parte de la pérdida de peso corporal y las reducciones en el consumo de alimentos, no se observaron signos clínicos adversos, patología clínica o hallazgos histopatológicos. Las dosis de profármacos de difosfato de L-dopa y difosfato de carbidopa de 720/180 mg/kg dieron como resultado una concentración en plasma de levodopa de 15,2 mg/ml.

[0391] Se realizó también un estudio de toxicidad de infusión SC de 7 días con profármacos de difosfato de L-Dopa y carbidopa juntos en una solución acuosa. A ratas Sprague-Dawley (n = 5/sexo/grupo) se les administró dosis de 100/25, 300/75 o 750/187,5 mg/kg durante 18 horas por día durante 7 días consecutivos. Aunque las ratas macho en 300/75 y las ratas macho y hembra en los grupos 750/187,5 mg/kg mostraron un aumento de fósforo en suero, con excepción de la pérdida de peso corporal y la reducción de la ingesta de alimentos, no se observaron signos clínicos adversos, patología clínica o hallazgos histopatológicos. La dosis de 750/187,5 mg/kg dio como resultado una concentración en plasma de levodopa de 19,6 mg/ml.

[0392] También se llevó a cabo un estudio de toxicidad de infusión SC 7 días con monofosfato mixto de L-Dopa y carbidopa juntos en una solución acuosa. A ratas macho Sprague-Dawley (n = 4 o 5/grupo) se les administró dosis de 100/25, 300/75 o 750/187,5 mg/kg durante 24 horas por día durante 7 días consecutivos. Las ratas en el grupo de 750/187,5 mg/kg mostraron signos clínicos que incluían el comportamiento agresivo y aumento de la actividad. Los hallazgos fueron suficientemente pronunciados que impactaron en la colocación y la permeabilidad del catéter SC y algunos animales se retiraron del estudio antes de completar el programa de dosis completa. La media de los pesos corporales al final del estudio en los grupos 300/75 mg/kg disminuyó en un - 18% en relación con el inicio de la dosificación en el día 1. No hubo efectos significativos en suero o fosfato urinario y no hubo patología clínica o hallazgos de histopatología adversos. La concentración plasmática de levodopa fue de 9,4 g/ml en el grupo de 300/75 mg/kg.

Ejemplo 24: Predicción humana de exposiciones en estado estacionario de L-dopa y L-dopa 4'-monofosfato, carbidopa y Carbidopa 4'-monofosfato, así como la carga de fósforo diaria.

- [0393]** Los factores clave para la predicción humana incluyen:
- 1) farmacocinética humana lineal;
 - 2) las relaciones de bioconversión de profármacos en humano se estiman en las relaciones medias de bioconversión observadas en animales preclínicos (0,9 para L-dopa 4'-monofosfato y 0,7 para Carbidopa 4'-monofosfato);
 - 3) una alta biodisponibilidad (F) de los profármacos de monofosfato después de dosificación subcutánea (SC) (0,75 para la L-dopa 4'-monofosfato y 0,65 para Carbidopa 4'-monofosfato);
 - 4) liberación de fosfato del profármaco es completa después de la dosificación SC. Los parámetros PK proyectados para profármaco de monofosfato y fármacos activos se muestran en la Tabla 24-A.

Tabla 24-A Parámetros PK humanos proyectados para profármacos de monofosfato y fármacos activos

	CLp (l/h)		SC F		Relación de bioconversión		
	Valor	Intervalo	Valor	Intervalo	De a	Valor	Intervalo
L-dopa 4'-monofosfato	100	2 veces	0,75	0,7-1	L-dopa 4'-monofosfato a levodopa	0,9	0,8-1
Levodopa	24	2 veces					

Carbidopa 4'-monofosfato	141	2 veces	0,65	0,5-0,9	Carbidopa 4'-monofosfato de carbidopa	0,7	0,5-1
Carbidopa	18	2 veces					
CLp, depuración de plasma; SC: subcutáneo; F biodisponibilidad							

[0394] Usando los valores de estimación de puntos, una simulación de 150/38 mg/h (L-dopa 4'-monofosfato/Carbidopa 4'-monofosfato) de infusión SC continua proporciona una concentración en estado estacionario (C_{ss}) de levodopa a 3000 ng/ml, con una carga de fósforo de 427 mg/día, tal como se muestra en la Tabla 24-B.

5 Tabla 24-B Estimación de punto de parámetros PK de L-dopa 4'-monofosfato, levodopa, carbidopa 4'-monofosfato y carbidopa

CLp	Velocidad de dosificación		Carga de fósforo	C _{ss} Levodopa	C _{ss} L-dopa 4'-monofosfato	C _{ss} Carbidopa	C _{ss} Carbidopa 4'-monofosfato
(litro/h)	(mg/día)		(mg/día)	(ng/ml)	(ng/ml)	(ng/ml)	(ng/ml)
24	3600/912		427	3000	1200	722	186

10 [0395] La solubilidad acuosa de L-dopa 4'-monofosfato puede llegar hasta como máximo > 300 mg/ml. Un vial de 20 ml de la solución de dosis por día podría liberar > 6000 mg por día de L-dopa 4'-monofosfato, que podría liberar una C_{ss} de levodopa de > 5 ug/ml suponiendo farmacocinética humana lineal.

15 Ejemplo 25: Preparación de Carbidopa 4'-monofosfato trihidratado cristalino

[0396] Se pesaron 95 mg de muestra de carbidopa 4'-monofosfato amorfo en un vial de 8 ml y se disolvió con 200 µl de agua. Se añadieron 500 µl de alcohol isopropílico después de que todo el sólido se había disuelto. La solución se volvió turbia después de la adición del isopropanol. La suspensión turbia se agitó usando una barra de agitación magnética a temperatura ambiente durante 15 min. A continuación, se añadieron 200 µl de IPA. La suspensión se agitó durante una hora y después se filtró. La torta húmeda se lavó con 1 ml de IPA. El sólido se secó al aire durante la noche y después se analizó por difracción de rayos x de polvo (PXRD) al día siguiente. El patrón de PXRD para carbidopa 4'-monofosfato trihidratado cristalino se muestra en la Figura 17.

25 Ejemplo 26a: Preparación de Carbidopa 4'-monofosfato dihidratado cristalino

[0397] Se pesaron 420 mg de carbidopa-4'-monofosfato trihidratado en un vial de 20 ml. Se añadieron 8,4 ml de n-butanol al vial y el contenido se agitó durante la noche a 30°C con una barra de agitación magnética. Se aisló una muestra de torta húmeda y se analizó por PXRD. El patrón de PXRD para carbidopa-4'-monofosfato dihidratado cristalino se muestra en la Figura 18.

30 Ejemplo 26b: Preparación de Carbidopa 4'-monofosfato dihidratado cristalino

[0398] Se pesaron 103 mg de carbidopa 4'-monofosfato amorfo en un vial de 4 ml. Se añadieron 200 µl de agua. Después de que se disolvieron todos los sólidos, se añadieron 500 µl de alcohol isopropílico y la solución se agitó a temperatura ambiente usando una barra de agitación magnética. 30 min más tarde se observaron sólidos en el vial. En ese momento se añadieron 200 µl de IPA y la suspensión se agitó durante 30 min más. Los sólidos se aislaron a continuación y se analizó un patrón de PXRD de la torta húmeda. El patrón de PXRD de la torta húmeda fue consistente con el patrón de PXRD que se muestra en la Figura 18.

40 Ejemplo 27: Preparación de Carbidopa 4'-monofosfato deshidratado cristalino

[0399] Se cargaron aproximadamente 10 mg de carbidopa-4'-monofosfato trihidratado en una bandeja de aluminio tarada de Advantage DVS (Surface Measurement Systems Ltd, Alperston, Reino Unido). La muestra se sometió a las siguientes condiciones de humedad a 25°C: 30-0-90-0-30% de humedad relativa (RH) en intervalos de humedad relativa del 10%. Para cada etapa, el criterio de dm/dt (cambio de la masa sobre el cambio en el tiempo) fue del 0,001% en 5 minutos y un tiempo de dmdt mínimo de 30 minutos y un dm/dt máximo de 120 minutos. El caudal de nitrógeno durante el análisis fue de 200 cc/min. La muestra post-DVS se mantuvo a 30% de HR antes del análisis de PXRD. El patrón de PXRD para carbidopa-4'-monofosfato deshidratado cristalino se muestra en la Figura 19.

50 Ejemplo 28: Preparación de L-Dopa-3'-monofosfato cristalino

[0400] Se preparó L-dopa-3'-monofosfato cristalino de acuerdo con el Ejemplo 1 (Etapas 1, 2, 3, 4b, 5b) descrito anteriormente. El patrón de PXRD para L-dopa-3'-monofosfato cristalina se muestra en la Figura 15.

Ejemplo 29: Preparación de L-Dopa-4'-monofosfato anhidro (i) cristalino

[0401] Se preparó L-dopa-4' monofosfato anhidro (i) cristalino de acuerdo con el Ejemplo 5 descrito anteriormente. El patrón de PXRD para L-dopa-4'-monofosfato anhidro (i) cristalino se muestra en la Figura 13.

Ejemplo 29: Preparación de L-Dopa-4'-monofosfato anhidro (ii) cristalino

[0402] Se pesaron 204 mg de L-dopa-4'-monofosfato anhidro (i) en un vial de 4 ml. Se añadieron 1 ml de sulfóxido de dimetilo y 1 ml de agua. La suspensión resultante se agitó a 24°C. A continuación, el sólido se filtró, se secó al aire y se analizó por PXRD. El patrón de PXRD para L-dopa-4'-monofosfato anhidro (ii) cristalino se muestra en la Figura 14.

Ejemplo 31: Preparación de Carbidopa-3'-monofosfato (i) cristalino

[0403] Se pesaron 100 mg de carbidopa 3'-monofosfato amorfo en un vial de 4 mL. Se añadieron 300 µl de agua. Una vez que se disolvió el sólido, se añadieron 600 µl de isopropanol. La solución clara resultante se agitó con una barra de agitación magnética a temperatura ambiente durante la noche hasta que los sólidos salieron de la solución. Se añadieron 300 µl de isopropanol y la suspensión se agitó durante 15 min. A continuación, la suspensión se filtró y el sólido resultante se secó en un horno de vacío a temperatura ambiente. El sólido seco se analizó por PXRD. El patrón de PXRD para carbidopa-3'-monofosfato (i) cristalino se muestra en la Figura 20.

Ejemplo 32: Preparación de Carbidopa-3'-monofosfato (ii) cristalino

[0404] Se pesaron 25 mg de carbidopa-3' monofosfato (i) en un vial de 2 ml. Se añadieron 100 µl de agua para disolver el sólido. El vial se colocó en un instrumento de Crystal 16 (Avantium Technologies, Amsterdam, Países Bajos) y se sometió al siguiente ciclo de calor/frío mientras se agitaba con una barra de agitación magnética: rampa a 10°C/h a 50°C, mantener durante 4h, rampa a 20°C/hr a -15°C, mantener durante 4h, rampa a 10°C/h a 50°C, mantener durante 4 h, aumento hasta -15°C a 10°C/h, mantener durante 4 h, aumento hasta 50°C a 10°C/h, mantener durante 4 h, aumento hasta -15°C a 5°C/h, mantener durante 4 h, rampa a 25°C a 10°C/h y mantener hasta el análisis por PXRD. A continuación, el sólido se filtró y la torta húmeda fue analizada por PXRD. El patrón de PXRD para carbidopa-3'-monofosfato (ii) cristalino se muestra en la Figura 21.

Ejemplo 33: Preparación de la sal de sodio de Carbidopa-3',4'-difosfato cristalino

[0405] Se disolvieron 46 mg de carbidopa 3',4'-difosfato amorfo y 5,6 mg de gránulos de hidróxido de sodio en 500 µl de sulfóxido de dimetilo y 200 µl de agua. Se añadieron 400 mg de IPA. La solución se calentó a continuación a 35°C, y después se dejó enfriar a temperatura ambiente. La solución se agitó con una barra de agitación magnética hasta que precipitaron agujas. A continuación, el sólido se separó por filtración y se analizó por PXRD. El patrón de PXRD para la sal de sodio de carbidopa-3',4'-difosfato cristalino se muestra en la Figura 22.

Ejemplo 34: Preparación de L-Dopa-3',4'-difosfato trihidratado cristalino

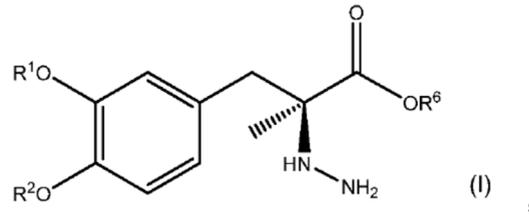
[0406] Se pesaron 62,1 mg de L-dopa 3',4'-difosfato amorfo en un vial de 2 ml. Se añadieron 200 µl de agua para disolver el sólido. El vial se colocó en un instrumento de crYstal 16 (Avantium Technologies, Amsterdam, Países Bajos) y se sometió al siguiente ciclo de calor/frío mientras se agitaba con una barra de agitación magnética: rampa a 10°C/h a 50°C, mantener durante 4 h, rampa a 20°C/h a -15°C, mantener durante 4 h, rampa a 10°C/h a 50°C, mantener durante 4 h, aumento hasta -15°C a 10°C/h, mantener durante 4 h, aumento hasta 50°C a 10°C/h, mantener durante 4 h, aumento hasta -15°C a 5°C/h, mantener durante 4 h, rampa a 25°C a 10°C/h y mantener hasta el análisis por PXRD. A continuación, el sólido se filtró y la torta húmeda fue analizada por PXRD. El patrón de PXRD para L-dopa-3',4'-fosfato trihidratado cristalino se muestra en la Figura 16.

[0407] Alternativamente, también se pueden usar acetato de etilo, isopropanol, acetato de etilo saturado con agua, metil etil cetona, acetona, tetrahidrofurano, tolueno, 2-metil THF, diclorometano, terc-tributilamina, acetato de isobutilo, 1,4-dioxano como disolventes para cristalizar L-dopa-3',4'-difosfato trihidratado. Las siguientes mezclas de disolventes en una proporción 1:1 en volumen se pueden utilizar también: acetona/agua, acetato de isopropilo/heptano.

X. Otras realizaciones

[0408] Realización 1. Una combinación farmacéutica que comprende un primer compuesto correspondiente en estructura a la Fórmula (I):

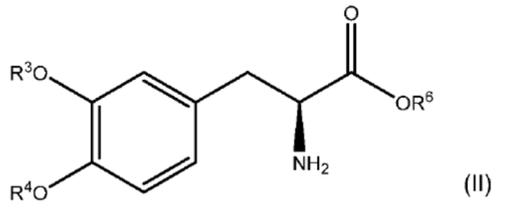
5



10

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, $-P(O)(OH)_2$, y $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; R^5 es un alquilo C_1-C_4 ; R^6 es hidrógeno o un alquilo C_1-C_4 ; y siempre que al menos uno de R^1 y R^2 sea $-P(O)(OH)_2$ o $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; y un segundo compuesto correspondiente en la Fórmula estructura (II):

15



20

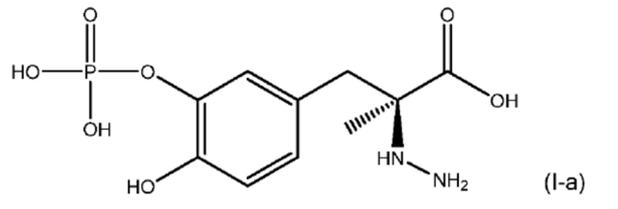
25

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^3 y R^4 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, $-P(O)(OH)_2$, y $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; R^5 es un alquilo C_1-C_4 ; R^6 es hidrógeno o un alquilo C_1-C_4 ; y siempre que al menos uno de R^3 y R^4 sea $-P(O)(OH)_2$ o $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; y

30

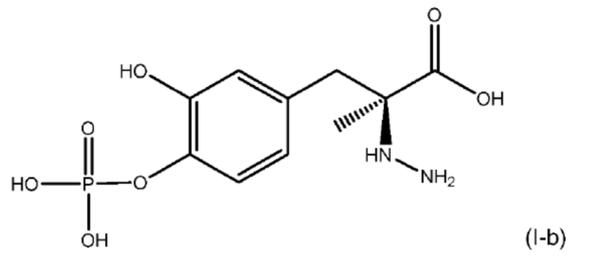
Realización 2. La combinación farmacéutica de la realización 1, en la que el primer compuesto es

35



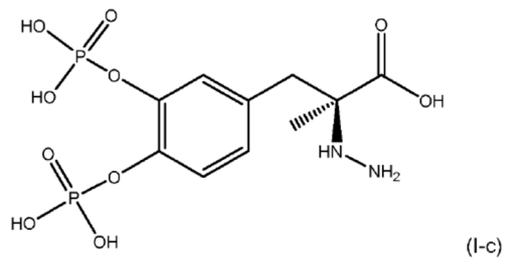
40

45



50

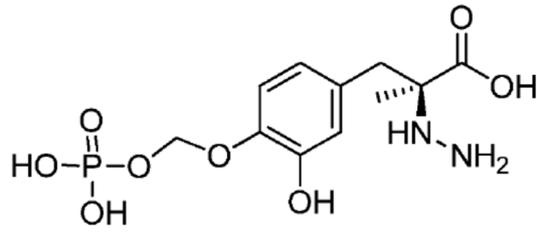
55



60

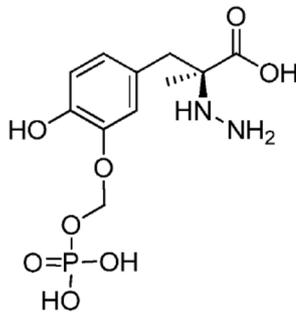
65

5



10

15

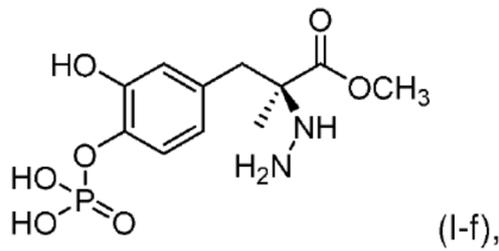


20

25

o

30

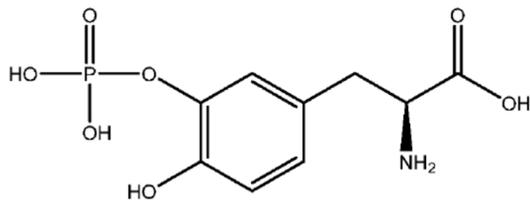


35

40

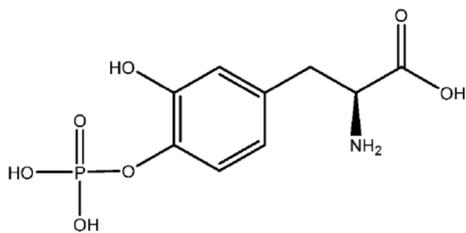
Realización 3. La combinación farmacéutica de la realización 1 o 2, en la que el segundo compuesto es

45



50

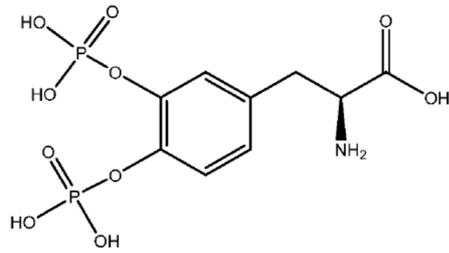
55



60

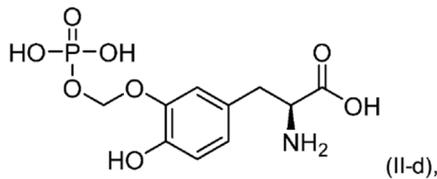
65

5



10

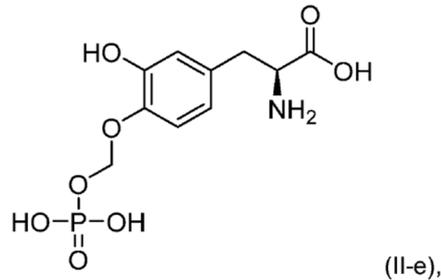
15



20

o

25



30

35

Realización 4. La combinación farmacéutica de una cualquiera de las realizaciones anteriores en la que el primer compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo y el segundo compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo están presentes en composiciones farmacéuticas separadas o están ambos presentes en la misma composición farmacéutica.

40

Realización 5. La combinación farmacéutica de una cualquiera de las realizaciones anteriores, en la que una relación en peso del primer compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo con el segundo compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo es de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:50, preferiblemente de aproximadamente 1:2 a aproximadamente 1:15, preferiblemente de aproximadamente 1:4 a aproximadamente 1:10, y más preferiblemente de aproximadamente 1:4.

45

Realización 6. La combinación farmacéutica de una cualquiera de las realizaciones anteriores, en la que el primer compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo tiene una solubilidad de al menos aproximadamente 200 mg/ml en solución acuosa a pH aproximadamente neutro y el segundo compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo tiene una solubilidad de al menos aproximadamente 400 mg/ml en solución acuosa a pH aproximadamente neutro.

50

Realización 7. La combinación farmacéutica de una cualquiera de las realizaciones anteriores, en la que la combinación es una combinación acuosa adecuada para administración intragástrica, subcutánea, intramuscular, intrajeyunal, oral, intranasal o intravenosa.

55

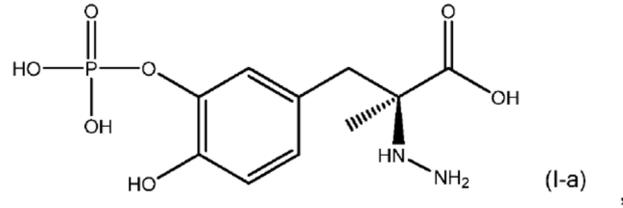
Realización 8. La combinación farmacéutica de una cualquiera de las realizaciones anteriores, en la que la combinación es una combinación acuosa adecuada para la administración subcutánea.

60

Realización 9. La combinación farmacéutica de una cualquiera de las realizaciones anteriores, en la que el primer compuesto es un compuesto correspondiente en estructura a la Fórmula (I-a):

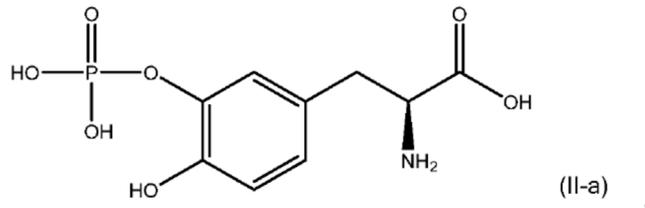
65

5



10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y el segundo compuesto es un compuesto correspondiente en estructura a la Fórmula (II-a):

15



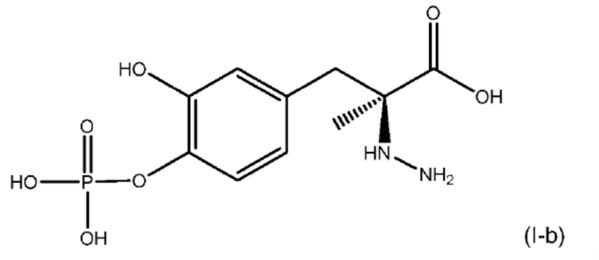
20

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 Realización 10. La combinación farmacéutica de una cualquiera de las realizaciones anteriores, en la que el primer compuesto es un compuesto correspondiente en estructura a la Fórmula (I-b):

25

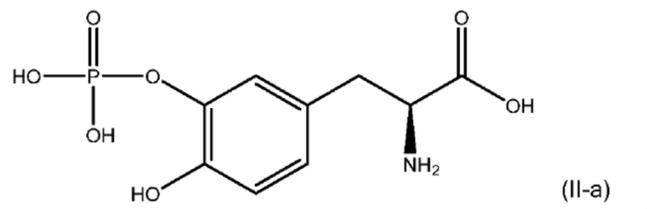
30



35

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y el segundo compuesto es un compuesto correspondiente en estructura a la Fórmula (II-a):

40

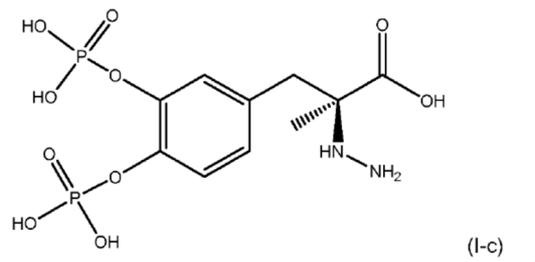


45

50 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Realización 11. La combinación farmacéutica de una cualquiera de las realizaciones anteriores, en la que el primer compuesto es un compuesto correspondiente en estructura a la Fórmula (I-c):

55

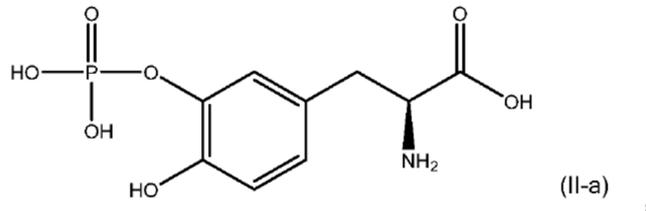


60

65

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y el segundo compuesto es un compuesto correspondiente en estructura a la Fórmula (II-a):

5

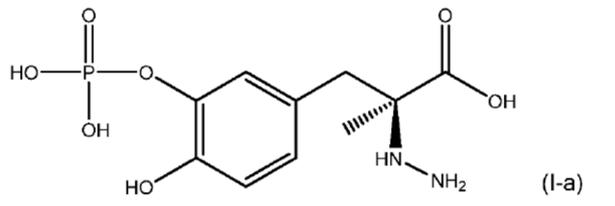


10

15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Realización 12. La combinación farmacéutica de una cualquiera de las realizaciones anteriores, en la que el primer compuesto es un compuesto correspondiente en estructura a la Fórmula (I-a):

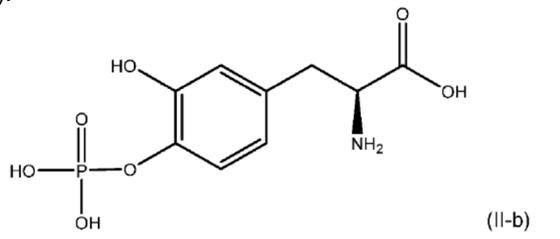
20



25

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y el segundo compuesto es un compuesto correspondiente en estructura a la Fórmula (II-b):

30

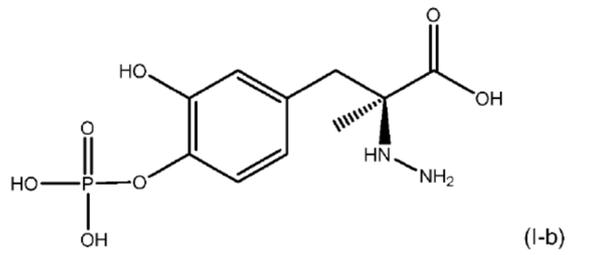


35

40 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Realización 13. La combinación farmacéutica de una cualquiera de las realizaciones anteriores, en la que el primer compuesto es un compuesto correspondiente en estructura a la Fórmula (I-b):

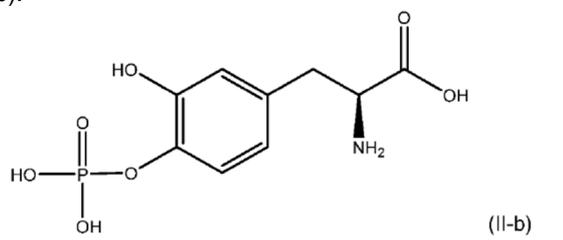
45



50

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y el segundo compuesto es un compuesto correspondiente en estructura a la Fórmula (II-b):

55



60

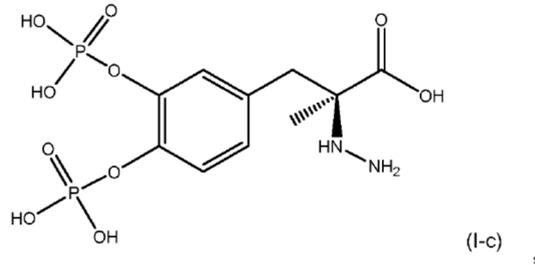
65

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Realización 14. La combinación farmacéutica de una cualquiera de las realizaciones anteriores, en la que el primer compuesto es un compuesto correspondiente en estructura a la Fórmula (I-c):

5

10

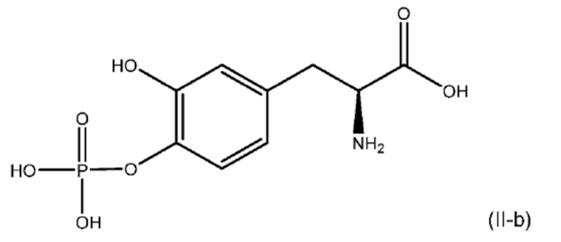


15

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y el segundo compuesto es un compuesto correspondiente en estructura a la Fórmula (II-b):

20

25



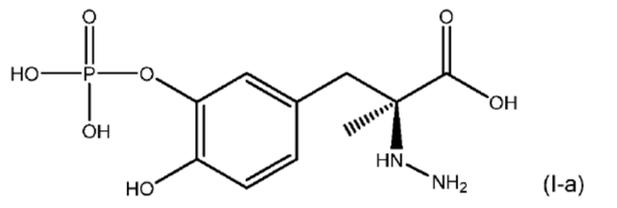
30

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Realización 15. La combinación farmacéutica de una cualquiera de las realizaciones anteriores, en la que el primer compuesto es un compuesto correspondiente en estructura a la Fórmula (I-a):

35

40

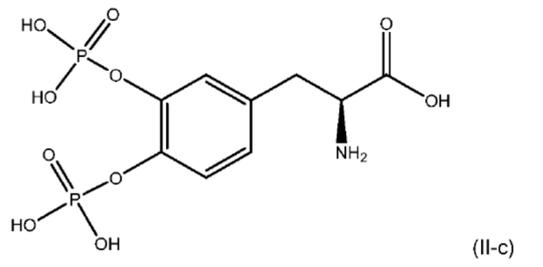


45

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y el segundo compuesto es un compuesto correspondiente en estructura a la Fórmula (II-c):

50

55

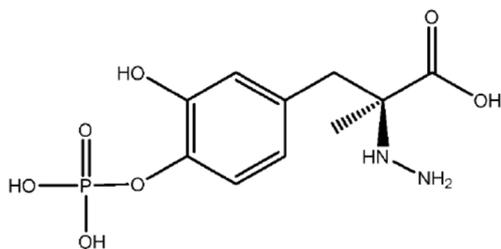


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Realización 16. La combinación farmacéutica de una cualquiera de las realizaciones anteriores, en la que el primer compuesto es un compuesto correspondiente en estructura a la Fórmula (I-b):

65

5

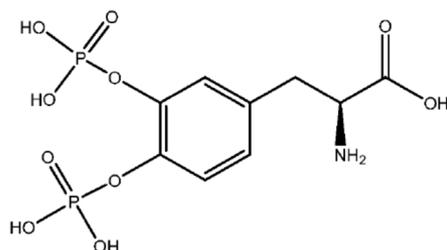


(I-b)

10

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y el segundo compuesto es un compuesto correspondiente en estructura a la Fórmula (II-c):

15



(II-c)

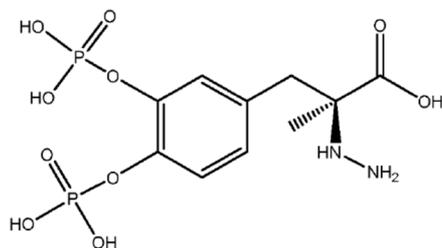
20

25

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Realización 17. La combinación farmacéutica de una cualquiera de las realizaciones anteriores, en la que el primer compuesto es un compuesto correspondiente en estructura a la Fórmula (I-c):

30



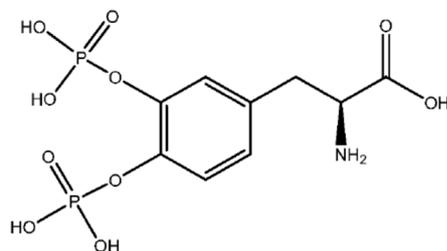
(I-c)

35

40

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y el segundo compuesto es un compuesto correspondiente en estructura a la Fórmula (II-c):

45



(II-c)

50

55

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Realización 18. Un procedimiento para tratar la enfermedad de Parkinson en un sujeto en necesidad del mismo y/o un procedimiento para proporcionar terapia de rescate en un sujeto que tiene la enfermedad de Parkinson, comprendiendo el procedimiento administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de la combinación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores.

60

Realización 19. El procedimiento de la realización 18, en el que el primer compuesto y el segundo compuesto se administran en composiciones farmacéuticas separadas al sujeto, o el primer compuesto y el segundo compuesto se administran al sujeto en la misma composición farmacéutica que comprende el primer compuesto y el segundo compuesto.

65

Realización 20. El procedimiento de la realización 18 o 19, en el que el procedimiento comprende la administración intragástrica, subcutánea, intrayeyunal, oral, intranasal, intramuscular o intravenosa del primer compuesto y el segundo compuesto.

5 Realización 21. El procedimiento de una cualquiera de las Realizaciones 18-20, en el que el procedimiento comprende la administración subcutánea del primer compuesto y el segundo compuesto.

10 Realización 22. El procedimiento de una cualquiera de las Realizaciones 18-21, en el que el procedimiento comprende la administración sustancialmente continua del primer compuesto y el segundo compuesto durante un período de al menos aproximadamente 12 horas.

15 Realización 23. El procedimiento de una cualquiera de las Realizaciones 18-22, en el que la relación en peso del primer compuesto administrado al segundo compuesto administrado es de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:50.

20 Realización 24. El procedimiento de una cualquiera de las Realizaciones 18-23, en el que la relación en peso del primer compuesto administrado al segundo compuesto administrado es de aproximadamente 1:2 a aproximadamente 1:15.

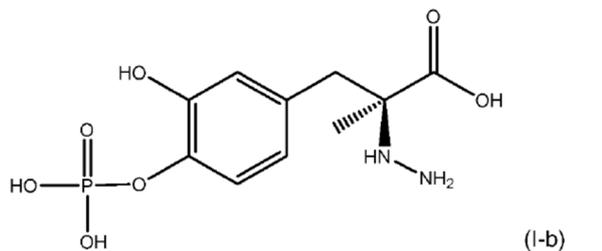
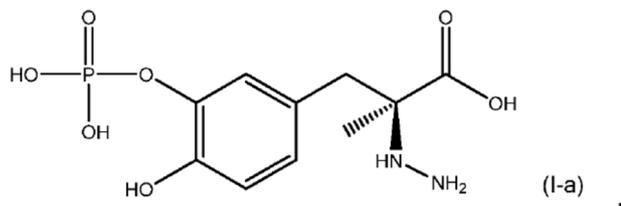
25 Realización 25. El procedimiento de una cualquiera de las Realizaciones 18-24, en el que la relación en peso del primer compuesto administrado al segundo compuesto administrado es de aproximadamente 1:4 a aproximadamente 1:10.

30 Realización 26. El procedimiento de una cualquiera de las Realizaciones 18-25, en el que la relación en peso del primer compuesto administrado al segundo compuesto administrado es de aproximadamente 1:4.

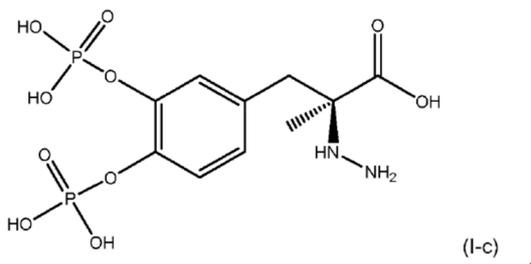
35 Realización 27. El procedimiento de una cualquiera de las Realizaciones 18-26, en el que la relación en peso del primer compuesto administrado al segundo compuesto administrado es de aproximadamente 1:7,5.

40 Realización 28. El procedimiento de una cualquiera de las Realizaciones 18-27, en el que la relación en peso del primer compuesto administrado al segundo compuesto administrado es de aproximadamente 1:10.

45 Realización 29. El procedimiento de una cualquiera de las Realizaciones 18-28, en el que el primer compuesto se selecciona del grupo que consiste en

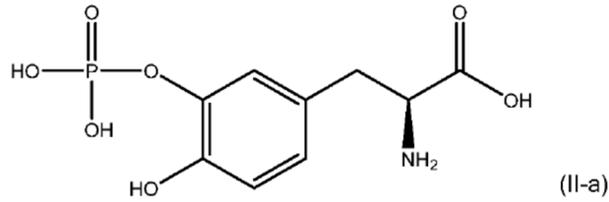


y



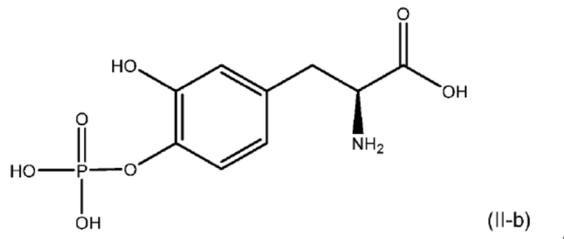
y el segundo compuesto se selecciona del grupo que consiste en

5



10

15

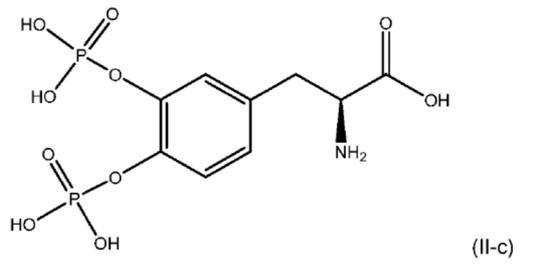


20

25

y

30



35

40

Realización 30. El procedimiento de una cualquiera de las realizaciones 18-29, que comprende además la administración de otro agente contra el Parkinson al sujeto.

45

Realización 31. El procedimiento de una cualquiera de las realizaciones 18-30, en el que la combinación farmacéutica es una combinación acuosa.

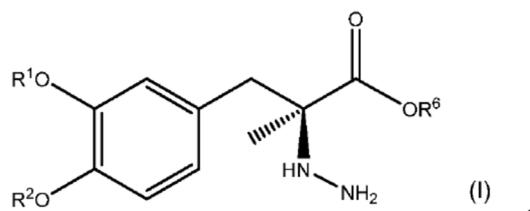
Realización 32. El procedimiento de la realización 31, en el que la combinación farmacéutica acuosa se administra mediante administración intragástrica, subcutánea, intramuscular, intranasal, intrayeyunal, oral o intravenosa.

50

Realización 33. El procedimiento de las realizaciones 31 ó 32, en el que la combinación farmacéutica acuosa se administra mediante administración subcutánea.

Realización 34. Un compuesto correspondiente en estructura a la Fórmula (I):

55



60

65

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, $-P(O)(OH)_2$ y $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; R^5 es un alquilo C_1-C_4 ; R^6 es hidrógeno o un alquilo C_1-C_4 ; y siempre que al menos uno de R^1 y R^2 sea $-P(O)(OH)_2$ o $-R^5-O-P(O)(OH)_2$.

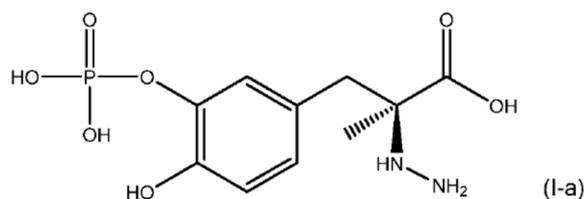
Realización 35. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de la Realización 34, en el que R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, $-P(O)(OH)_2$ y $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; R^5 es un alquilo C_1-C_2 ; R^6 es hidrógeno; y siempre que al menos uno de R^1 y R^2 sea $-P(O)(OH)_2$ o $-R^5-O-P(O)(OH)_2$.

Realización 36. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de la Realización 34 o 35, en el que R^1 y R^2 son cada uno independientemente hidrógeno o $-P(O)(OH)_2$; R^6 es hidrógeno; y uno de R^1 y R^2 es $-P(O)(OH)_2$.

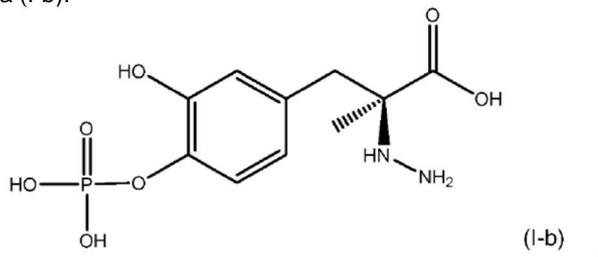
Realización 37. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de la Realización 34 o 35, en el que R^1 y R^2 son cada uno independientemente hidrógeno o $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; R^5 es un alquilo C_1-C_2 ; R^6 es hidrógeno; y siempre que uno de R^1 y R^2 sea $-R^5-O-P(O)(OH)_2$.

Realización 38. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de la Realización 34, en la que en la que R^1 y R^2 son cada uno independientemente hidrógeno, $-P(O)(OH)_2$ o $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; R^5 es un alquilo C_1-C_2 ; R^6 es un alquilo C_1-C_2 ; y siempre que uno de R^1 y R^2 sea $-P(O)(OH)_2$ o $-R^5-O-P(O)(OH)_2$.

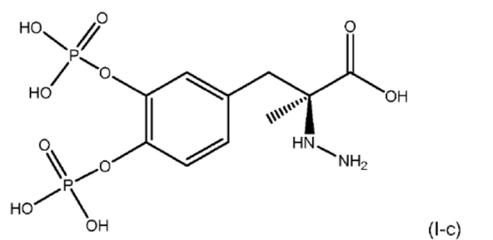
Realización 39. El compuesto o sal de una cualquiera de las realizaciones 34-36, en el que el compuesto corresponde en estructura a la Fórmula (I-a):



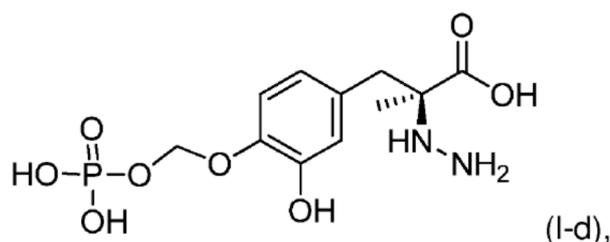
Realización 40. El compuesto o sal de una cualquiera de las realizaciones 34-36, en el que el compuesto corresponde en estructura con la Fórmula (I-b):



Realización 41. El compuesto o sal de una cualquiera de las realizaciones 34-36, en el que el compuesto corresponde en estructura a la Fórmula (I-c):



Realización 42. El compuesto o sal de una cualquiera de las realizaciones 34, 35 o 37, donde el compuesto corresponde en estructura a la Fórmula (I-d):

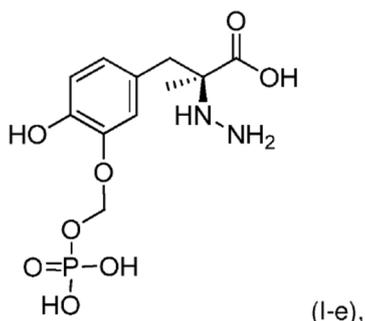


Realización 43. El compuesto o sal de una cualquiera de las realizaciones 34, 35 o 37, donde el compuesto corresponde en estructura a la Fórmula (I-e):

5

10

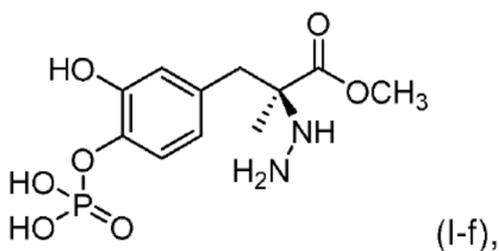
15



20

Realización 44. El compuesto o sal de cualquiera de las realizaciones 34 ó 38, donde el compuesto corresponde en estructura a la Fórmula (I-f):

25

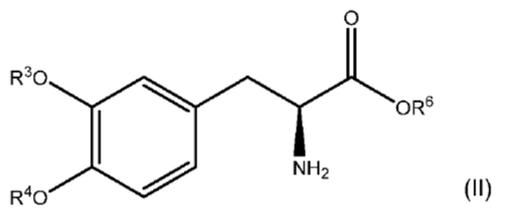


30

Caso 45. Un compuesto correspondiente en estructura a la Fórmula (II):

35

40



45

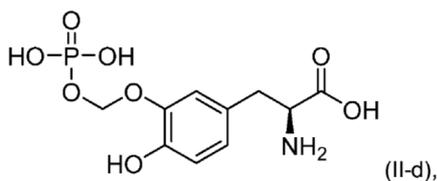
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^3 y R^4 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, $-P(O)(OH)_2$ y $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; R^5 es un alquilo C_1-C_4 ; R^6 es hidrógeno o un alquilo C_1-C_4 ; y siempre que al menos uno de R^3 y R^4 sea $-P(O)(OH)_2$ o $-R^5-O-P(O)(OH)_2$.

50

Caso 46. El compuesto o sal del Caso 45, en el que R^3 y R^4 son cada uno independientemente hidrógeno o $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; R^5 es un alquilo C_1-C_2 ; R^6 es hidrógeno; y siempre que uno de R^3 y R^4 sea $-R^5-O-P(O)(OH)_2$.

55

Caso 47. El compuesto o sal de 45 o 46, en el que el compuesto corresponde en estructura a la Fórmula (II-d):

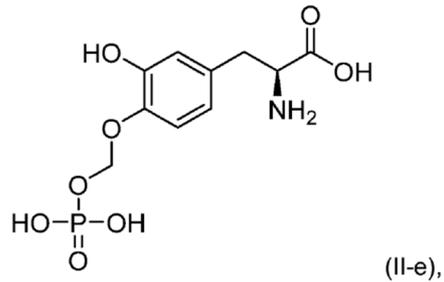


60

Caso 48. El compuesto o sal del Caso 45 o 46, en el que el compuesto corresponde en estructura a la Fórmula (II-e):

65

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65



Realización 57. La composición farmacéutica de cualquiera de las realizaciones 37-39 y 41-44, en la que la relación en peso del primer compuesto al segundo compuesto es de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:50, preferiblemente de aproximadamente 1:2 a aproximadamente 1:15, incluso más preferiblemente de aproximadamente 1:4 a aproximadamente 1:10.

Realización 58. La composición farmacéutica de la realización 57, en la que la relación en peso del primer compuesto al segundo compuesto es de aproximadamente 1:4.

Realización 59. La composición farmacéutica de la realización 57, en la que la relación en peso del primer compuesto al segundo compuesto es aproximadamente 1:7,5.

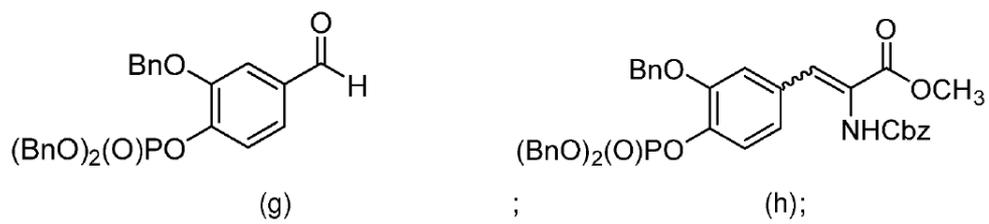
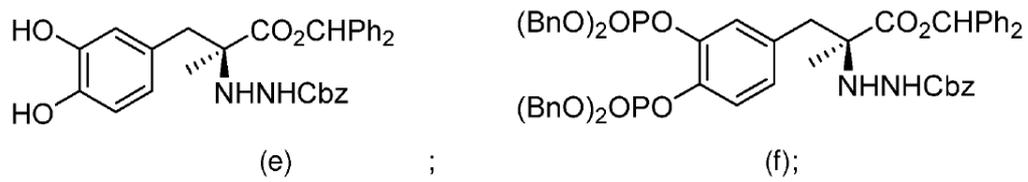
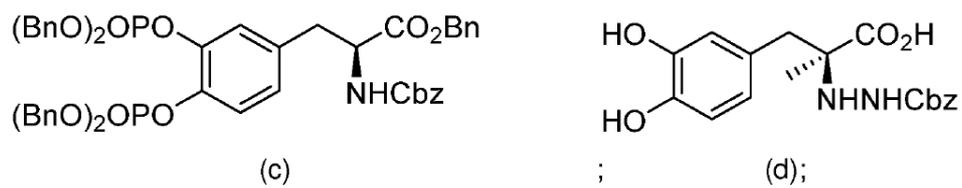
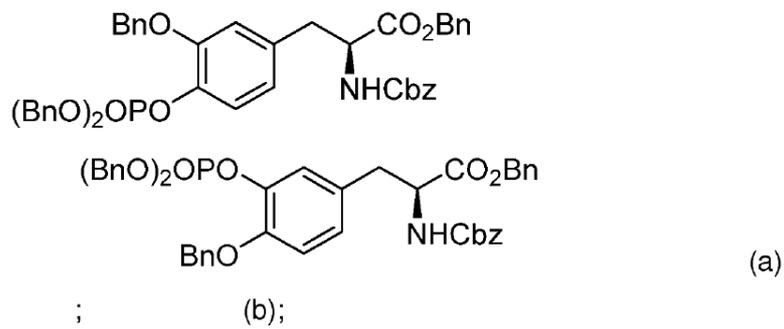
Realización 60. La composición farmacéutica de la realización 57, en la que la relación en peso del primer compuesto al segundo compuesto es aproximadamente 1:10.

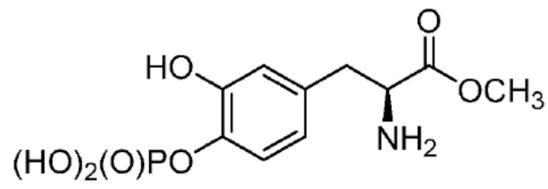
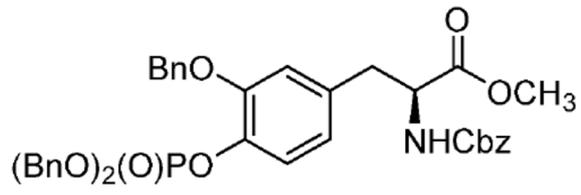
Realización 61. La composición farmacéutica de cualquiera de las realizaciones 57-60, en la que la composición comprende además agua y es adecuada para la infusión.

Caso 62. Un kit que comprende la combinación farmacéutica de una cualquiera de las Realizaciones 1-17.

Caso 63. Un kit que comprende la composición farmacéutica de cualquiera de las realizaciones 57-62.

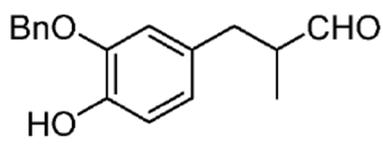
Caso 64. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en



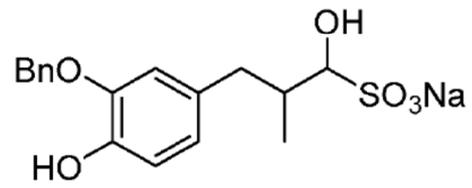


(i)

(j);

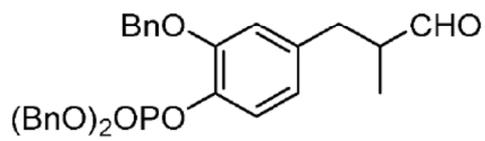


(k)

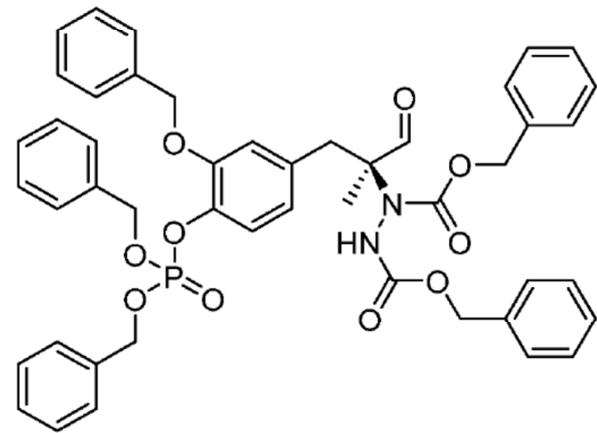


(l);

;

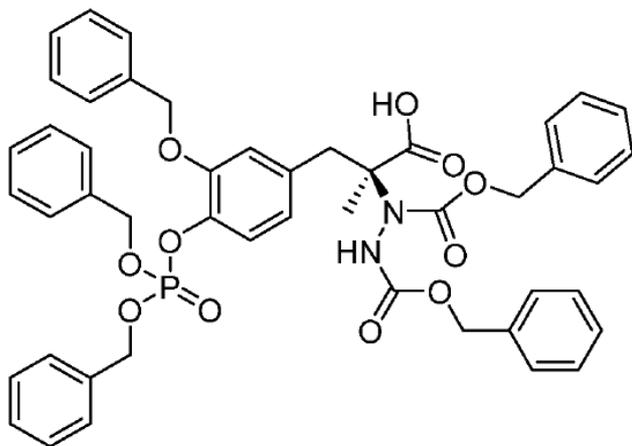


(m)



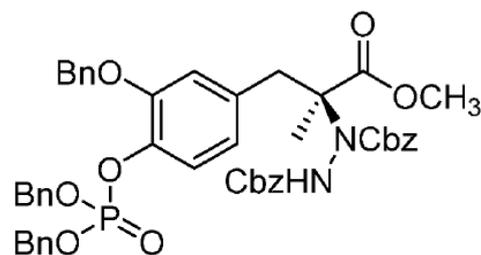
(n);

;

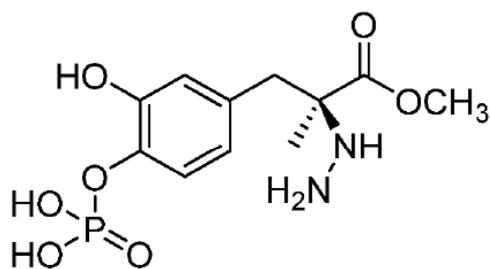


(o)

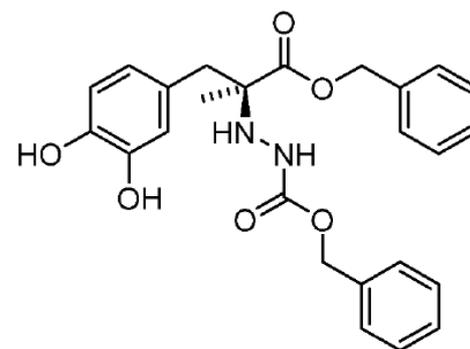
;



(p);

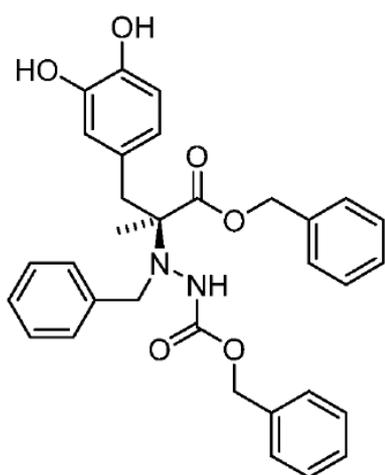


(q)



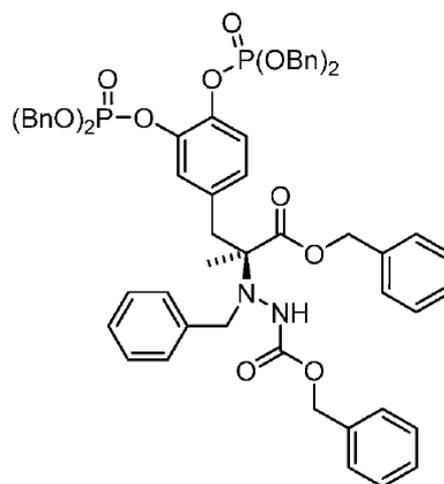
(r);

;

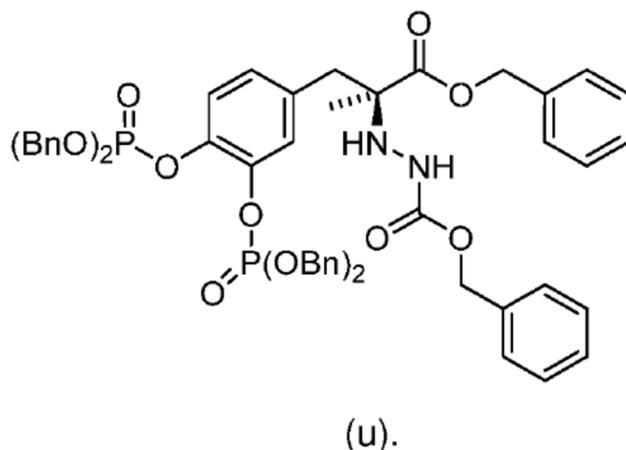


(s)

;



(t); y



20 Caso 65. Un polimorfo cristalino de L-dopa 4'-monofosfato identificado por difracción de rayos X en el que el polimorfo cristalino es:

L-dopa 4'-monofosfato anhidro (i) cristalino que muestra al menos un pico característico en el patrón de difracción de rayos X de polvo a valores de dos theta de $10,261 \pm 0,20$, $12,053 \pm 0,20$, $13,759 \pm 0,20$, $14,932 \pm 0,20$, $16,147 \pm 0,20$, $16,718 \pm 0,20$, $17,34 \pm 0,20$, $19,254 \pm 0,20$, $20,654 \pm 0,20$, $22,078 \pm 0,20$, $23,599 \pm 0,20$, $24,198 \pm 0,20$, $25,898 \pm 0,20$, $26,338 \pm 0,20$ y $27,117 \pm 0,20$; o

L-dopa 4'-monofosfato anhidro (ii) cristalino que muestra al menos un pico característico en el patrón de difracción de rayos X de polvo a valores de dos theta de $8,468 \pm 0,20$, $10,234 \pm 0,20$, $11,821 \pm 0,20$, $13,084 \pm 0,20$, $13,503 \pm 0,20$, $15,48 \pm 0,20$, $15,848 \pm 0,20$, $16,513 \pm 0,20$, $18,447 \pm 0,20$, $19,346 \pm 0,20$, $20,239 \pm 0,20$, $21,139 \pm 0,20$, $24,221 \pm 0,20$, $24,865 \pm 0,20$, $25,647 \pm 0,20$.

35 Caso 66. Un L-dopa 3'-monofosfato cristalino que muestra al menos un pico característico en el patrón de difracción de rayos X de polvo a valores de dos theta de $8,662 \pm 0,20$, $11,286 \pm 0,20$, $15,079 \pm 0,20$, $15,678 \pm 0,20$, $16,786 \pm 0,20$, $17,288 \pm 0,20$, $18,438 \pm 0,20$, $19,682 \pm 0,20$, $20,946 \pm 0,20$, $22,188 \pm 0,20$, $22,671 \pm 0,20$, $23,088 \pm 0,20$, $24,144 \pm 0,20$, $24,744 \pm 0,20$, y $25,383 \pm 0,20$.

40 Caso 67. Un L-dopa 3'4'-difosfato trihidrato cristalino que muestra al menos un pico característico en el patrón de difracción de rayos X de polvo a valores de dos theta de $7,118 \pm 0,20$, $10,342 \pm 0,20$, $11,355 \pm 0,20$, $12,161 \pm 0,20$, $14,201 \pm 0,20$, $17,36 \pm 0,20$, $17,632 \pm 0,20$, $19,196 \pm 0,20$, $19,444 \pm 0,20$, $20,83 \pm 0,20$, $21,504 \pm 0,20$, $22,491 \pm 0,20$, $23,085 \pm 0,20$, $24,487 \pm 0,20$ y $25,11 \pm 0,20$.

Caso 68. Un polimorfo cristalino de carbidopa 4'-monofosfato identificado por difracción de rayos X en el que el polimorfo cristalino es:

45 carbidopa cristalino 4'-monofosfato trihidrato cristalino que muestra al menos un pico característico en el patrón de difracción de rayos X de polvo a valores de dos theta de $7,484 \pm 0,20$, $10,05 \pm 0,20$, $11,971 \pm 0,20$, $13,085 \pm 0,20$, $14,923 \pm 0,20$, $16,095 \pm 0,20$, $16,85 \pm 0,20$, $17,359 \pm 0,20$, $17,635 \pm 0,20$, $19,269 \pm 0,20$, $19,544 \pm 0,20$, $21,842 \pm 0,20$, $22,578 \pm 0,20$, $22,921 \pm 0,20$, y $23,822 \pm 0,20$;

50 carbidopa 4'-monofosfato dihidratado cristalino que muestra al menos un pico característico en el patrón de difracción de rayos X de polvo a valores de dos theta de $7,925 \pm 0,20$, $10,28 \pm 0,20$, $12,344 \pm 0,20$, $15,002 \pm 0,20$, $15,841 \pm 0,20$, $16,158 \pm 0,20$, $17,565 \pm 0,20$, $18,506 \pm 0,20$, $19,058 \pm 0,20$, $19,473 \pm 0,20$, $19,702 \pm 0,20$, $20,188 \pm 0,20$, $20,668 \pm 0,20$, $22,37 \pm 0,20$, y $24,167 \pm 0,20$; o

55 carbidopa 4'-monofosfato dihidratado cristalino que muestra al menos un pico característico en el patrón de difracción de rayos X de polvo a valores de dos theta de $9,492 \pm 0,20$, $10,528 \pm 0,20$, $15,356 \pm 0,20$, $15,907 \pm 0,20$, $16,165 \pm 0,20$, $17,933 \pm 0,20$, $0,20 \pm 18,737$, $19,429 \pm 0,20$, $21,176 \pm 0,20$ y $22,626 \pm 0,20$.

Caso 69. Un polimorfo cristalino de carbidopa 3'-monofosfato identificado por difracción de rayos X en el que el polimorfo cristalino es:

60 carbidopa 3'-monofosfato (i) cristalino que muestra al menos un pico característico en el patrón de difracción de rayos X de polvo a valores de dos theta de $9,171 \pm 0,20$, $13,539 \pm 0,20$, $14,23 \pm 0,20$, $15,589 \pm 0,20$, $15,979 \pm 0,20$, $18,394 \pm 0,20$, $18,832 \pm 0,20$, $19,315 \pm 0,20$, $22,143 \pm 0,20$ y $22,81 \pm 0,20$; o

65 carbidopa 3'-monofosfato (ii) cristalino que muestra al menos un pico característico en el patrón de difracción de rayos X de polvo a valores de dos theta de $4,433 \pm 0,20$, $8,917 \pm 0,20$, $9,654 \pm 0,20$, $13,192 \pm 0,20$, $15,288 \pm 0,20$, $15,747 \pm 0,20$, $17,886 \pm 0,20$, $19,291 \pm 0,20$, $20,554 \pm 0,20$ y $21,797$.

Caso 70. Una sal de sodio de carbidopa 3'4'-difosfato cristalino que muestra al menos un pico característico en el patrón de difracción de rayos X de polvo a valores de dos theta de $5,852 \pm 0,20$, $6,861 \pm 0,20$, $7,338 \pm 0,20$, $11,159 \pm$

ES 2 739 536 T3

0,20, 11,729 ± 0,20, 12,953 ± 0,20, 13,714 ± 0,20, 14,381 ± 0,20, 14,686 ± 0,20, 15,479 ± 0,20, 16,676 ± 0,20, 17,179 ± 0,20, 17,592 ± 0,20, 18,861 ± 0,20 y 20,305 ± 0,20.

5 **[0409]** Se entiende que la descripción detallada anterior y los ejemplos adjuntos son meramente ilustrativos y no deben ser tomados como limitaciones del alcance de la invención, que se define únicamente por las reivindicaciones adjuntas.

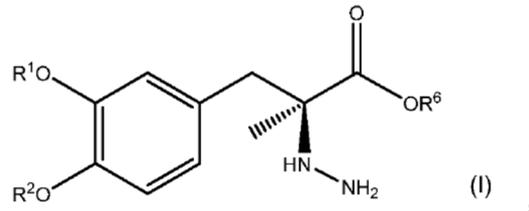
[0410] Diversos cambios y modificaciones a las realizaciones y ejemplos descritos serán evidentes para los expertos en la técnica.

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica que comprende un primer compuesto que corresponde en estructura a la Fórmula (I):

5

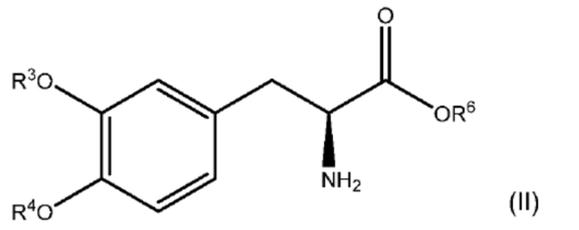
10



15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, $-P(O)(OH)_2$ y $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; R^5 es un alquilo C_1-C_4 ; R^6 es hidrógeno o un alquilo C_1-C_4 ; y siempre que al menos uno de R^1 y R^2 sea $-P(O)(OH)_2$ o $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; y el segundo compuesto que corresponde en estructura a la Fórmula (II):

20

25

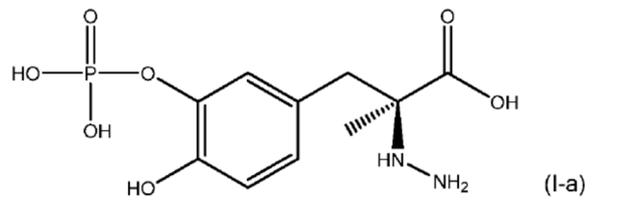


30 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^3 y R^4 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, $-P(O)(OH)_2$ y $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; R^5 es un alquilo C_1-C_4 ; R^6 es hidrógeno o un alquilo C_1-C_4 ; y siempre que al menos uno de R^3 y R^4 sea $-P(O)(OH)_2$ o $-R^5-O-P(O)(OH)_2$.

35

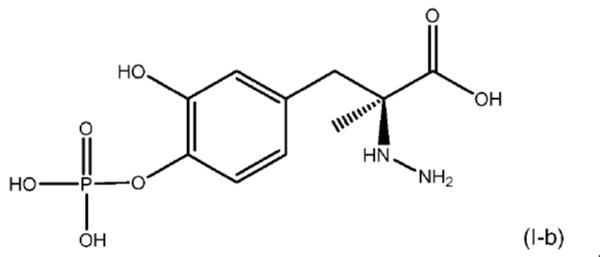
2. Composición farmacéutica, según la reivindicación 1, en la que el primer compuesto es

40



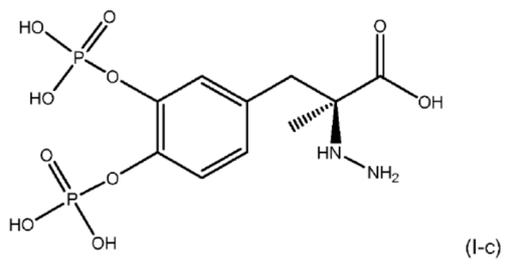
45

50



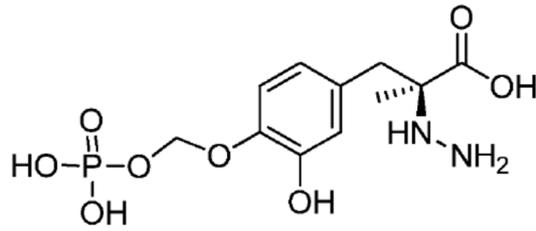
55

60



65

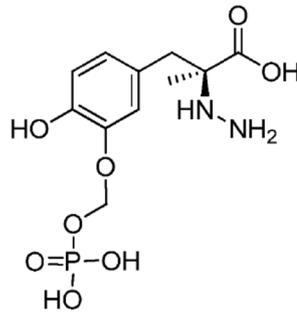
5



(I-d),

10

15



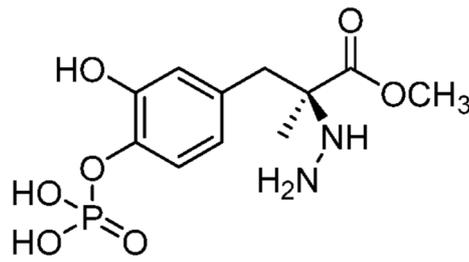
(I-e),

20

25

o

30



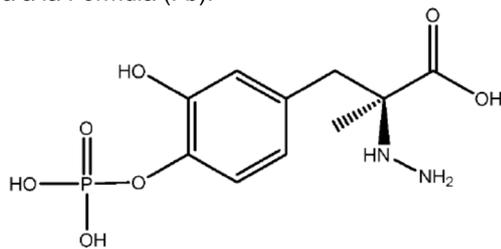
(I-f).

35

40

3. Composición farmacéutica, según la reivindicación 1 o 2, en la que el primer compuesto es un compuesto correspondiente en estructura a la Fórmula (I-b):

45



(I-b)

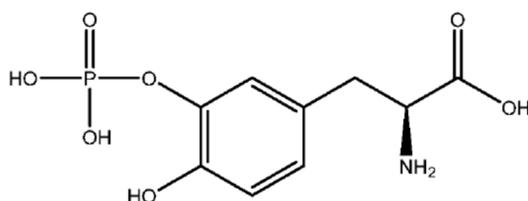
50

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

55

4. Composición farmacéutica, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el segundo compuesto es

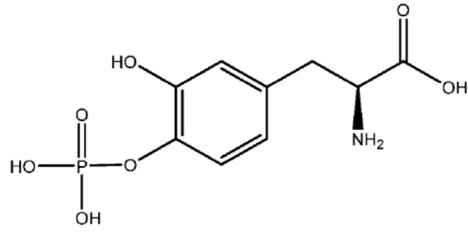
60



(II-a)

65

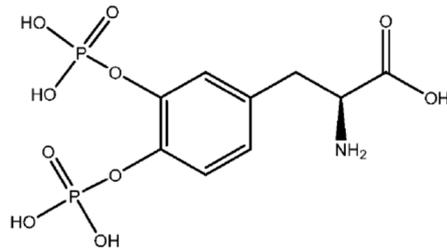
5



(II-b)

10

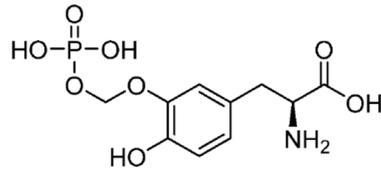
15



(II-c)

25

30

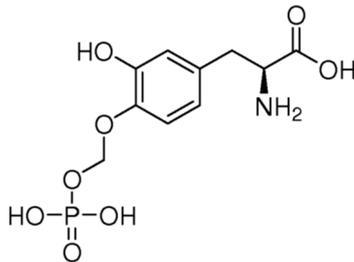


(II-d)

35

o

40

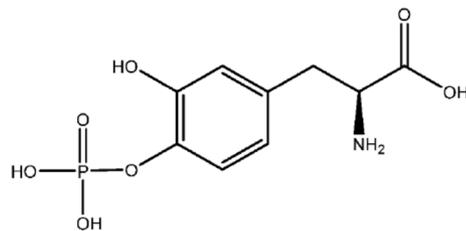


(II-e)

45

50 5. Composición farmacéutica, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que el segundo compuesto es un compuesto correspondiente en estructura a la Fórmula (II-b):

55



(II-b)

60

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

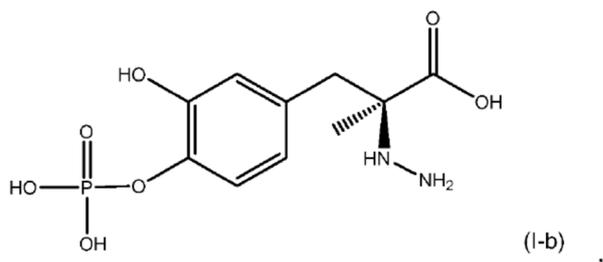
65 6. Composición farmacéutica, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que comprende además un portador farmacéuticamente aceptable.

7. Composición farmacéutica, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que el primer compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo tiene una solubilidad de al menos aproximadamente 200 mg/ml en solución acuosa a pH aproximadamente neutro y el segundo compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo tiene una solubilidad de al menos aproximadamente 400 mg/ml en solución acuosa a pH aproximadamente neutro.

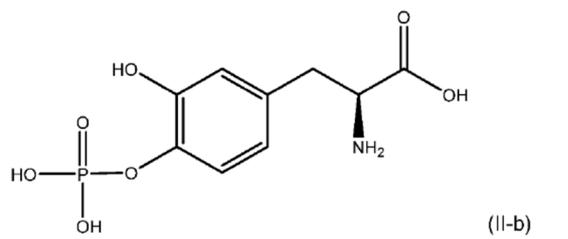
8. Composición farmacéutica, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que la composición comprende además agua y es adecuada para la infusión.

9. Composición farmacéutica, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en la que la composición es una composición acuosa adecuada para la administración subcutánea.

10. Composición farmacéutica que comprende un primer compuesto que corresponde en estructura a la Fórmula (I-b):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y un segundo compuesto que corresponde en estructura a la Fórmula (II-b):



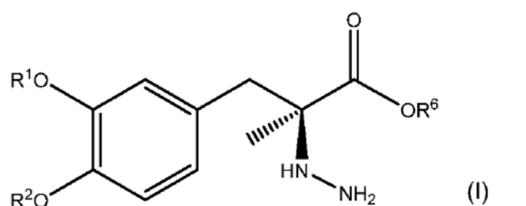
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que la composición es una composición acuosa adecuada para la administración subcutánea.

11. Composición farmacéutica, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para usar en un procedimiento de tratamiento de la enfermedad de Parkinson en un sujeto en necesidad del mismo y/o un procedimiento para proporcionar terapia de rescate en un sujeto que tiene la enfermedad de Parkinson, comprendiendo el procedimiento administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición farmacéutica.

12. Composición para usar, según la reivindicación 11, en la que el procedimiento comprende la administración sustancialmente continua del primer compuesto y el segundo compuesto durante un período de al menos aproximadamente 12 horas.

13. Composición para usar, según la reivindicación 11 o 12, comprendiendo el procedimiento además la administración de otro agente contra el Parkinson al sujeto.

14. Compuesto correspondiente en estructura a la Fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, $-P(O)(OH)_2$ y $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; R^5 es un alquilo C₁-C₄; R^6 es hidrógeno o un alquilo C₁-C₄; y siempre que al menos uno de R^1 y R^2 sea $-P(O)(OH)_2$ o $-R^5-O-P(O)(OH)_2$;

5

15. Compuesto o sal de la reivindicación 14, en el que el compuesto corresponde en estructura a la Fórmula (I-b):

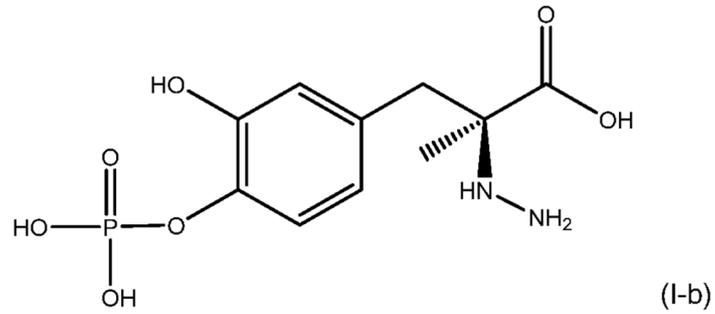


Figura 1: Solubilidad de L-Dopa 4'-monofosfato y carbidopa 4'-monofosfato

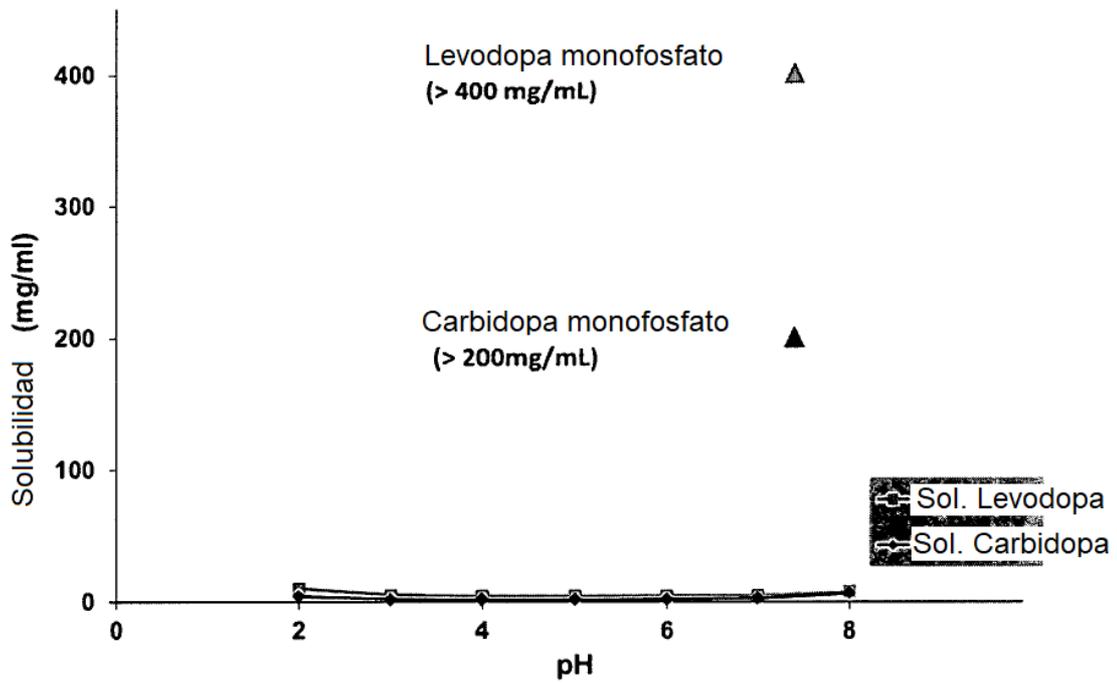


Figura 2: Liberación de hidrazina de una solución de L-Dopa 4'-monofosfato y carbidopa 4'-monofosfato (4:1) frente a pH

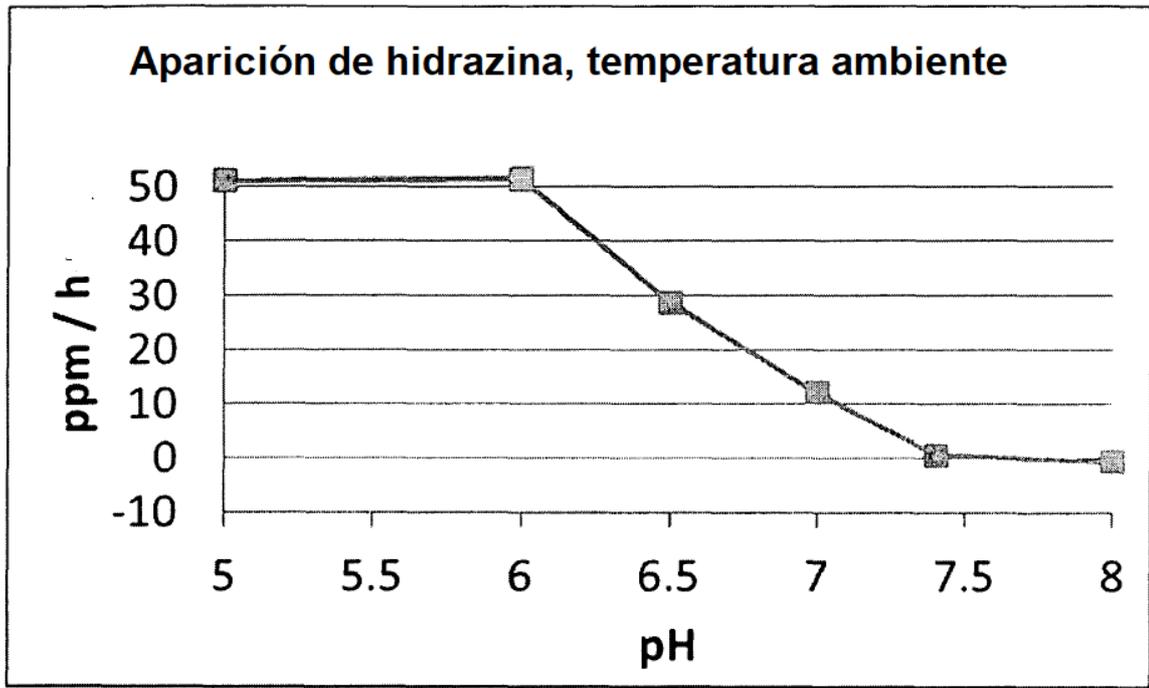


Figura 3: Comparación de la liberación de hidrazina entre Duopa(R) y una solución de L-dopa 4'-monofosfato y carbidopa 4'-monofosfato (4:1)

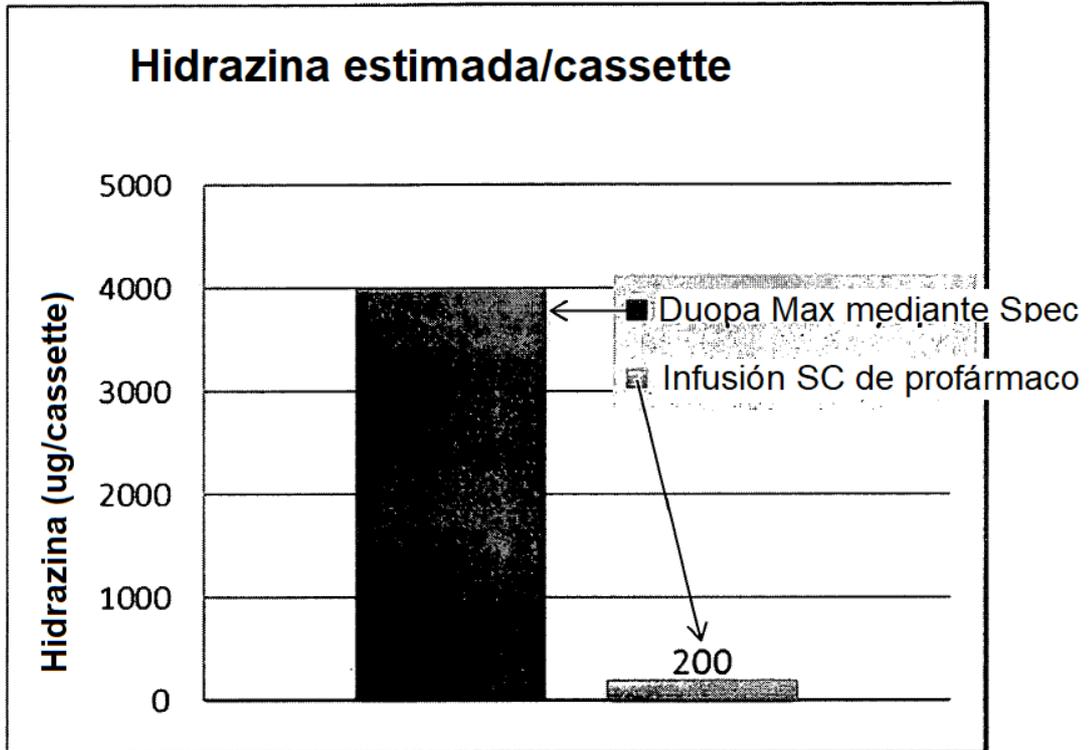


Figura 4: Perfil de tiempo-concentración en ratas (niveles de L-Dopa en sangre)

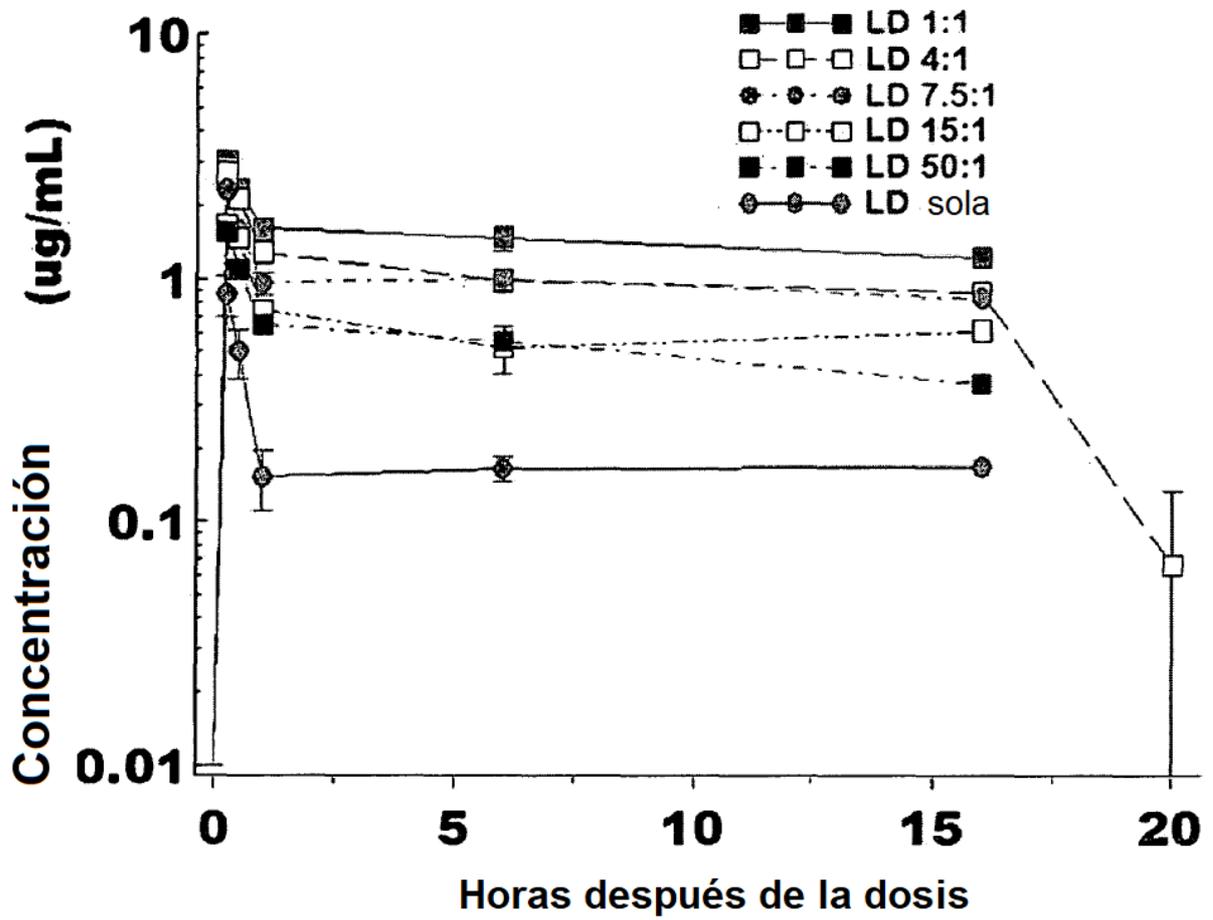


Figura 5: Perfil de tiempo-concentración en ratas (niveles de carbidopa en sangre)

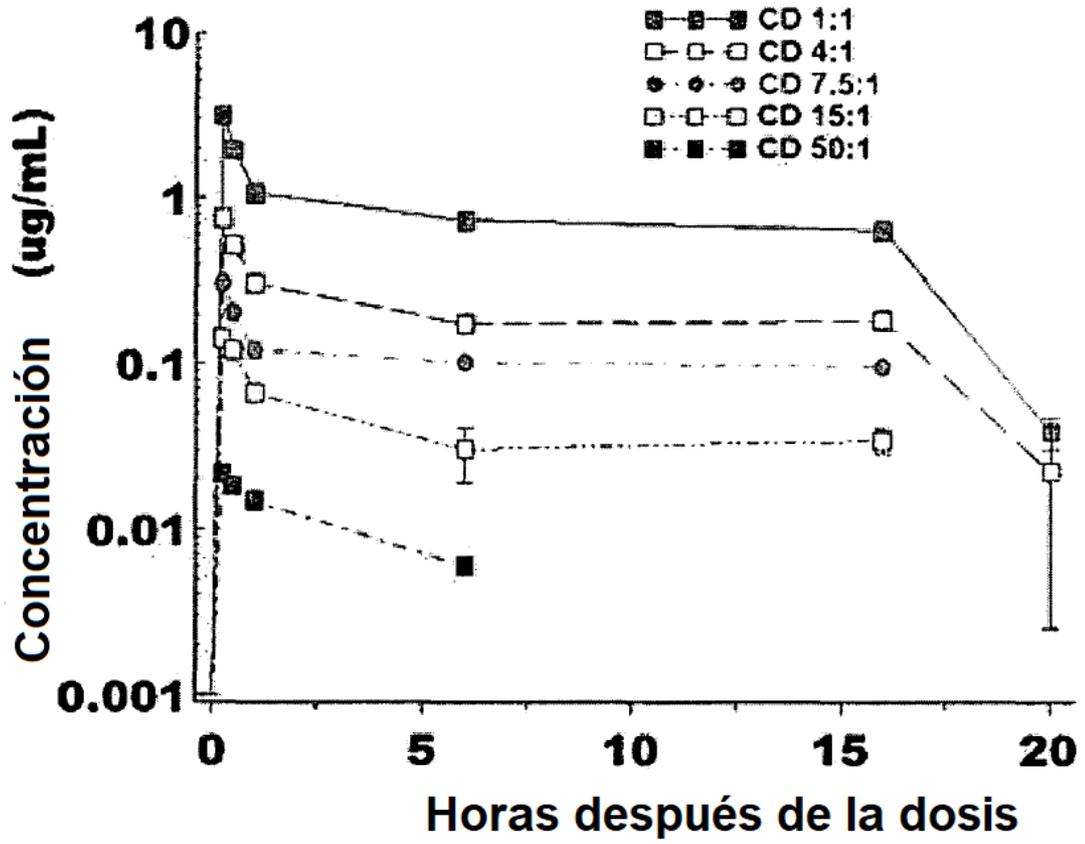


Figura 6: Niveles en sangre en estado estacionario de L-Dopa y carbidopa

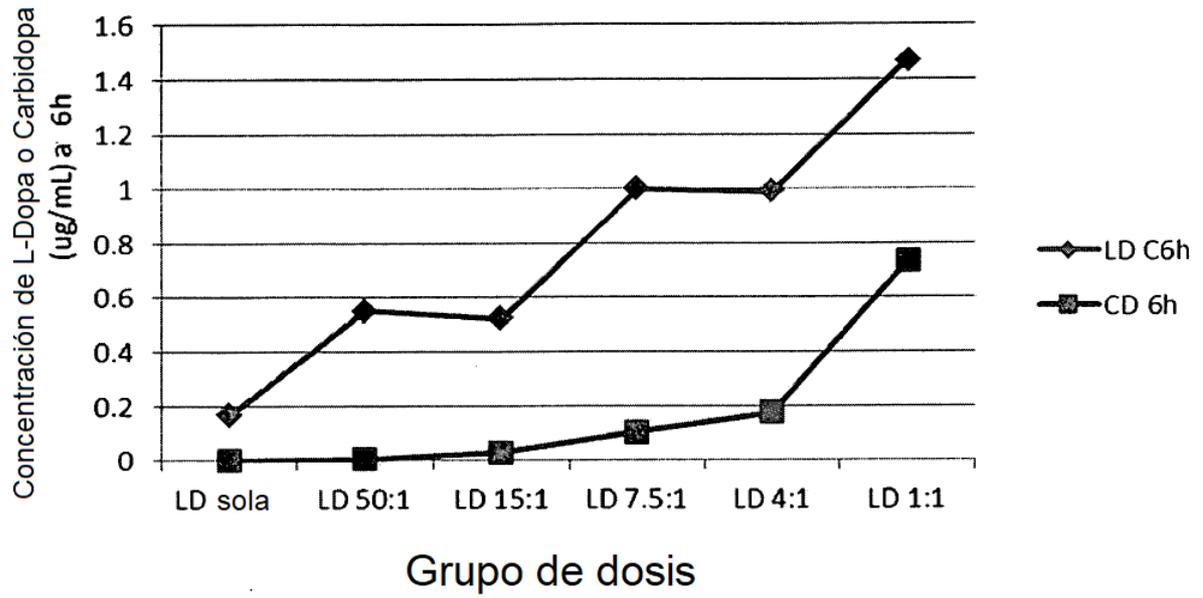


Figura 7: Perfil de tiempo-concentración en ratas (niveles en sangre de L-Dopa y L-³-dopa 4'-monofosfato)

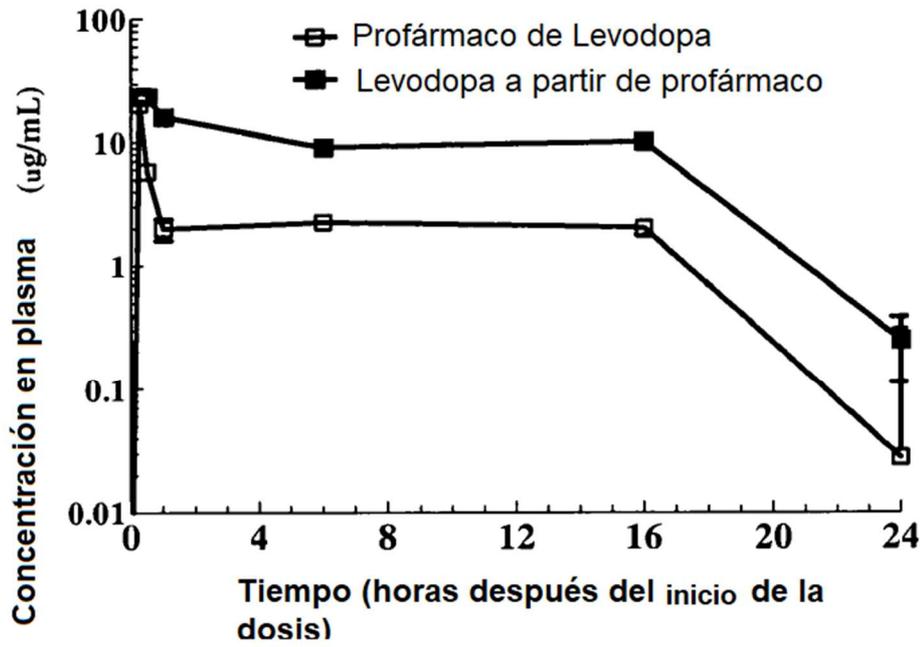


Figura 8: Perfil de tiempo-concentración en humanos con infusión intestinal de L-dopa con Duopa(R)

Perfil de Concentraciones en plasma (promedio +/- desviación estándar) frente a tiempo con infusión de 16 horas de Levodopa con DUOPA (levodopa, 1580 +/- 403 mg; carbidopa, 366 +/- 92 mg)

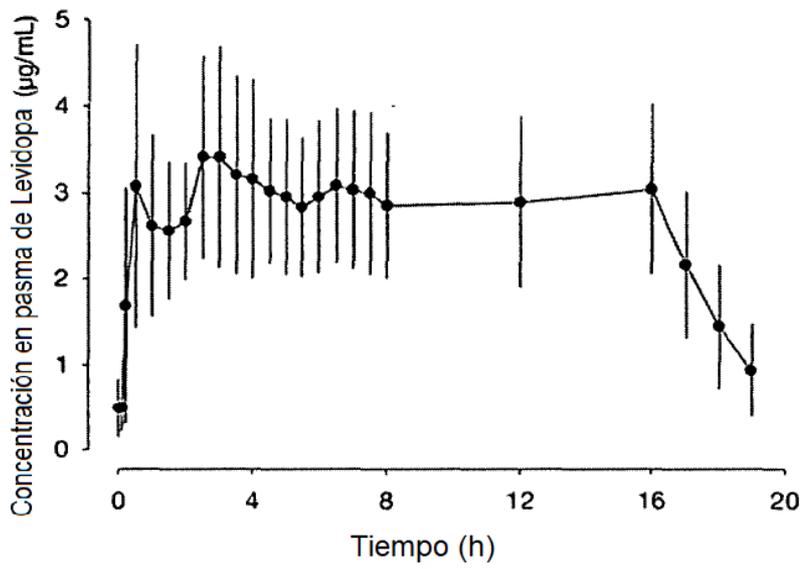


Figura 9: Perfil de tiempo-concentración en ratas (Niveles en sangre de carbidopa y carbidopa 4'-monofosfato)

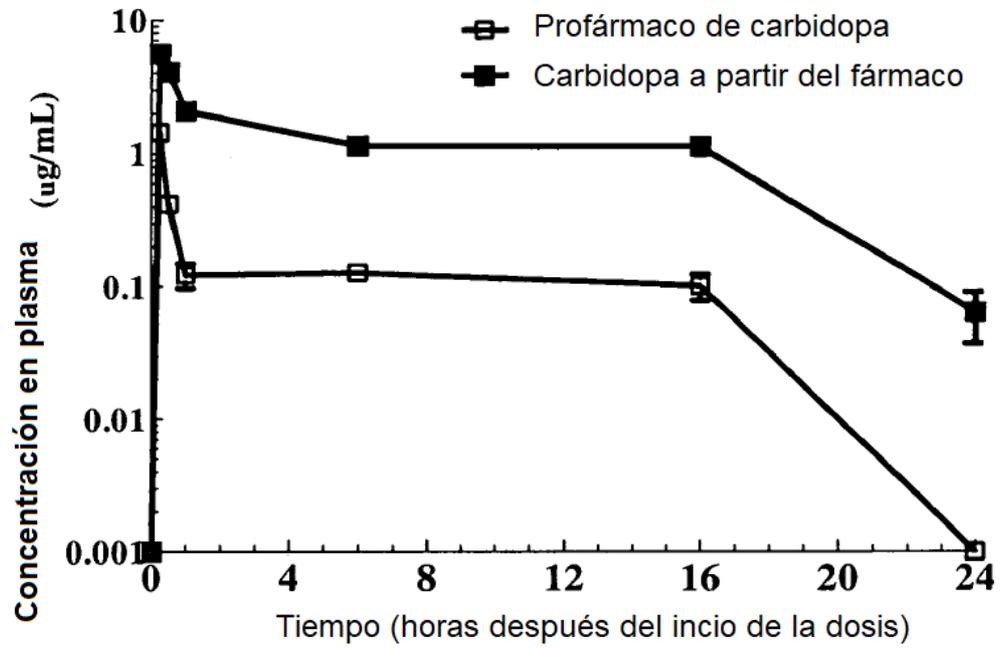


Figura 10: Perfil de tiempo-concentración en minicerdos (niveles en sangre de L-dopa)

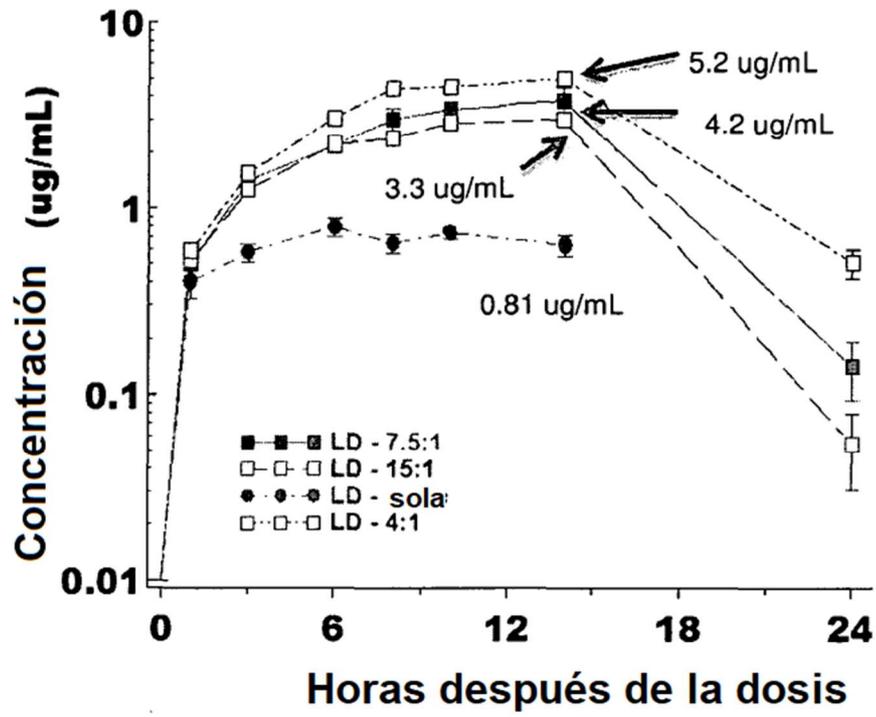


Figura 11: El perfil tiempo-concentración en minicerdos (Niveles en sangre de L-dopa y L-Dopa 4'-monofosfato)

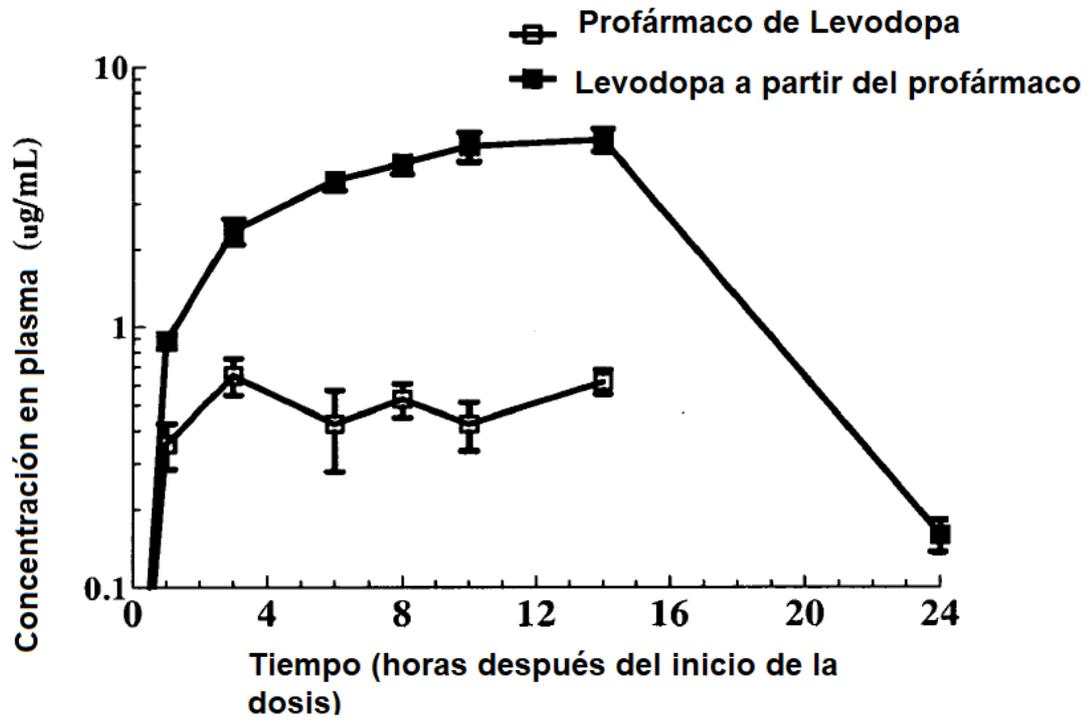


Figura 12: Perfil de tiempo-concentración en minicerdos (Niveles en sangre de carbidopa y carbidopa 4'-monofosfato)

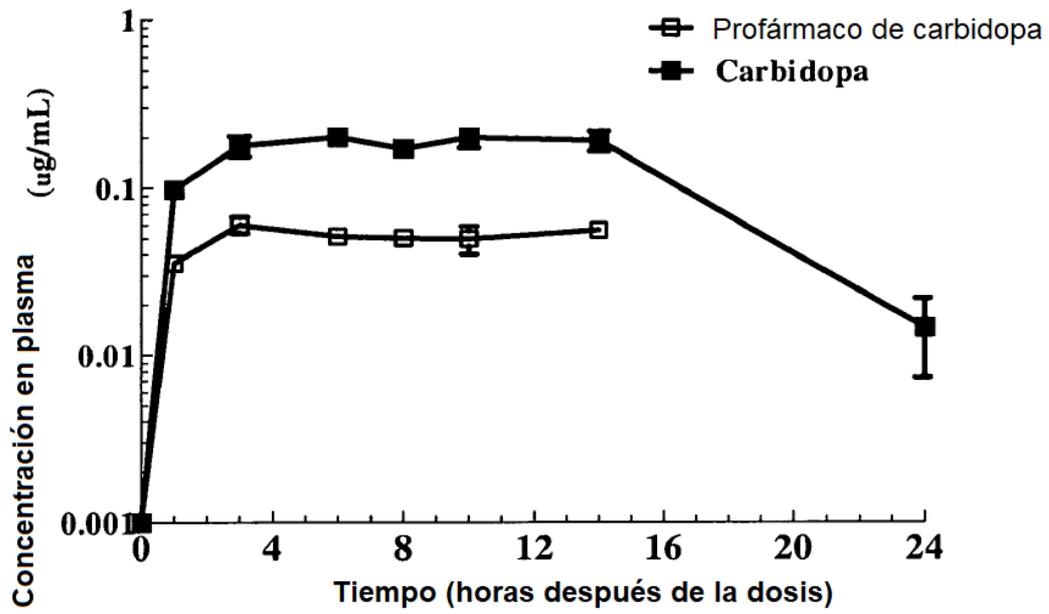


Figura 13: Patrón de difracción de rayos X de polvo de L-dopa 4'-monofosfato anhidro (i)

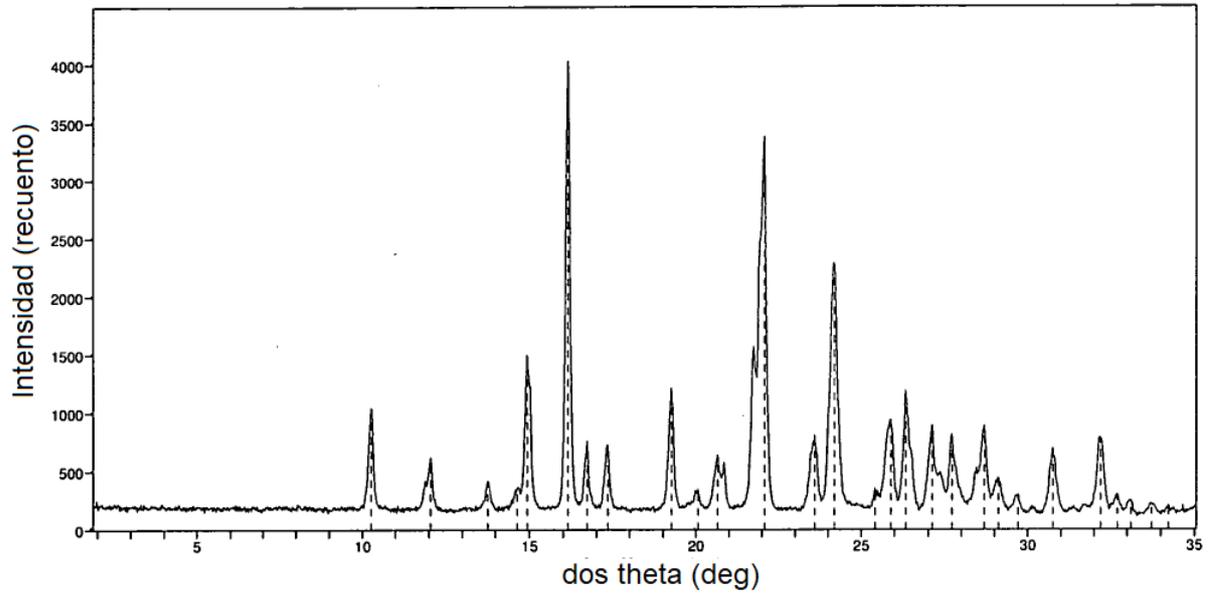


Figura 14: Patrón de difracción de rayos X de polvo de L-dopa 4'-monofosfato anhidro (ii)

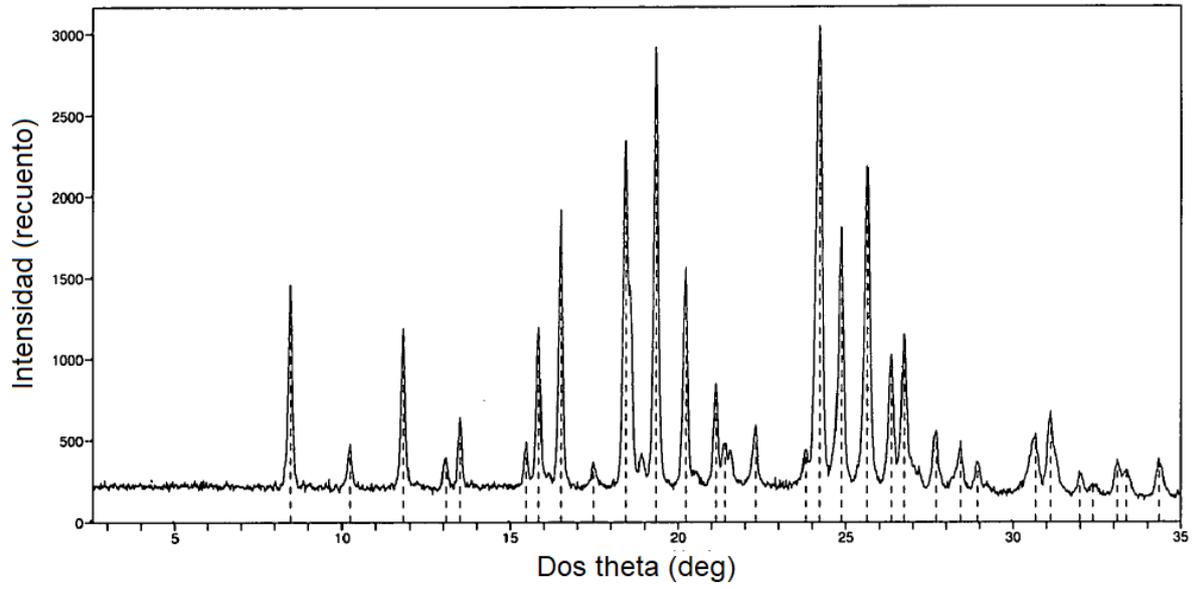


Figura 15: Patrón de difracción de rayos X de polvo de L-dopa 3'-monofosfato

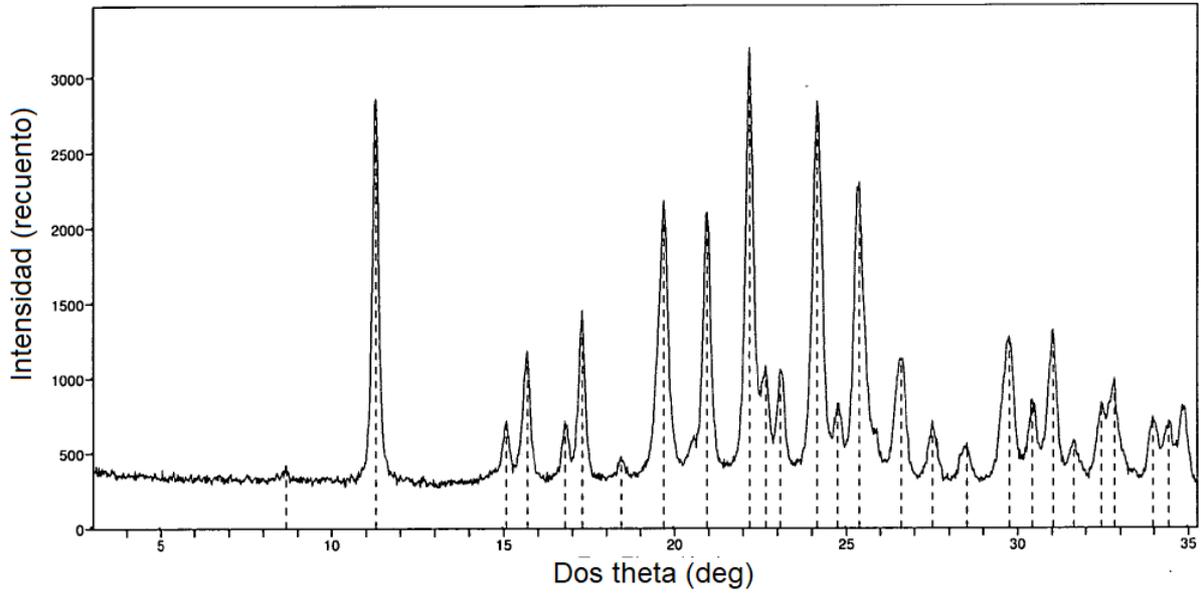


Figura 16: Patrón de difracción de rayos X de polvo de L-dopa 3',4'-difosfato trihidratado

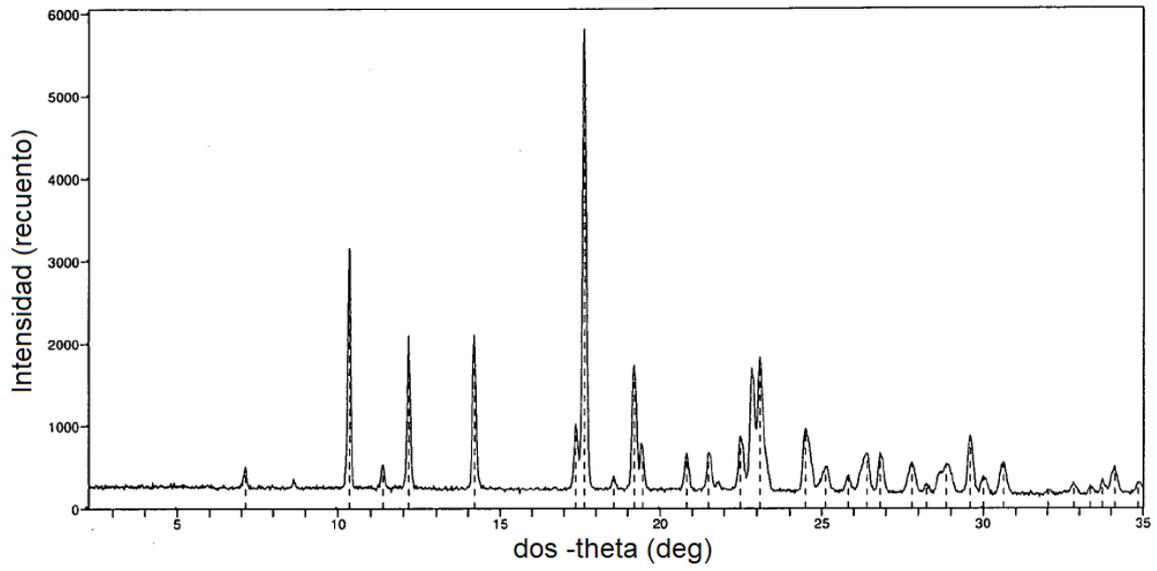


Figura 17: Patrón de difracción de rayos X de polvo de carbidopa 4'-monofosfato trihidratado

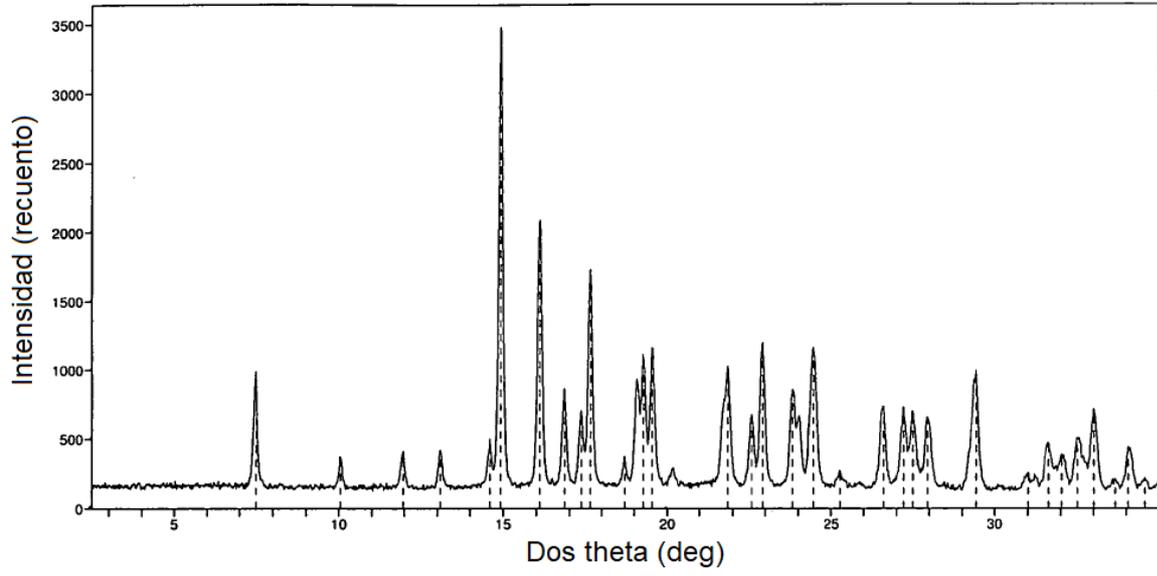


Figura 18: Patrón de difracción de rayos X de polvo de carbidopa 4'-monofosfato dihidratado

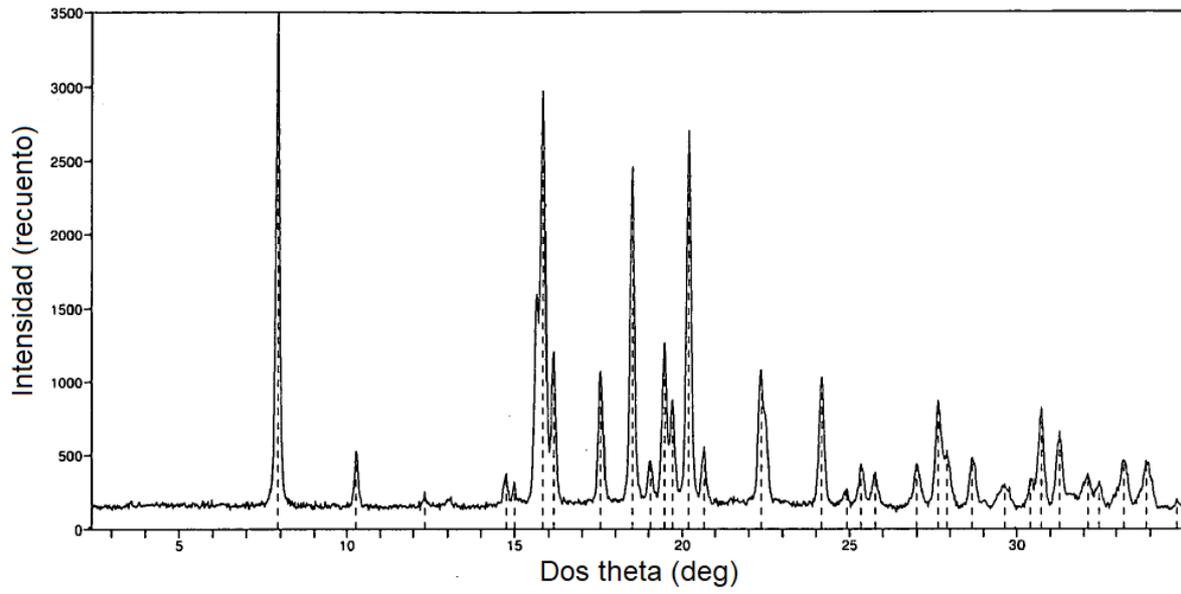


Figura 19: Patrón de difracción de rayos X de polvo de carbidopa 4'-monofosfato deshidratado

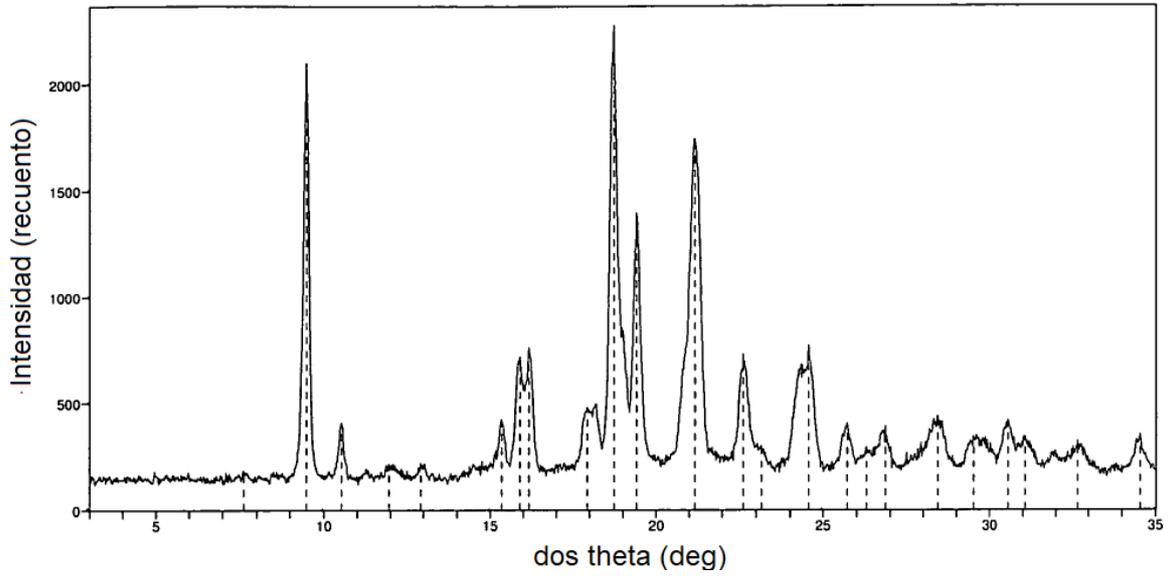


Figura 20: Patrón de difracción de rayos X de polvo de carbidopa 3'-monofosfato (i)

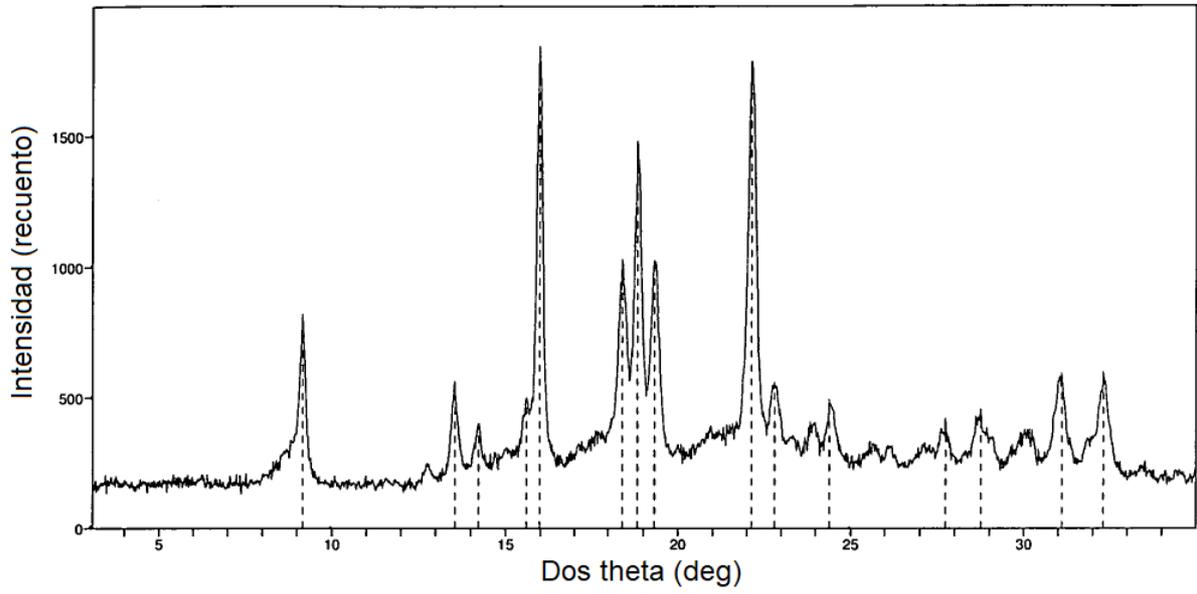


Figura 21: Patrón de difracción de rayos X de polvo de carbidopa 3'-monofosfato (ii)

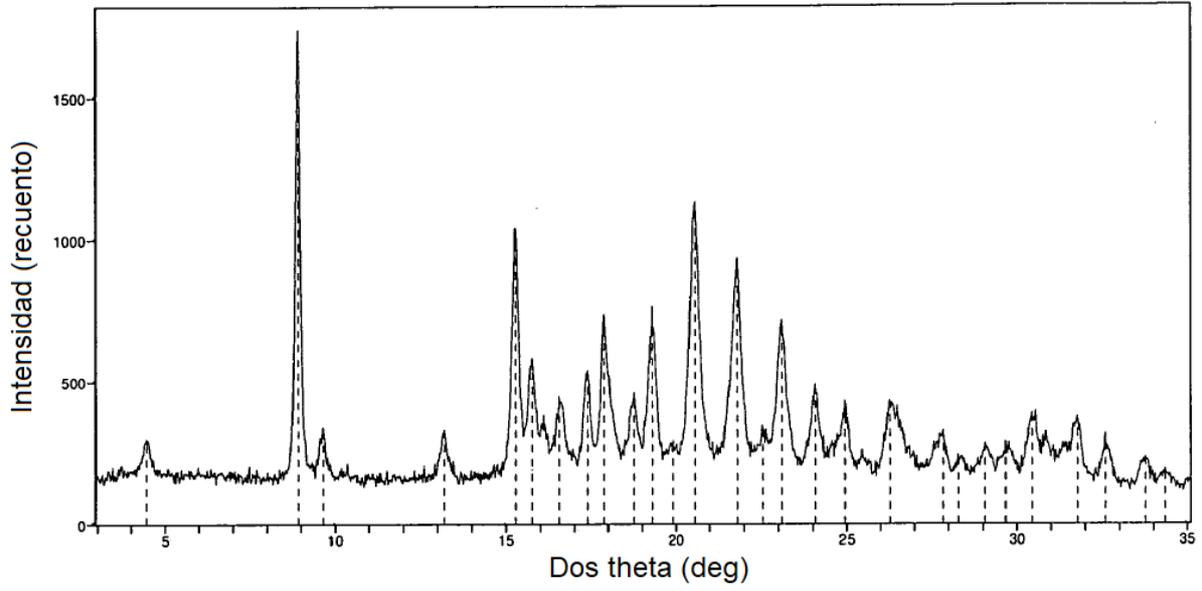


Figura 22: Patrón de difracción de rayos X de polvo de sal sódica de carbidopa 3',4'-difosfato

