

(12) PŘEKLAD EVROPSKÉHO PATENTOVÉHO SPISU

(10)
CZ/EP 3 209 302 T3

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLUVÉHO
VLASTNICTVÍ

- (96) Datum podání evropské přihlášky: **21.10.2015**
- (96) Číslo evropské přihlášky: **EP 15791424.3**
- (97) Datum zveřejnění evropské přihlášky: **28.04.2016**
- (97) Číslo evropského patentu: **EP 3209302**
- (97) Datum oznámení o udělení evropského patentu: **24.04.2019**
- (30) Právo přednosti:
21.10.2014 US 201462066771 P
- (86) PCT číslo: **PCT/US2015/056686**
- (87) PCT číslo zveřejnění: **WO 2016/065019**
- (47) Datum zveřejnění překladu evropského patentového spisu: **31.07.2019**
(Věstník č. 31/2019)

(51) Int. Cl.:

A 61 K 31/661 (2006.01)
A 61 K 31/6615 (2006.01)
A 61 P 25/16 (2006.01)

(73) Majitel patentu:
AbbVie Inc., North Chicago, IL 60064, US

(72) Původce:
CARDINAL-DAVID, Benoit, Chicago, Illinois 60640, US
CHAN, Vincent S., Evanston, Illinois 60202, US
DEMPAH, Kassibla E., Chicago, Illinois 60640, US
ENRIGHT, Brian P., Gurnee, Illinois 60031, US
HENRY, Rodger F., Wildwood, Illinois 60030, US
HO, Raimundo, Glenview, Illinois 60025, US
HUANG, Ye, Gurnee, Illinois 60031, US
HUTERS, Alexander D., Chicago, Illinois 60647, US
KLIX, Russell C., Buffalo Grove, Illinois 60089, US
KRABBE, Scott W., Lindenhurst, Illinois 60046, US
KYM, Philip R., Libertyville, Illinois 60048, US
LAO, Yanbin, Lake Bluff, Illinois 60044, US
LOU, Xiaochun, Long Grove, Illinois 60047, US
MACKEY, Sean E., Grayslake, Illinois 60030, US
MATULENKO, Mark A., Libertyville, Illinois 60048, US
MAYER, Peter T., Libertyville, Illinois 60048, US
MILLER, Christopher P., Lake Forest, Illinois 60045, US
STAMBULI, James, Buffalo Grove, Illinois 60089, US
VOIGHT, Eric A., Pleasant Prairie, Wisconsin 53158, US
WANG, Zhi, Libertyville, Illinois 60048, US
ZHANG, Geoff G., Vernon Hills, Illinois 60061, US
STELLA, Valentino J., Lawrence, Kansas 66044, US

(74) Zástupce:
FAJNOR IP s.r.o., Pobřežní 249/46, 186 00 Praha 8, Karlín

(54) Název vynálezu:

Proléčiva karbidopa a l-dopa a jejich použití pro léčení parkinsonovy choroby

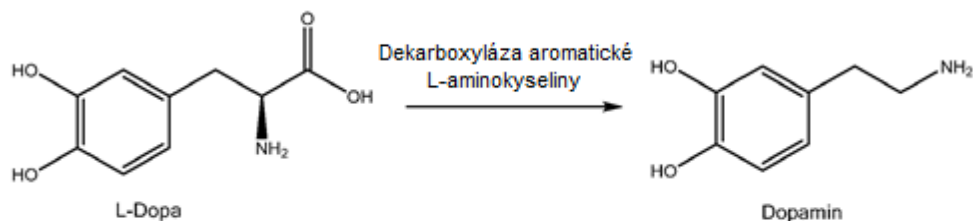
Popis

OBLAST VYNÁLEZU

[0001] Předkládaný vynález se týká (a) proléčiv karbidopa, (b) proléčiv L-dopa, (c) farmaceutických kombinací a kompozic obsahujících proléčivo karbidopa a/nebo proléčivo L-dopa a (d) způsobů léčení Parkinsonovy choroby a souvisejících stavů zahrnujících podávání proléčiva karbidopa a proléčiva L-dopa subjektu s Parkinsonovou chorobou.

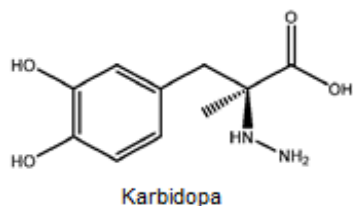
DOSAVADNÍ STAV TECHNIKY

[0002] Parkinsonova choroba je chronický a progresivní neurodegenerativní stav charakterizovaný sníženými hladinami neurotransmiteru dopaminu v mozku (tj. 3,4-dihydroxyfenethylaminu). Podávání L-dopa (tj. L-3,4-dihydroxyfenylalaninu) je v současné době nejúčinnějším způsobem léčby pacientů s Parkinsonovou chorobou. L-dopa, který na rozdíl od dopaminu může projít hematoencefalickou bariérou, je enzymaticky přeměněn v mozku na dopamin, což vede ke zvýšení hladiny dopaminu:



[0003] Některé mono- a di-fosforylované verze L-dopa jsou popsány v Pawelek et al., Cancer Research (1986) 46:493-497 pro jejich cytotoxické účinky proti buňkám melanomu. Kompozice obsahující např. L-dopa mono- nebo di-fosfáty jsou popsány v US 2012/0288446 A1 pro jejich potenciální použití v kostním cementu. Některé monofosforylované estery L-dopa pro orální podání jsou popsány v EP 0 393 781 A2. Maeda et al., Phosphorous Research Bulletin. (2011) 25:56-60 popisují některé mono-fosforylované verze L-dopa. US 3,132,171 popisuje některé di-fosforylované verze L-dopa pro orální podání užitečné jako antidepresiva.

[0004] Konverze L-dopa na dopamin je katalyzována dekarboxylázou aromatické L-aminokyseliny, všudypřítomným enzymem, který podporuje centrální i periferní metabolismus L-dopa na dopamin. Vzhledem k perifernímu metabolismu L-dopa je k dosažení terapeuticky účinných hladin dopaminu v mozku zapotřebí relativně velká dávka L-dopa. Podávání takových velkých dávek L-dopa vede ke zvýšeným hladinám periferního dopaminu, které mohou u některých pacientů způsobit nevolnost. K překonání těchto problémů se L-dopa obecně podává společně s periferním inhibitorem dekarboxylázy L-aminokyseliny, jako je karbidopa (tj. kyselina (2S)-3-(3,4-dihydroxyfenyl)-2-hydrazino-2-methylpropanová):



Současné podávání karbidopa s L-dopa inhibuje periferní metabolismus L-dopa na dopamin, což významně snižuje dávku L-dopa potřebnou pro terapeuticky účinnou odpověď a snižuje související vedlejší účinky.

[0005] I při současném podávání L-dopa a karbidopa je obtížné trvale udržovat požadované hladiny dopaminu v mozku v důsledku relativně krátkého poločasu L-dopa v plazmě. Navíc se tolerance mnoha pacientů na variabilitu hladin dopaminu v mozku s postupujícím onemocněním snižuje. Jedním z přístupů, který byl účinný při snižování variability hladin dopaminu, je kontinuální intestinální podávání nastavitelné dávky gelu L-dopa/karbidopa, který je známý svým obchodním názvem DuoDopa® v Evropě a Duopa® ve Spojených státech. DuoDopa®/Duopa® je suspenze monohydrátu L-dopa/karbidopa (poměr monohydrátu L-dopa ke karbidopa 4:1) ve vodném gelu (sodná sůl karboxymethylcelulózy) s viskozitou, která umožňuje homogenní distribuci částic mikronizovaných látek. Gel se přivádí do proximálního tenkého střeva jejunální sondou vloženou přes perkutánní endoskopický gastrostomický port. Přípravek DuoDopa®/Duopa® je balen do medikačních zásobníkových rezervoárů a kontinuálně podáván pomocí softwarově řízené ambulantní infuzní pumpy. I když jsou L-dopa a karbidopa podávány současně k léčbě Parkinsonovy choroby již několik desetiletí, farmakokineticky konzistentní systém podávání, který nevyžaduje intestinální inzerci, není komerčně dostupný.

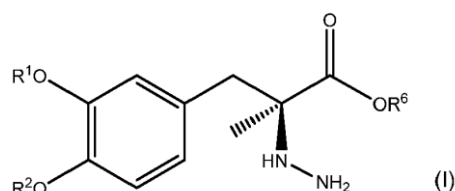
[0006] Hlavním problémem ve vývoji méně invazivních nebo jinak zlepšených způsobů podávání L-dopa a karbidopa byla rozpustnost těchto sloučenin. Každá z nich má nízkou rozpustnost ve vodě při pH potřebném pro infuzi. Žádoucí jsou stabilní, vysoce koncentrované a/nebo méně viskózní formulace obsahující L-dopa a/nebo karbidopa (nebo sloučeniny schopné *in vivo* biokonverze na L-dopa a/nebo karbidopa). Takové formulace mohou poskytnout výhody oproti existující intestinální infuzní terapii zahrnující: (a) snížení objemu a zlepšení čerpatelnosti formulace, která má být dodána pacientovi, což také umožňuje snížení velikosti a hmotnosti dávkovacího zařízení; (b) prodloužení trvanlivosti formulace snížením degradace a zlepšení stability formulace; a/nebo (c) poskytnutí zvýšené flexibility při zvládnutí léčby pro pacienta snížením nebo odstraněním požadavků na skladování v chladničce (např. delší doba pro manipulaci s formulací mimo skladování v chladničce). Takové stabilní, vysoce koncentrované a/nebo méně viskózní formulace mohou být také použity v méně invazivních způsobech podávání (např. subkutánní infuze).

[0007] Existuje tedy trvalá potřeba zlepšených kompozic a způsobů, které mohou poskytovat kontinuální a konzistentní hladiny dopaminu v mozku pro účinnou léčbu pohybových poruch, jako je Parkinsonova choroba. Předkládaný vynález poskytuje takové zlepšené kompozice a způsoby.

PODSTATA VYNÁLEZU

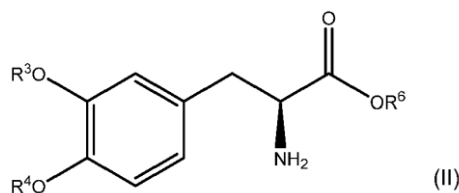
[0008] Předkládaný vynález poskytuje farmaceutické kompozice a jejich použití při léčbě Parkinsonovy choroby, jakož i sloučeniny, jak je uvedeno v připojených nárocích.

[0009] V jednom aspektu se předkládaný vynález týká sloučeniny odpovídající struktuře vzorce (I):



nebo její farmaceuticky přijatelné soli, kde R^1 a R^2 jsou nezávisle zvoleny ze skupiny, kterou tvoří vodík, $-P(O)(OH)_2$ a $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; R^5 je C_1 - C_4 -alkyl; R^6 je vodík nebo C_1 - C_4 -alkyl; a za předpokladu, že alespoň jedno z R^1 a R^2 je $P(O)(OH)_2$ nebo $-R^5-O-P(O)(O)_2$.

[0010] V dalším aspektu se předkládaný vynález týká sloučeniny odpovídající struktuře vzorce (II):



nebo její farmaceuticky přijatelné soli, kde R^3 a R^4 jsou nezávisle zvoleny ze skupiny, kterou tvoří vodík, $-P(O)(OH)_2$ a $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; R^5 je C_1 - C_4 -alkyl; R^6 je vodík nebo C_1 - C_4 -alkyl; a za předpokladu, že alespoň jedno z R^3 a R^4 je $P(O)(OH)_2$ nebo $-R^5-O-P(O)(OH)_2$.

[0011] V dalším aspektu se předkládaný vynález týká farmaceutické kombinace obsahující první sloučeninu odpovídající struktuře vzorce (I) nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl a druhou sloučeninu odpovídající struktuře vzorce (II) nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl.

[0012] V dalším aspektu se předkládaný vynález týká farmaceutické kompozice obsahující první sloučeninu odpovídající struktuře vzorce (I) nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl a farmaceuticky přijatelný nosič. V určitých aspektech může farmaceutická kompozice dále obsahovat druhou sloučeninu odpovídající struktuře vzorce (II) nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl.

[0013] V dalším aspektu se předkládaný vynález týká způsobu léčení Parkinsonovy choroby nebo souvisejícího stavu u pacienta, který zahrnuje podávání pacientovi terapeuticky účinného množství farmaceutické kombinace obsahující první sloučeninu odpovídající struktuře vzorce (I) nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl a druhou sloučeninu odpovídající struktuře vzorce (II) nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl. V některých aspektech způsob zahrnuje podávání první sloučeniny odpovídající struktuře vzorce (I) nebo její farmaceuticky přijatelné soli a druhé sloučeniny odpovídající struktuře vzorce (II) v jediné farmaceutické kompozici nebo v oddělených farmaceutických kompozicích.

[0014] Další výhody předkládaného vynálezu budou odborníkům v oboru zřejmé po přečtení této patentové přihlášky. Následující odstavce jsou zamýšleny jako ilustrativní a neměly by být považovány za omezující rozsah vynálezu.

STRUČNÝ POPIS OBRÁZKŮ

[0015]

Obrázek 1 je graf rozpustnosti L-dopa 4'-monofosfátu a karbidopa 4'-monofosfátu při pH 7,4 a rozpustnosti L-dopa a karbidopa.

Obrázek 2 je graf uvolňování hydrazinu z roztoku L-dopa 4'-monofosfátu a karbidopa 4'-fosfátu v poměru 4:1 při různých hodnotách pH.

Obrázek 3 je graf porovnávající uvolňování hydrazinu mezi Duopa® a roztokem L-dopa 4'-monofosfátu a karbidopa 4'-monofosfátu v poměru 4:1.

Obrázek 4 je časový profil koncentrací hladin L-dopa v krvi u potkanů po podání kombinace L-dopa 3',4'-difosfátu a karbidopa 3',4'-difosfátu v různých dávkových poměrech.

Obrázek 5 je časový profil koncentrací hladin karbidopa v krvi u potkanů po podání kombinace L-dopa 3',4'-difosfátu a karbidopa 3',4'-difosfátu v různých dávkových poměrech.

Obrázek 6 je graf ustálených krevních hladin L-dopa a karbidopa u potkanů po podání kombinace L-dopa 3',4'-difosfátu a karbidopa 3',4'-difosfátu v různých dávkových poměrech.

Obrázek 7 je časový profil koncentrací hladin L-dopa v krvi a hladin L-dopa 4'-monofosfátu v krvi u potkanů po podání kombinace L-dopa 4'-monofosfátu a karbidopa 4'-monofosfátu v poměru 4:1.

Obrázek 8 je časový profil koncentrací hladin L-dopa v krvi u lidí po podání Duopa®. Obrázek 9 je časový profil koncentrací hladin karbidopa v krvi a hladin karbidopa 4'-monofosfátu v krvi u potkanů po podání kombinace L-dopa 4'-monofosfátu a karbidopa 4'-monofosfátu v poměru 4:1.

Obrázek 10 je časový profil koncentrací hladin L-dopa v krvi u miniprasat po podání kombinace L-dopa 3',4'-difosfátu a karbidopa 3',4'-difosfátu v různých dávkových poměrech.

Obrázek 11 je časový profil koncentrací hladin L-dopa v krvi a hladin L-dopa 4'-monofosfátu v krvi u mini-prasat po podání kombinace L-dopa 4'-monofosfátu a karbidopa 4'-monofosfátu v poměru 15:1.

Obrázek 12 je časový profil koncentrací hladin karbidopa v krvi a hladin karbidopa 4'-monofosfátu v krvi u miniprasat po podání kombinace L-dopa 4'-monofosfátu a karbidopa 4'-monofosfátu v poměru 15:1.

Obrázek 13 je práškový rentgenový difraktogram anhydrátu L-dopa 4'-monofosfátu (i).

Obrázek 14 je práškový rentgenový difraktogram anhydrátu L-dopa 4'-monofosfátu (ii).

Obrázek 15 je práškový rentgenový difraktogram L-dopa 3'-monofosfátu.

Obrázek 16 je práškový rentgenový difraktogram trihydrátu L-dopa 3',4'-difosfátu.

Obrázek 17 je práškový rentgenový difraktogram trihydrátu karbidopa 4'-monofosfátu.

Obrázek 18 je práškový rentgenový difraktogram dihydrátu karbidopa 4'-monofosfátu.

Obrázek 19 je práškový rentgenový difraktogram dehydrátu karbidopa 4'-monofosfátu.

Obrázek 20 je práškový rentgenový difraktogram karbidopa 3'-monofosfátu (i).

Obrázek 21 je práškový rentgenový difraktogram karbidopa 3'-monofosfátu (ii).

Obrázek 22 je práškový rentgenový difraktogram sodné soli karbidopa 3',4'-difosfátu.

PODROBNÝ POPIS VYNÁLEZU

[0016] Tento písemný popis používá příklady k charakterizaci tohoto vynálezu, včetně jeho nejlepšího provedení, a také k tomu, aby umožnil každému odborníkovi v oboru, aby tento vynález uplatnil v praxi, včetně výroby a použití kteréhokoliv z uvedených proléčiv karbidopa fosfátů nebo farmaceutických kompozic a uskutečnění kteréhokoliv z uvedených způsobů nebo postupů.

I. Definice

[0017] Názvy sekcí, jak jsou použity v této sekci a v celém popisu vynálezu, nejsou zamýšleny jako omezující.

[0018] Tam, kde je uváděn číselný rozsah, je každé číslo patřící do tohoto rozsahu jasně bráno v úvahu se stejným stupněm přesnosti. Například pro rozmezí 6 až 9 jsou čísla 7 a 8 brána v úvahu stejně jako 6 a 9 a pro rozmezí 6,0 až 7,0 jsou jasně brána v úvahu čísla 6,0, 6,1, 6,2, 6,3, 6,4, 6,5, 6,6, 6,7, 6,8, 6,9 a 7,0. Stejným způsobem všechny citované poměry také zahrnují všechny dílčí poměry spadající do širšího poměru.

[0019] Jednotné formy jednotného čísla zahrnují i množná čísla, pokud kontext jasně nestanoví jinak.

[0020] Termín "a/nebo", jak je používán ve větě, jako je "A a/nebo B", zde zahrnuje "A a B", "A nebo B", "A" a "B".

[0021] Termín "přibližně" se obecně vztahuje k rozsahu čísel, které by odborník v oboru považoval za ekvivalentní k uvedené hodnotě (tj. mající stejnou funkci nebo výsledek). V mnoha případech může termín "přibližně" zahrnovat čísla, která jsou zaokrouhlena na nejbližší významnou číslici.

[0022] Pokud kontext nevyžaduje jinak, termíny "obsahují", "obsahuje" a "obsahující" jsou používány na základě jasného pochopení, že mají být interpretovány spíše inkluzivně než výlučně, a že přihlašovatel má v úmyslu takto interpretovat každé z těchto slov v tomto patentu, včetně nároků níže.

[0023] Termíny "zlepšovat" a "zlepšující" mají svůj jasný a běžný význam pro odborníky v oboru farmaceutických nebo lékařských věd a konkrétně zahrnují zmírnění účinků Parkinsonovy choroby nebo snížení nebo potlačení vedlejších účinků Parkinsonovy choroby.

[0024] Termín "pacient" zahrnuje savce a lidi, zejména lidi.

[0025] Termín "farmaceuticky přijatelný nosič" nebo "farmaceuticky přijatelný excipient" označuje jakákoliv a všechna rozpouštědla, disperzní média, konzervační činidla, antioxidanty, povlaky, izotonická činidla a činidla zpomalující absorpci a podobně, která jsou kompatibilní s farmaceutickým podáváním.

[0026] Termín "farmaceuticky přijatelná sůl" označuje sůl sloučeniny, která je farmaceuticky přijatelná a která má požadovanou farmakologickou aktivitu mateřské sloučeniny. Tyto soli zahrnují: (1) adiční soli s kyselinou, vytvořené s anorganickými kyselinami, jako je kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina sírová, kyselina dusičná, kyselina fosforečná a podobně; nebo vytvořené s organickými kyselinami, jako je kyselina octová, kyselina propionová, kyselina hexanová, kyselina cyklopentanpropionová, kyselina glykolová, kyselina pyrohroznová, kyselina mléčná, kyselina malonová, kyselina jantarová, kyselina jablečná, kyselina maleinová, kyselina fumarová, kyselina vinná, kyselina citrónová, kyselina benzoová, kyselina 3-(4-hydroxybenzoyl)benzoová, kyselina skořicová, kyselina mandlová, kyselina methansulfonová, kyselina ethansulfonová, kyselina 1,2-ethandisulfonová, kyselina 2-hydroxyethansulfonová, kyselina benzensulfonová, kyselina 4-chlorbensensulfonová, kyselina 2-naftalensulfonová, kyselina 4-toluensulfonová, kyselina kafrsulfonová, kyselina 4-methyl-bicyklo[2.2.2]-okt-2-en-1-karboxylová, kyselina glukuheptonová, kyselina 3-fenylpropionová, kyselina trimethyloctová, kyselina terciární butyloctová, kyselina laurylsulfová, kyselina glukonová, kyselina glutamová, kyselina hydroxynaftoová, kyselina salicylová, kyselina stearová, kyselina mukonová a podobně; a (2) soli vzniklé tak, že je kyselý proton přítomný v mateřské sloučenině buď nahrazen kovovým iontem, např. iontem alkalického kovu, iontem alkalické zeminy nebo iontem hliníku; nebo koordinuje s organickou bází, jako je ethanolamin, diethanolamin, triethanolamin, N-methylglukamin, dicyklohexylamin a podobně.

[0027] Termíny "redukovat" a "redukující" mají své jasné a běžné významy pro odborníky v oboru farmaceutických nebo lékařských věd a konkrétně zahrnují zmenšení nebo snížení počtu výskytů, trvání nebo intenzity vedlejšího účinku Parkinsonovy choroby, jako jsou dyskineze nebo halucinace.

[0028] Termín "terapeuticky účinné množství" znamená množství sloučeniny, které je při podávání pacientovi trpícímu Parkinsonovou chorobou nebo náchylnému k Parkinsonově chorobě nebo souvisejícímu stavu, dostatečné, buď samotné nebo v kombinaci s dalšími terapiemi, pro léčbu Parkinsonovy choroby nebo souvisejícího stavu. "Terapeuticky účinné množství" se bude měnit například v závislosti na sloučenině, léčeném stavu a jeho závažnosti a věku a hmotnosti pacienta, který má být léčen.

[0029] Termíny "léčit" a "léčení" mají svůj jasný a běžný význam pro odborníka v oboru farmaceutických nebo lékařských věd a konkrétně zahrnují zlepšení kvality života nebo redukci symptomů nebo vedlejších účinků Parkinsonovy choroby.

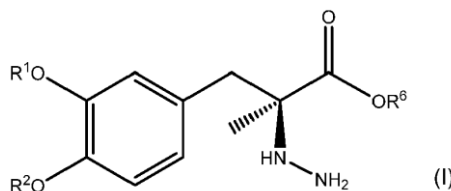
II. Proléčiva karbidopa a L-dopa

[0030] Jak bylo uvedeno výše, přirozeně nízká rozpustnost L-dopa a karbidopa ve vodě při fyziologicky přijatelném pH pro infuzi představuje významné technické problémy ve vývoji zlepšených farmaceutických kompozic a způsobů léčby. Tyto problémy zahrnují například obtíže při dosažení vhodného dávkovacího objemu a stability formulace v rámci požadovaných limitů pH. Tyto problémy jsou dále komplikovány požadavkem, aby farmaceutické kompozice a způsoby léčby poskytovaly farmakokineticky vhodnou a farmakokineticky konzistentní kontrolu hladin dopaminu v mozku pacienta.

[0031] Dosavadní postupy přípravy proléčiv selhaly z mnoha důvodů v důsledku těchto technických problémů (včetně nedostatečné chemické stability, nedostatečné rozpustnosti, *in vivo* problémů s biokonverzí a podobně) a žádné proléčiva L-dopa ani proléčiva karbidopa pro infuzi nebyla úspěšně komercializována. Tato proléčiva, farmaceutické kombinace a kompozice a způsoby léčení podle předkládaného vynálezu však tyto problémy překonaly. Mohou být použity k léčbě pacientů trpících Parkinsonovou chorobou a souvisejícími stavy a nemusí vždy vyžadovat invazivní operaci. V různých provedeních předkládaného vynálezu kompozice obsahují proléčiva L-dopa a karbidopa, která konvertují na L-dopa a karbidopa *in vivo*, což umožňuje podávání pomocí způsobů kontinuálního podávání, včetně intragastrického, intramuskulárního, intravenózního a subkutánního podávání. Tato nová proléčiva, kombinace, kompozice a způsoby podle předkládaného vynálezu představují pokrok v léčbě Parkinsonovy choroby a dalších souvisejících stavů.

A. Proléčiva karbidopa

[0032] V jednom provedení se tedy předkládaný vynález týká sloučeniny odpovídající struktuře vzorce (I):

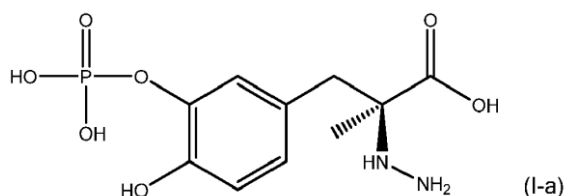


nebo její farmaceuticky přijatelné soli, kde R^1 a R^2 jsou nezávisle zvoleny ze skupiny, kterou tvoří vodík, $-P(O)(OH)_2$ a $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; R^5 je C_1 - C_4 -alkyl; R^6 je vodík nebo C_1 - C_4 -alkyl; a za předpokladu, že alespoň jedno z R^1 a R^2 je $-P(O)(OH)_2$ nebo $-R^5-O-P(O)(OH)_2$. V jednom aspektu sloučenina odpovídá struktuře vzorce (I). V dalším aspektu je sloučenina farmaceuticky přijatelná sůl sloučeniny odpovídající struktuře vzorce (I).

[0033] V dalším provedení se předkládaný vynález týká sloučeniny odpovídající struktuře vzorce (I) nebo její farmaceuticky přijatelné soli, kde R^1 a R^2 jsou nezávisle zvoleny ze skupiny, kterou tvoří vodík a $-P(O)(OH)_2$; R^6 je vodík nebo C_1 - C_4 -alkyl; a za předpokladu, že

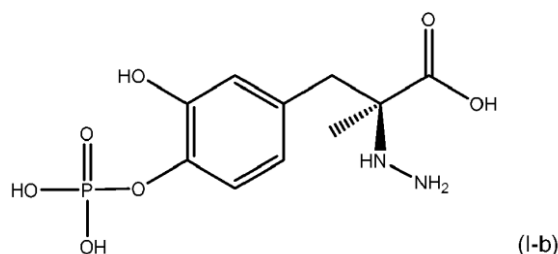
alespoň jedno z R^1 a R^2 je $-P(O)(OH)_2$. V jednom aspektu sloučenina odpovídá struktuře vzorce (I). V dalším aspektu je sloučenina farmaceuticky přijatelná sůl sloučeniny odpovídající struktuře vzorce (I).

[0034] V dalším provedení se předkládáný vynález týká sloučeniny odpovídající struktuře vzorce (I-a):



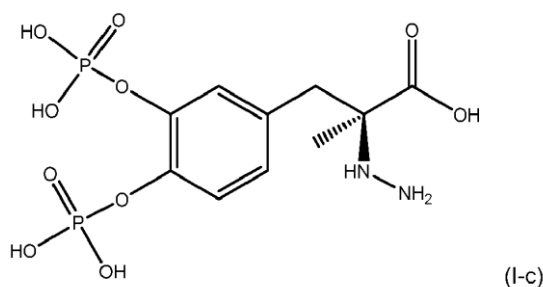
nebo její farmaceuticky přijatelné soli. V jednom aspektu sloučenina odpovídá struktuře vzorce (I-a). V dalším aspektu je sloučenina farmaceuticky přijatelná sůl sloučeniny odpovídající struktuře vzorce (I-a).

[0035] V dalším provedení se předkládáný vynález týká sloučeniny odpovídající struktuře vzorce (I-b):



nebo její farmaceuticky přijatelné soli. V jednom aspektu sloučenina odpovídá struktuře vzorce (I-b). V dalším aspektu je sloučenina farmaceuticky přijatelná sůl sloučeniny odpovídající struktuře vzorce (I-b).

[0036] V dalším provedení se předkládáný vynález týká sloučeniny odpovídající struktuře vzorce (I-c):



nebo její farmaceuticky přijatelné soli. V jednom aspektu sloučenina odpovídá struktuře vzorce (I-c). V dalším aspektu je sloučenina farmaceuticky přijatelná sůl sloučeniny odpovídající struktuře vzorce (I-c).

[0037] V dalším provedení se předkládáný vynález týká sloučeniny odpovídající struktuře vzorce (I) nebo její farmaceuticky přijatelné soli, kde R^1 a R^2 jsou nezávisle zvoleny ze skupiny, kterou tvoří vodík a $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; kde R^5 je C_1 - C_4 -alkyl; R^6 je vodík nebo C_1 - C_4 -alkyl; a za předpokladu, že alespoň jedno z R^1 a R^2 je $-R^5-O-P(O)(OH)_2$.

[0038] V dalším provedení se předkládáný vynález týká sloučeniny odpovídající struktuře vzorce (I) nebo její farmaceuticky přijatelné soli, kde R^1 a R^2 jsou nezávisle zvoleny ze skupiny, kterou tvoří vodík a $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; kde R^5 je methyl; R^6 je vodík nebo C_1 - C_4 -alkyl; a za předpokladu, že alespoň jedno z R^1 a R^2 je $-R^5-O-P(O)(OH)_2$.

[0039] V dalším provedení se předkládaný vynález týká sloučeniny odpovídající struktuře vzorce (I) nebo její farmaceuticky přijatelné soli, kde R^1 a R^2 jsou nezávisle zvoleny ze skupiny, kterou tvoří vodík a $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; kde R^5 je ethyl; R^6 je vodík nebo C_1-C_4 -alkyl; a za předpokladu, že alespoň jedno z R^1 a R^2 je $-R^5-OP(O)(OH)_2$.

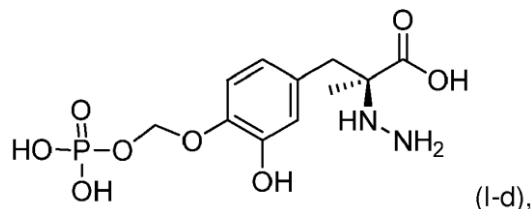
[0040] V dalším provedení se předkládaný vynález týká sloučeniny odpovídající struktuře vzorce (I) nebo její farmaceuticky přijatelné soli, kde R^1 a R^2 jsou nezávisle zvoleny ze skupiny, kterou tvoří vodík a $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; kde R^5 je propyl; R^6 je vodík nebo C_1-C_4 -alkyl; a za předpokladu, že alespoň jedno z R^1 a R^2 je $-R^5-O-P(O)(OH)_2$.

[0041] V dalším provedení se předkládaný vynález týká sloučeniny odpovídající struktuře vzorce (I) nebo její farmaceuticky přijatelné soli, kde R^1 a R^2 jsou nezávisle zvoleny ze skupiny, kterou tvoří vodík a $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; kde R^5 je butyl; R^6 je vodík nebo C_1-C_4 -alkyl; a za předpokladu, že alespoň jedno z R^1 a R^2 je $-R^5-OP(O)(OH)_2$.

[0042] V dalším provedení se předkládaný vynález týká sloučeniny odpovídající struktuře vzorce (I) nebo její farmaceuticky přijatelné soli, kde R^1 a R^2 jsou nezávisle zvoleny ze skupiny, kterou tvoří vodík, $-P(O)(OH)_2$, a $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; R^5 je C_1-C_2 -alkyl; R^6 je vodík; a za předpokladu, že alespoň jedno z R^1 a R^2 je $-P(O)(OH)_2$ nebo $-R^5-O-P(O)(OH)_2$.

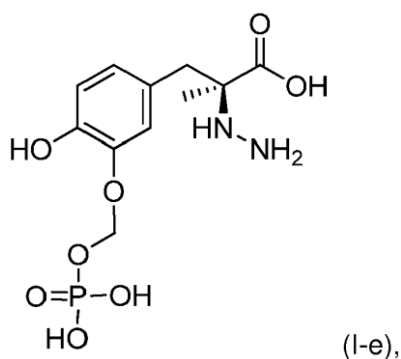
[0043] V dalším provedení se předkládaný vynález týká sloučeniny odpovídající struktuře vzorce (I) nebo její farmaceuticky přijatelné soli, kde R^1 a R^2 každý nezávisle znamená atom vodíku nebo $R^5-O-P(O)(OH)_2$; R^5 je C_1-C_2 -alkyl; R^6 je vodík; a za předpokladu, že jedno z R^1 a R^2 je $-R^5-O-P(O)(OH)_2$.

[0044] V dalším provedení se předkládaný vynález týká sloučeniny odpovídající struktuře vzorce (I-d):



nebo její farmaceuticky přijatelné soli. V jednom aspektu sloučenina odpovídá struktuře vzorce (I-d). V dalším aspektu je sloučenina farmaceuticky přijatelná sůl sloučeniny odpovídající struktuře vzorce (I-d).

[0045] V dalším provedení se předkládaný vynález týká sloučeniny odpovídající struktuře vzorce (I-e):



[0046] nebo její farmaceuticky přijatelné soli. V jednom aspektu sloučenina odpovídá struktuře vzorce (I-e). V dalším aspektu je sloučenina farmaceuticky přijatelná sůl sloučeniny odpovídající struktuře vzorce (I-e).

[0047] V dalším provedení se předkládaný vynález týká sloučeniny odpovídající struktuře vzorce (I) nebo její farmaceuticky přijatelné soli, kde R^1 a R^2 jsou nezávisle zvoleny ze skupiny, kterou tvoří vodík a $-P(O)(OH)_2$; R^6 je vodík nebo C_1 - C_4 -alkyl; a za předpokladu, že alespoň jedno z R^1 a R^2 je $-P(O)(OH)_2$.

[0048] V dalším provedení se předkládaný vynález týká sloučeniny odpovídající struktuře vzorce (I) nebo její farmaceuticky přijatelné soli, kde R^1 a R^2 jsou nezávisle zvoleny ze skupiny, kterou tvoří vodík a $-P(O)(OH)_2$; R^6 je methyl; a za předpokladu, že alespoň jedno z R^1 a R^2 je $-P(O)(OH)_2$.

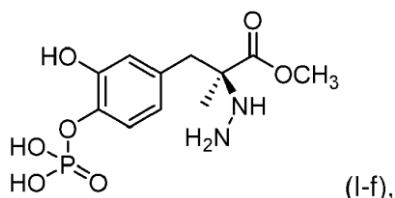
[0049] V dalším provedení se předkládaný vynález týká sloučeniny odpovídající struktuře vzorce (I) nebo její farmaceuticky přijatelné soli, kde R^1 a R^2 jsou nezávisle zvoleny ze skupiny, kterou tvoří vodík a $-P(O)(OH)_2$; R^6 je ethyl; a za předpokladu, že alespoň jedno z R^1 a R^2 je $-P(O)(OH)_2$.

[0050] V dalším provedení se předkládaný vynález týká sloučeniny odpovídající struktuře vzorce (I) nebo její farmaceuticky přijatelné soli, kde R^1 a R^2 jsou nezávisle zvoleny ze skupiny, kterou tvoří vodík a $-P(O)(OH)_2$; R^6 je propyl; a za předpokladu, že alespoň jedno z R^1 a R^2 je $-P(O)(OH)_2$.

[0051] V dalším provedení se předkládaný vynález týká sloučeniny odpovídající struktuře vzorce (I) nebo její farmaceuticky přijatelné soli, kde R^1 a R^2 jsou nezávisle zvoleny ze skupiny, kterou tvoří vodík a $-P(O)(OH)_2$; R^6 je butyl; a za předpokladu, že alespoň jedno z R^1 a R^2 je $-P(O)(OH)_2$.

[0052] V dalším provedení se předkládaný vynález týká sloučeniny odpovídající struktuře vzorce (I) nebo její farmaceuticky přijatelné soli, kde R^1 a R^2 jsou každé nezávisle vodík, $-P(O)(OH)_2$ nebo $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; R^5 je C_1 - C_2 -alkyl; R^6 je C_1 - C_2 -alkyl; a za předpokladu, že jedno z R^1 a R^2 je $-P(O)(OH)_2$ nebo $-R^5-O-P(O)(OH)_2$.

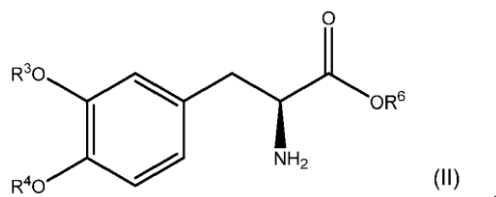
[0053] V dalším provedení se předkládaný vynález týká sloučeniny odpovídající struktuře vzorce (I-f):



[0054] nebo její farmaceuticky přijatelné soli. V jednom aspektu sloučenina odpovídá struktuře vzorce (I-f). V dalším aspektu je sloučenina farmaceuticky přijatelná sůl sloučeniny odpovídající struktuře vzorce (I-f).

B. Proléčiva L-dopa

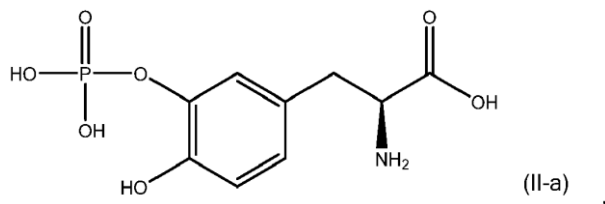
[0055] V jednom příkladu se předkládaný vynález týká sloučeniny odpovídající struktuře vzorce (II):



nebo její farmaceuticky přijatelné soli, kde R^3 a R^4 jsou nezávisle zvoleny ze skupiny, kterou tvoří vodík, $-P(O)(OH)_2$, a $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; R^5 je C_1 - C_4 -alkyl; R^6 je vodík nebo C_1 - C_4 -alkyl; a za předpokladu, že alespoň jedno z R^3 a R^4 je $-P(O)(OH)_2$ nebo $-R^5-O-P(O)(OH)_2$. V jednom aspektu sloučenina odpovídá struktuře vzorce (II). V dalším aspektu je sloučenina farmaceuticky přijatelná sůl sloučeniny odpovídající struktuře vzorce (II).

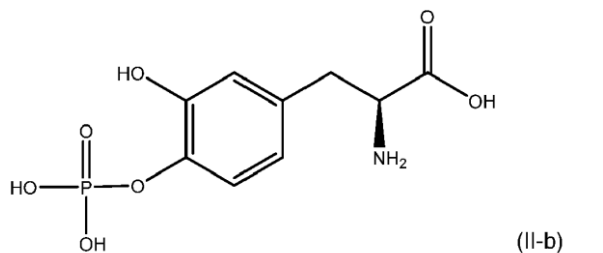
[0056] V dalším příkladu se předkládaný vynález týká sloučeniny odpovídající struktuře vzorce (II) nebo její farmaceuticky přijatelné soli, kde R^3 a R^4 jsou nezávisle zvoleny ze skupiny, kterou tvoří vodík a $-P(O)(OH)_2$; R^6 je vodík nebo C_1 - C_4 -alkyl; a za předpokladu, že alespoň jedno z R^3 a R^4 je $-P(O)(OH)_2$. V jednom aspektu sloučenina odpovídá struktuře vzorce (II). V dalším aspektu je sloučenina farmaceuticky přijatelná sůl sloučeniny odpovídající struktuře vzorce (II).

[0057] V dalším příkladu se předkládaný vynález týká sloučeniny odpovídající struktuře vzorce (II-a):



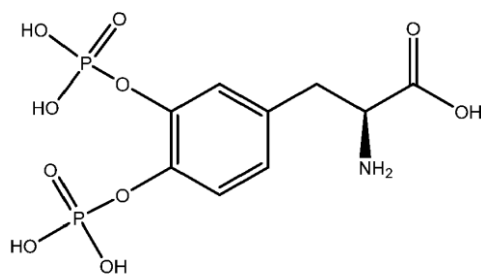
nebo její farmaceuticky přijatelné soli. V jednom aspektu sloučenina odpovídá struktuře vzorce (II-a). V dalším aspektu je sloučenina farmaceuticky přijatelná sůl sloučeniny odpovídající struktuře vzorce (II-a).

[0058] V dalším příkladu se předkládaný vynález týká sloučeniny odpovídající struktuře vzorce (II-b):



nebo její farmaceuticky přijatelné soli. V jednom aspektu sloučenina odpovídá struktuře vzorce (II-b). V dalším aspektu je sloučenina farmaceuticky přijatelná sůl sloučeniny odpovídající struktuře vzorce (II-b).

[0059] V dalším příkladu se předkládaný vynález týká sloučeniny odpovídající struktuře vzorce (II-c):



(II-c)

nebo její farmaceuticky přijatelné soli. V jednom aspektu sloučenina odpovídá struktuře vzorce (II-c). V dalším aspektu je sloučenina farmaceuticky přijatelná sůl sloučeniny odpovídající struktuře vzorce (II-c).

[0060] V dalším příkladu se předkládaný vynález týká sloučeniny odpovídající struktuře vzorce (II) nebo její farmaceuticky přijatelné soli, kde R^3 a R^4 jsou nezávisle zvoleny ze skupiny, kterou tvoří vodík a $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; kde R^5 je C_1 - C_4 -alkyl; R^6 je vodík nebo C_1 - C_4 -alkyl; a za předpokladu, že alespoň jedno z R^3 a R^4 je $-R^5-O-P(O)(OH)_2$.

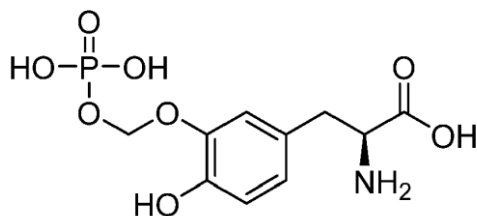
[0061] V dalším příkladu se předkládaný vynález týká sloučeniny odpovídající struktuře vzorce (II), kde R^3 a R^4 jsou nezávisle zvoleny ze skupiny, kterou tvoří vodík a $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; kde R^5 je methyl; R^6 je vodík nebo C_1 - C_4 -alkyl; a za předpokladu, že alespoň jedno z R^3 a R^4 je $-R^5-O-P(O)(OH)_2$.

[0062] V dalším příkladu se předkládaný vynález týká sloučeniny odpovídající struktuře vzorce (II), kde R^3 a R^4 jsou nezávisle zvoleny ze skupiny, kterou tvoří vodík a $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; kde R^5 je ethyl; R^6 je vodík nebo C_1 - C_4 -alkyl; a za předpokladu, že alespoň jedno z R^3 a R^4 je $-R^5-O-P(O)(OH)_2$.

[0063] V dalším příkladu se předkládaný vynález týká sloučeniny odpovídající struktuře vzorce (II), kde R^3 a R^4 jsou nezávisle zvoleny ze skupiny, kterou tvoří vodík a $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; kde R^5 je propyl; R^6 je vodík nebo C_1 - C_4 -alkyl; a za předpokladu, že alespoň jedno z R^3 a R^4 je $-R^5-O-P(O)(OH)_2$.

[0064] V dalším příkladu se předkládaný vynález týká sloučeniny odpovídající struktuře vzorce (II), kde R^3 a R^4 jsou nezávisle zvoleny ze skupiny, kterou tvoří vodík a $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; kde R^5 je butyl; R^6 je vodík nebo C_1 - C_4 -alkyl; a za předpokladu, že alespoň jedno z R^3 a R^4 je $-R^5-O-P(O)(OH)_2$.

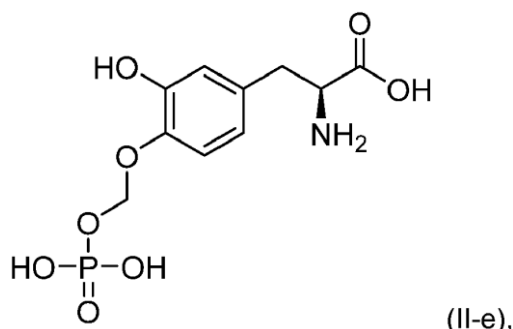
[0065] V dalším příkladu se předkládaný vynález týká sloučeniny odpovídající struktuře vzorce (II-d):



(II-d)

nebo její farmaceuticky přijatelné soli. V jednom aspektu sloučenina odpovídá struktuře vzorce (II-d). V dalším aspektu je sloučenina farmaceuticky přijatelná sůl sloučeniny odpovídající struktuře vzorce (II-d).

[0066] V dalším příkladu se předkládaný vynález týká sloučeniny odpovídající struktuře vzorce (II-e):



nebo její farmaceuticky přijatelné soli. V jednom aspektu sloučenina odpovídá struktuře vzorce (II-e). V dalším aspektu je sloučenina farmaceuticky přijatelná sůl sloučeniny odpovídající struktuře vzorce (II-e).

[0067] V dalším příkladu se předkládaný vynález týká sloučeniny odpovídající struktuře vzorce (II) nebo její farmaceuticky přijatelné soli, kde R^3 a R^4 jsou nezávisle zvoleny ze skupiny, kterou tvoří vodík a $-P(O)(OH)_2$; R^6 je vodík nebo C_1 - C_4 -alkyl; a za předpokladu, že alespoň jedno z R^3 a R^4 je $-P(O)(OH)_2$.

[0068] V dalším příkladu se předkládaný vynález týká sloučeniny odpovídající struktuře vzorce (II) nebo její farmaceuticky přijatelné soli, kde R^3 a R^4 jsou nezávisle zvoleny ze skupiny, kterou tvoří vodík a $-P(O)(OH)_2$; R^6 je methyl; a za předpokladu, že alespoň jedno z R^3 a R^4 je $-P(O)(OH)_2$.

[0069] V dalším příkladu se předkládaný vynález týká sloučeniny odpovídající struktuře vzorce (II) nebo její farmaceuticky přijatelné soli, kde R^3 a R^4 jsou nezávisle zvoleny ze skupiny, kterou tvoří vodík a $-P(O)(OH)_2$; R^6 je ethyl; a za předpokladu, že alespoň jedno z R^3 a R^4 je $-P(O)(OH)_2$.

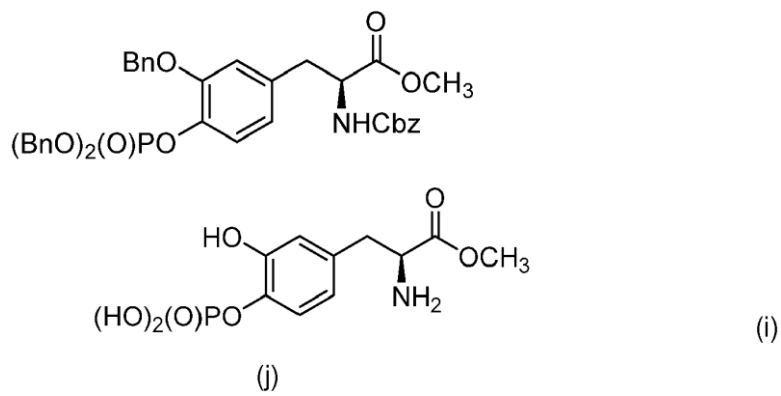
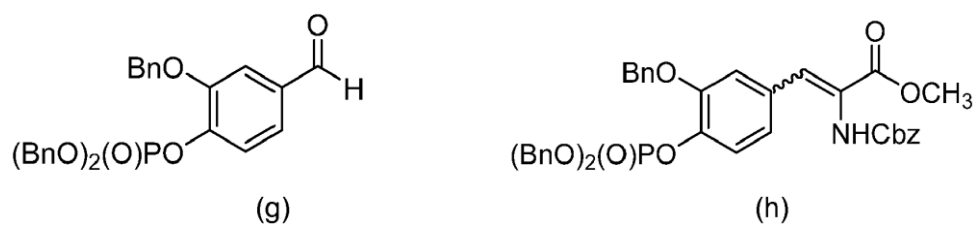
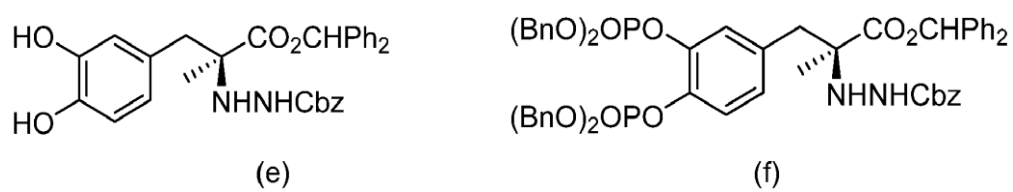
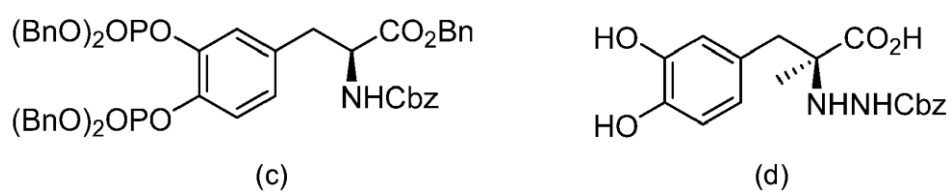
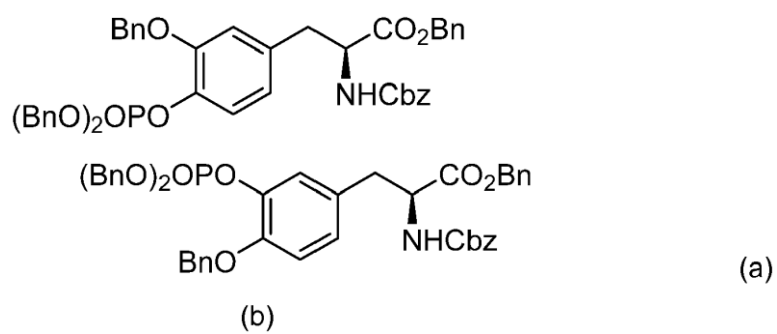
[0070] V dalším příkladu se předkládaný vynález týká sloučeniny odpovídající struktuře vzorce (II) nebo její farmaceuticky přijatelné soli, kde R^3 a R^4 jsou nezávisle zvoleny ze skupiny, kterou tvoří vodík a $-P(O)(OH)_2$; R^6 je propyl; a za předpokladu, že alespoň jedno z R^3 a R^4 je $-P(O)(OH)_2$.

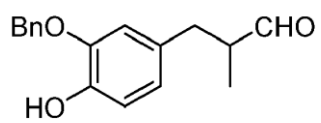
[0071] V dalším příkladu se předkládaný vynález týká sloučeniny odpovídající struktuře vzorce (II) nebo její farmaceuticky přijatelné soli, kde R^3 a R^4 jsou nezávisle zvoleny ze skupiny, kterou tvoří vodík a $-P(O)(OH)_2$; R^6 je butyl; a za předpokladu, že alespoň jedno z R^3 a R^4 je $-P(O)(OH)_2$.

[0072] V dalším příkladu se předkládaný vynález týká sloučeniny odpovídající struktuře vzorce (II) nebo její farmaceuticky přijatelné soli, kde R^3 je vodík; R^4 je $-P(O)(OH)_2$; a R^6 je methyl.

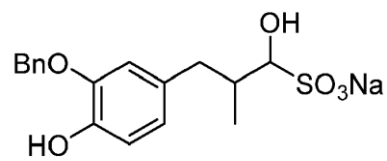
III. Meziprodukty

[0073] Nové zde popsané způsoby syntézy pro výrobu L-dopa fosfátů a karbidopa fosfátů vedly k následujícím novým meziproduktům:

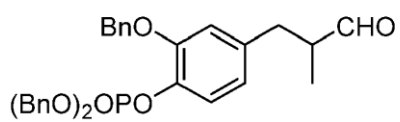




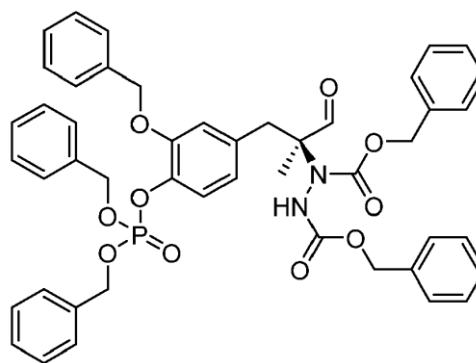
(k)



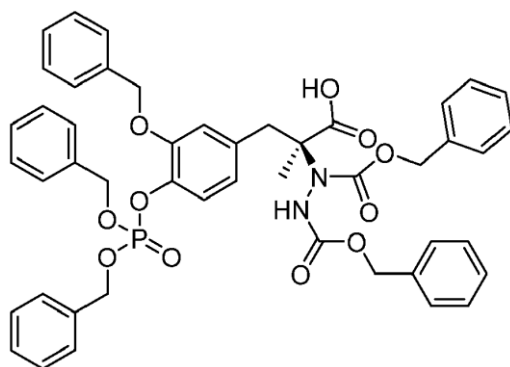
(l)



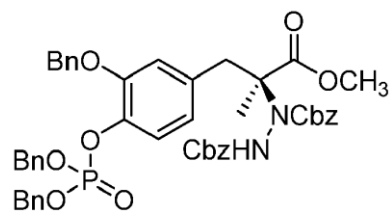
(m)



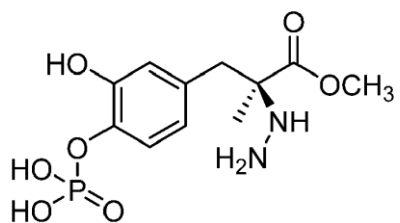
(n)



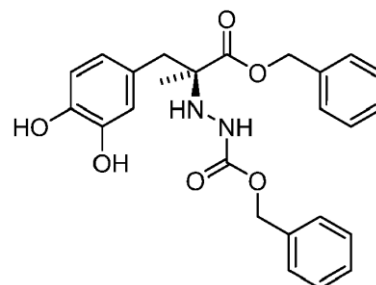
(o)



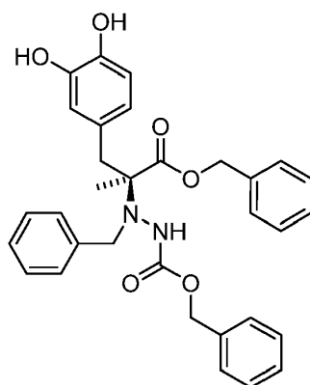
(p)



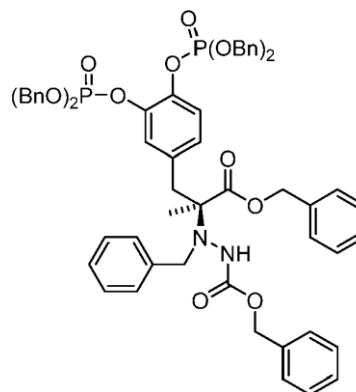
(q)



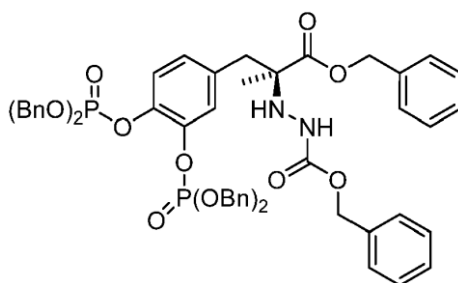
(r)



(s)



(t)



(u)

[0074] Termín "Bn" označuje benzylovou skupinu a "Cbz" označuje karboxybenzylovou skupinu.

IV. Farmaceutické kombinace/kompozice

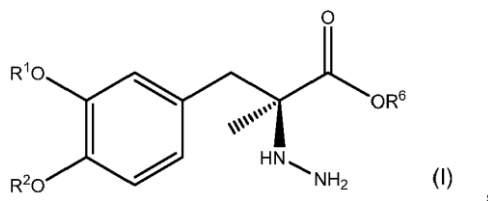
[0075] Předkládaný vynález se také týká farmaceutických kombinací a kompozic obsahujících proléčivo karbidopa a/nebo proléčivo L-dopa.

[0076] V některých provedeních farmaceutické kompozice obsahují proléčivo karbidopa. V některých případech farmaceutické kompozice obsahují proléčivo L-dopa. V ještě dalších provedeních farmaceutické kompozice obsahují jak proléčivo karbidopa, tak i proléčivo L-dopa.

[0077] Zde popsaná proléčiva karbidopa a L-dopa (a jejich farmaceuticky přijatelné soli) mohou být formulována ve stejné farmaceutické kompozici nebo mohou být přítomna v oddělených farmaceutických kompozicích. Například zde popsaná farmaceutická kombinace může obsahovat proléčivo karbidopa v první farmaceutické kompozici a proléčivo L-dopa v oddělené druhé farmaceutické kompozici. Alternativně může farmaceutická kombinace obsahovat proléčivo karbidopa a proléčivo L-dopa ve stejné farmaceutické kompozici.

A. První sloučenina a druhá sloučenina

[0078] Farmaceutická kompozice podle vynálezu obsahuje první sloučeninu odpovídající struktuře vzorce (I):



nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl a farmaceuticky přijatelný nosič; kde R^1 a R^2 jsou nezávisle zvoleny ze skupiny, kterou tvoří vodík, $-P(O)(OH)_2$ a $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; R^5 je C_1 - C_4 -alkyl; R^6 je vodík nebo C_1 - C_4 -alkyl; a za předpokladu, že alespoň jedno z R^1 a R^2 je $-P(O)(OH)_2$ nebo $-R^5-O-P(O)(OH)_2$. V jednom aspektu kompozice obsahuje první sloučeninu odpovídající struktuře vzorce (I). V dalším aspektu kompozice obsahuje farmaceuticky přijatelnou sůl první sloučeniny odpovídající struktuře vzorce (I).

[0079] V jednom provedení farmaceutická kompozice obsahuje první sloučeninu odpovídající struktuře vzorce (I-a) nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl a farmaceuticky přijatelný nosič. V jednom aspektu kompozice obsahuje první sloučeninu odpovídající struktuře vzorce (I-a). V dalším aspektu kompozice obsahuje farmaceuticky přijatelnou sůl první sloučeniny odpovídající struktuře vzorce (I-a).

[0080] V dalším provedení farmaceutická kompozice obsahuje první sloučeninu odpovídající struktuře vzorce (I-b) nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl a farmaceuticky přijatelný nosič. V jednom aspektu kompozice obsahuje první sloučeninu odpovídající struktuře vzorce (I-b). V dalším aspektu kompozice obsahuje farmaceuticky přijatelnou sůl první sloučeniny odpovídající struktuře vzorce (I-b).

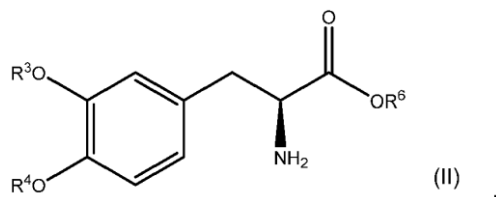
[0081] V dalším provedení farmaceutická kompozice obsahuje první sloučeninu odpovídající struktuře vzorce (I-c) nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl a farmaceuticky přijatelný nosič. V jednom aspektu kompozice obsahuje první sloučeninu odpovídající struktuře vzorce (I-c). V dalším aspektu kompozice obsahuje farmaceuticky přijatelnou sůl první sloučeniny odpovídající struktuře vzorce (I-c).

[0082] V dalším provedení farmaceutická kompozice obsahuje první sloučeninu odpovídající struktuře vzorce (I-d) nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl a farmaceuticky přijatelný nosič. V jednom aspektu kompozice obsahuje první sloučeninu odpovídající struktuře vzorce (I-d). V dalším aspektu kompozice obsahuje farmaceuticky přijatelnou sůl první sloučeniny odpovídající struktuře vzorce (I-d).

[0083] V dalším provedení farmaceutická kompozice obsahuje první sloučeninu odpovídající struktuře vzorce (I-e) nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl a farmaceuticky přijatelný nosič. V jednom aspektu kompozice obsahuje první sloučeninu odpovídající struktuře vzorce (I-e). V dalším aspektu kompozice obsahuje farmaceuticky přijatelnou sůl první sloučeniny odpovídající struktuře vzorce (I-e).

[0084] V dalším provedení farmaceutická kompozice obsahuje první sloučeninu odpovídající struktuře vzorce (I-f) nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl a farmaceuticky přijatelný nosič. V jednom aspektu kompozice obsahuje první sloučeninu odpovídající struktuře vzorce (I-f). V dalším aspektu kompozice obsahuje farmaceuticky přijatelnou sůl první sloučeniny odpovídající struktuře vzorce (I-f).

[0085] Farmaceutická kompozice podle vynálezu dále obsahuje druhou sloučeninu odpovídající struktuře vzorce (II):



nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl, kde R^3 a R^4 jsou nezávisle zvoleny ze skupiny, kterou tvoří vodík, $-P(O)(OH)_2$, a $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; R^5 je C_1 - C_4 -alkyl; R^6 je vodík nebo C_1 - C_4 -alkyl; a za předpokladu, že alespoň jedno z R^3 a R^4 je $-P(O)(OH)_2$ nebo $-R^5-O-P(O)(OH)_2$. V jednom aspektu kompozice obsahuje druhou sloučeninu odpovídající struktuře vzorce (II). V dalším aspektu kompozice obsahuje farmaceuticky přijatelnou sůl první sloučeniny odpovídající struktuře vzorce (II).

[0086] V jednom provedení farmaceutická kompozice obsahuje druhou sloučeninu odpovídající struktuře vzorce (II-a) nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl a farmaceuticky přijatelný nosič. V jednom aspektu kompozice obsahuje druhou sloučeninu odpovídající struktuře vzorce (II-a). V dalším aspektu kompozice obsahuje farmaceuticky přijatelnou sůl druhé sloučeniny odpovídající struktuře vzorce (II-a).

[0087] V dalším provedení farmaceutická kompozice obsahuje druhou sloučeninu odpovídající struktuře vzorce (II-b) nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl a farmaceuticky přijatelný nosič. V jednom aspektu kompozice obsahuje druhou sloučeninu odpovídající struktuře vzorce (II-b). V dalším aspektu kompozice obsahuje farmaceuticky přijatelnou sůl druhé sloučeniny odpovídající struktuře vzorce (II-b).

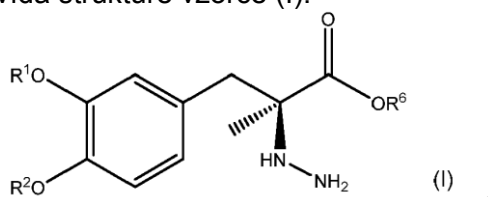
[0088] V dalším provedení farmaceutická kompozice obsahuje druhou sloučeninu odpovídající struktuře vzorce (II-c) nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl a farmaceuticky přijatelný nosič. V jednom aspektu kompozice obsahuje druhou sloučeninu odpovídající struktuře vzorce (II-c). V dalším aspektu kompozice obsahuje farmaceuticky přijatelnou sůl druhé sloučeniny odpovídající struktuře vzorce (II-c).

[0089] V dalším provedení farmaceutická kompozice obsahuje druhou sloučeninu odpovídající struktuře vzorce (II-d) nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl a farmaceuticky přijatelný nosič. V jednom aspektu kompozice obsahuje druhou sloučeninu odpovídající struktuře vzorce (II-d). V dalším aspektu kompozice obsahuje farmaceuticky přijatelnou sůl druhé sloučeniny odpovídající struktuře vzorce (II-d).

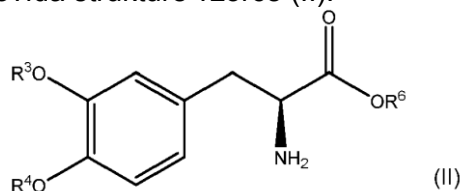
[0090] V dalším provedení farmaceutická kompozice obsahuje druhou sloučeninu odpovídající struktuře vzorce (II-e) nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl a farmaceuticky přijatelný nosič. V jednom aspektu kompozice obsahuje druhou sloučeninu odpovídající struktuře vzorce (II-e). V dalším aspektu kompozice obsahuje farmaceuticky přijatelnou sůl druhé sloučeniny odpovídající struktuře vzorce (II-e).

[0091] V dalším provedení farmaceutická kompozice obsahuje první sloučeninu, druhou sloučeninu a farmaceuticky přijatelný nosič, kde:

první sloučenina odpovídá struktuře vzorce (I):



nebo její farmaceuticky přijatelné soli, kde R^1 a R^2 jsou nezávisle zvoleny ze skupiny, kterou tvoří vodík, $-P(O)(OH)_2$, a $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; R^5 je C_1-C_4 -alkyl; R^6 je vodík nebo C_1-C_4 -alkyl; a za předpokladu, že alespoň jedno z R^1 a R^2 je $-P(O)(OH)_2$ nebo $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; a druhá sloučenina odpovídá struktuře vzorce (II):



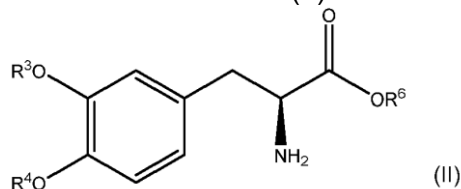
nebo její farmaceuticky přijatelné soli, kde R^3 a R^4 jsou nezávisle zvoleny ze skupiny, kterou tvoří vodík, $-P(O)(OH)_2$, a $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; R^5 je C_1-C_4 -alkyl; R^6 je vodík nebo C_1-C_4 -alkyl; a za předpokladu, že alespoň jedno z R^3 a R^4 je $-P(O)(OH)_2$ nebo $-R^5-O-P(O)(OH)_2$.

[0092] Kompozice může nezávisle obsahovat první sloučeninu a druhou sloučeninu buď jako volnou formu sloučeniny nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl. V jednom aspektu kompozice obsahuje volnou formu první sloučeniny. V dalším aspektu kompozice obsahuje farmaceuticky přijatelnou sůl první sloučeniny. V dalším aspektu kompozice obsahuje volnou formu druhé sloučeniny. V dalším aspektu kompozice obsahuje farmaceuticky přijatelnou sůl druhé sloučeniny. V dalším aspektu kompozice obsahuje volnou formu první sloučeniny a volnou formu druhé sloučeniny. V dalším aspektu kompozice obsahuje farmaceuticky přijatelnou sůl první sloučeniny a farmaceuticky přijatelnou sůl druhé sloučeniny.

[0093] V dalším provedení farmaceutická kompozice obsahuje první sloučeninu, druhou sloučeninu a farmaceuticky přijatelný nosič, kde:

první sloučenina odpovídá struktuře vzorce (I-a) nebo její farmaceuticky přijatelné soli; a

druhá sloučenina odpovídá struktuře vzorce (II):

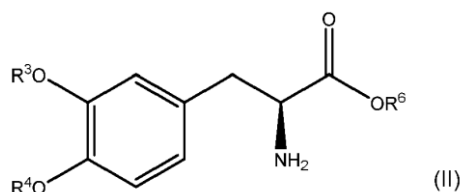


nebo její farmaceuticky přijatelné soli, kde R^3 a R^4 jsou nezávisle zvoleny ze skupiny, kterou tvoří vodík, $-P(O)(OH)_2$, a $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; R^5 je C_1-C_4 -alkyl; R^6 je vodík nebo C_1-C_4 -alkyl; a za předpokladu, že alespoň jedno z R^3 a R^4 je $-P(O)(OH)_2$ nebo $-R^5-O-P(O)(OH)_2$.

[0094] V dalším provedení farmaceutická kompozice obsahuje první sloučeninu, druhou sloučeninu a farmaceuticky přijatelný nosič, kde:

první sloučenina odpovídá struktuře vzorce (I-b) nebo její farmaceuticky přijatelné soli; a

druhá sloučenina odpovídá struktuře vzorce (II):

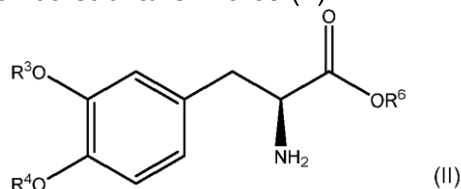


nebo její farmaceuticky přijatelné soli, kde R^3 a R^4 jsou nezávisle zvoleny ze skupiny, kterou tvoří vodík, $-P(O)(OH)_2$, a $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; R^5 je C_1-C_4 -alkyl; R^6 je vodík nebo C_1-C_4 -alkyl; a za předpokladu, že alespoň jedno z R^3 a R^4 je $-P(O)(OH)_2$ nebo $-R^5-O-P(O)(OH)_2$.

[0095] V dalším provedení farmaceutická kompozice obsahuje první sloučeninu, druhou sloučeninu a farmaceuticky přijatelný nosič, kde:

první sloučenina odpovídá struktuře vzorce (I-c) nebo její farmaceuticky přijatelné soli; a

druhá sloučenina odpovídá struktuře vzorce (II):

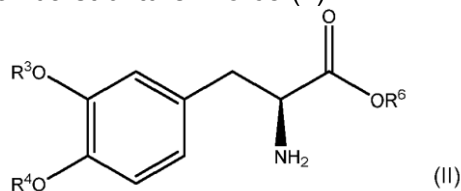


nebo její farmaceuticky přijatelné soli, kde R^3 a R^4 jsou nezávisle zvoleny ze skupiny, kterou tvoří vodík, $-P(O)(OH)_2$, a $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; R^5 je C_1-C_4 -alkyl; R^6 je vodík nebo C_1-C_4 -alkyl; a za předpokladu, že alespoň jedno z R^3 a R^4 je $-P(O)(OH)_2$ nebo $-R^5-O-P(O)(OH)_2$.

[0096] V dalším provedení farmaceutická kompozice obsahuje první sloučeninu, druhou sloučeninu a farmaceuticky přijatelný nosič, kde:

první sloučenina odpovídá struktuře vzorce (I-d) nebo její farmaceuticky přijatelné soli; a

druhá sloučenina odpovídá struktuře vzorce (II):

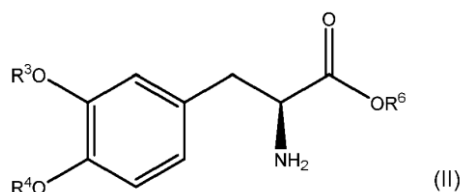


nebo její farmaceuticky přijatelné soli, kde R^3 a R^4 jsou nezávisle zvoleny ze skupiny, kterou tvoří vodík, $-P(O)(OH)_2$, a $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; R^5 je C_1-C_4 -alkyl; R^6 je vodík nebo C_1-C_4 -alkyl; a za předpokladu, že alespoň jedno z R^3 a R^4 je $-P(O)(OH)_2$ nebo $-R^5-O-P(O)(OH)_2$.

[0097] V dalším provedení farmaceutická kompozice obsahuje první sloučeninu, druhou sloučeninu a farmaceuticky přijatelný nosič, kde:

první sloučenina odpovídá struktuře vzorce (I-e) nebo její farmaceuticky přijatelné soli; a

druhá sloučenina odpovídá struktuře vzorce (II):

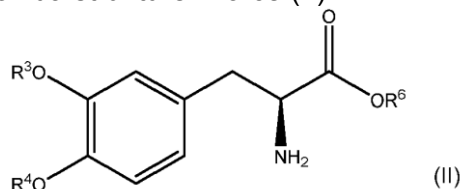


nebo její farmaceuticky přijatelné soli, kde R^3 a R^4 jsou nezávisle zvoleny ze skupiny, kterou tvoří vodík, $-P(O)(OH)_2$, a $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; R^5 je C_1-C_4 -alkyl; R^6 je vodík nebo C_1-C_4 -alkyl; a za předpokladu, že alespoň jedno z R^3 a R^4 je $-P(O)(OH)_2$ nebo $-R^5-O-P(O)(OH)_2$.

[0098] V dalším provedení farmaceutická kompozice obsahuje první sloučeninu, druhou sloučeninu a farmaceuticky přijatelný nosič, kde:

první sloučenina odpovídá struktuře vzorce (I-f) nebo její farmaceuticky přijatelné soli; a

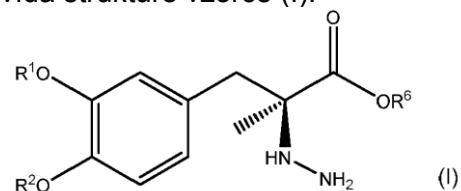
druhá sloučenina odpovídá struktuře vzorce (II):



nebo její farmaceuticky přijatelné soli, kde R^3 a R^4 jsou nezávisle zvoleny ze skupiny, kterou tvoří vodík, $-P(O)(OH)_2$, a $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; R^5 je C_1-C_4 -alkyl; R^6 je vodík nebo C_1-C_4 -alkyl; a za předpokladu, že alespoň jedno z R^3 a R^4 je $-P(O)(OH)_2$ nebo $-R^5-O-P(O)(OH)_2$.

[0099] V dalším provedení farmaceutická kompozice obsahuje první sloučeninu, druhou sloučeninu a farmaceuticky přijatelný nosič, kde:

první sloučenina odpovídá struktuře vzorce (I):

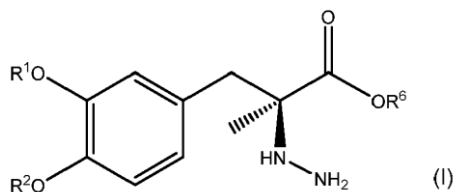


nebo její farmaceuticky přijatelné soli, kde R^1 a R^2 jsou nezávisle zvoleny ze skupiny, kterou tvoří vodík, $-P(O)(OH)_2$, a $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; R^5 je C_1-C_4 -alkyl; R^6 je vodík nebo C_1-C_4 -alkyl; a za předpokladu, že alespoň jedno z R^1 a R^2 je $-P(O)(OH)_2$ nebo $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; a

druhá sloučenina odpovídá struktuře vzorce (II-a) nebo její farmaceuticky přijatelné soli.

[0100] V dalším provedení farmaceutická kompozice obsahuje první sloučeninu, druhou sloučeninu a farmaceuticky přijatelný nosič, kde:

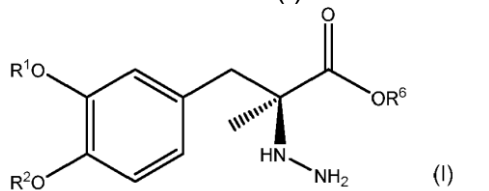
první sloučenina odpovídá struktuře vzorce (I):



nebo její farmaceuticky přijatelné soli, kde R^1 a R^2 jsou nezávisle zvoleny ze skupiny, kterou tvoří vodík, $-P(O)(OH)_2$, a $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; R^5 je C_1-C_4 -alkyl; R^6 je vodík nebo C_1-C_4 -alkyl; a za předpokladu, že alespoň jedno z R^1 a R^2 je $-P(O)(OH)_2$ nebo $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; a druhá sloučenina odpovídá struktuře vzorce (II-b) nebo její farmaceuticky přijatelné soli.

[0101] V dalším provedení farmaceutická kompozice obsahuje první sloučeninu, druhou sloučeninu a farmaceuticky přijatelný nosič, kde:

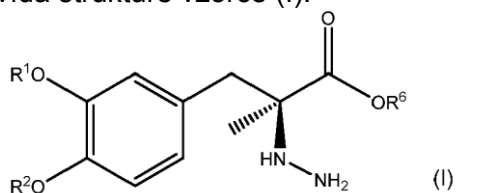
první sloučenina odpovídá struktuře vzorce (I):



nebo její farmaceuticky přijatelné soli, kde R^1 a R^2 jsou nezávisle zvoleny ze skupiny, kterou tvoří vodík, $-P(O)(OH)_2$, a $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; R^5 je C_1-C_4 -alkyl; R^6 je vodík nebo C_1-C_4 -alkyl; a za předpokladu, že alespoň jedno z R^1 a R^2 je $-P(O)(OH)_2$ nebo $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; a druhá sloučenina odpovídá struktuře vzorce (II-c) nebo její farmaceuticky přijatelné soli.

[0102] V dalším provedení farmaceutická kompozice obsahuje první sloučeninu, druhou sloučeninu a farmaceuticky přijatelný nosič, kde:

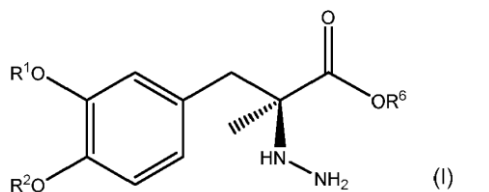
první sloučenina odpovídá struktuře vzorce (I):



nebo její farmaceuticky přijatelné soli, kde R^1 a R^2 jsou nezávisle zvoleny ze skupiny, kterou tvoří vodík, $-P(O)(OH)_2$, a $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; R^5 je C_1-C_4 -alkyl; R^6 je vodík nebo C_1-C_4 -alkyl; a za předpokladu, že alespoň jedno z R^1 a R^2 je $-P(O)(OH)_2$ nebo $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; a druhá sloučenina odpovídá struktuře vzorce (II-d) nebo její farmaceuticky přijatelné soli.

[0103] V dalším provedení farmaceutická kompozice obsahuje první sloučeninu, druhou sloučeninu a farmaceuticky přijatelný nosič, kde:

první sloučenina odpovídá struktuře vzorce (I):



nebo její farmaceuticky přijatelné soli, kde R^1 a R^2 jsou nezávisle zvoleny ze skupiny, kterou tvoří vodík, $-P(O)(OH)_2$, a $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; R^5 je C_1 - C_4 -alkyl; R^6 je vodík nebo C_1 - C_4 -alkyl; a za předpokladu, že alespoň jedno z R^1 a R^2 je $-P(O)(OH)_2$ nebo $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; a druhá sloučenina odpovídá struktuře vzorce (II-e) nebo její farmaceuticky přijatelné soli.

[0104] V dalším provedení farmaceutická kompozice obsahuje první sloučeninu, druhou sloučeninu a farmaceuticky přijatelný nosič, kde:

první sloučenina odpovídá struktuře vzorce (I-a): nebo její farmaceuticky přijatelné soli; a
druhá sloučenina odpovídá struktuře vzorce (II-a) nebo její farmaceuticky přijatelné soli.

[0105] V dalším provedení farmaceutická kompozice obsahuje první sloučeninu, druhou sloučeninu a farmaceuticky přijatelný nosič, kde:

první sloučenina odpovídá struktuře vzorce (I-b) nebo její farmaceuticky přijatelné soli; a
druhá sloučenina odpovídá struktuře vzorce (II-a) nebo její farmaceuticky přijatelné soli.

[0106] V dalším provedení farmaceutická kompozice obsahuje první sloučeninu, druhou sloučeninu a farmaceuticky přijatelný nosič, kde:

první sloučenina odpovídá struktuře vzorce (I-c) nebo její farmaceuticky přijatelné soli; a
druhá sloučenina odpovídá struktuře vzorce (II-a) nebo její farmaceuticky přijatelné soli.

[0107] V dalším provedení farmaceutická kompozice obsahuje první sloučeninu, druhou sloučeninu a farmaceuticky přijatelný nosič, kde:

první sloučenina odpovídá struktuře vzorce (I-d) nebo její farmaceuticky přijatelné soli; a
druhá sloučenina odpovídá struktuře vzorce (II-a) nebo její farmaceuticky přijatelné soli.

[0108] V dalším provedení farmaceutická kompozice obsahuje první sloučeninu, druhou sloučeninu a farmaceuticky přijatelný nosič, kde:

první sloučenina odpovídá struktuře vzorce (I-e) nebo její farmaceuticky přijatelné soli; a
druhá sloučenina odpovídá struktuře vzorce (II-a) nebo její farmaceuticky přijatelné soli.

[0109] V dalším provedení farmaceutická kompozice obsahuje první sloučeninu, druhou sloučeninu a farmaceuticky přijatelný nosič, kde:

první sloučenina odpovídá struktuře vzorce (I-f) nebo její farmaceuticky přijatelné soli; a
druhá sloučenina odpovídá struktuře vzorce (II-a) nebo její farmaceuticky přijatelné soli.

[0110] V dalším provedení farmaceutická kompozice obsahuje první sloučeninu, druhou sloučeninu a farmaceuticky přijatelný nosič, kde:

první sloučenina odpovídá struktuře vzorce (I-a) nebo její farmaceuticky přijatelné soli; a
druhá sloučenina odpovídá struktuře vzorce (II-b) nebo její farmaceuticky přijatelné soli.

[0111] V dalším provedení farmaceutická kompozice obsahuje první sloučeninu, druhou sloučeninu a farmaceuticky přijatelný nosič, kde:

první sloučenina odpovídá struktuře vzorce (I-b) nebo její farmaceuticky přijatelné soli; a
druhá sloučenina odpovídá struktuře vzorce (II-b) nebo její farmaceuticky přijatelné soli.

[0112] V dalším provedení farmaceutická kompozice obsahuje první sloučeninu, druhou sloučeninu a farmaceuticky přijatelný nosič, kde:

první sloučenina odpovídá struktuře vzorce (I-c) nebo její farmaceuticky přijatelné soli; a
druhá sloučenina odpovídá struktuře vzorce (II-b) nebo její farmaceuticky přijatelné soli.

[0113] V dalším provedení farmaceutická kompozice obsahuje první sloučeninu, druhou sloučeninu a farmaceuticky přijatelný nosič, kde:

první sloučenina odpovídá struktuře vzorce (I-d) nebo její farmaceuticky přijatelné soli; a
druhá sloučenina odpovídá struktuře vzorce (II-b) nebo její farmaceuticky přijatelné soli.

[0114] V dalším provedení farmaceutická kompozice obsahuje první sloučeninu, druhou sloučeninu a farmaceuticky přijatelný nosič, kde:

první sloučenina odpovídá struktuře vzorce (I-e) nebo její farmaceuticky přijatelné soli; a
druhá sloučenina odpovídá struktuře vzorce (II-b) nebo její farmaceuticky přijatelné soli.

[0115] V dalším provedení farmaceutická kompozice obsahuje první sloučeninu, druhou sloučeninu a farmaceuticky přijatelný nosič, kde:

první sloučenina odpovídá struktuře vzorce (I-f) nebo její farmaceuticky přijatelné soli; a

druhá sloučenina odpovídá struktuře vzorce (II-b) nebo její farmaceuticky přijatelné soli.

[0116] V dalším provedení farmaceutická kompozice obsahuje první sloučeninu, druhou sloučeninu a farmaceuticky přijatelný nosič, kde:

první sloučenina odpovídá struktuře vzorce (I-a) nebo její farmaceuticky přijatelné soli; a
druhá sloučenina odpovídá struktuře vzorce (II-c) nebo její farmaceuticky přijatelné soli.

[0117] V dalším provedení farmaceutická kompozice obsahuje první sloučeninu, druhou sloučeninu a farmaceuticky přijatelný nosič, kde:

první sloučenina odpovídá struktuře vzorce (I-b) nebo její farmaceuticky přijatelné soli; a
druhá sloučenina odpovídá struktuře vzorce (II-c) nebo její farmaceuticky přijatelné soli.

[0118] V dalším provedení farmaceutická kompozice obsahuje první sloučeninu, druhou sloučeninu a farmaceuticky přijatelný nosič, kde:

první sloučenina odpovídá struktuře vzorce (I-c) nebo její farmaceuticky přijatelné soli; a
druhá sloučenina odpovídá struktuře vzorce (II-c) nebo její farmaceuticky přijatelné soli.

[0119] V dalším provedení farmaceutická kompozice obsahuje první sloučeninu, druhou sloučeninu a farmaceuticky přijatelný nosič, kde:

první sloučenina odpovídá struktuře vzorce (I-d) nebo její farmaceuticky přijatelné soli; a
druhá sloučenina odpovídá struktuře vzorce (II-c) nebo její farmaceuticky přijatelné soli.

[0120] V dalším provedení farmaceutická kompozice obsahuje první sloučeninu, druhou sloučeninu a farmaceuticky přijatelný nosič, kde:

první sloučenina odpovídá struktuře vzorce (I-e) nebo její farmaceuticky přijatelné soli; a
druhá sloučenina odpovídá struktuře vzorce (II-c) nebo její farmaceuticky přijatelné soli.

[0121] V dalším provedení farmaceutická kompozice obsahuje první sloučeninu, druhou sloučeninu a farmaceuticky přijatelný nosič, kde:

první sloučenina odpovídá struktuře vzorce (I-f) nebo její farmaceuticky přijatelné soli; a
druhá sloučenina odpovídá struktuře vzorce (II-c) nebo její farmaceuticky přijatelné soli.

[0122] V dalším provedení farmaceutická kompozice obsahuje první sloučeninu, druhou sloučeninu a farmaceuticky přijatelný nosič, kde:

první sloučenina odpovídá struktuře vzorce (I-a) nebo její farmaceuticky přijatelné soli; a
druhá sloučenina odpovídá struktuře vzorce (II-d) nebo její farmaceuticky přijatelné soli.

[0123] V dalším provedení farmaceutická kompozice obsahuje první sloučeninu, druhou sloučeninu a farmaceuticky přijatelný nosič, kde:

první sloučenina odpovídá struktuře vzorce (I-b) nebo její farmaceuticky přijatelné soli; a
druhá sloučenina odpovídá struktuře vzorce (II-d) nebo její farmaceuticky přijatelné soli.

[0124] V dalším provedení farmaceutická kompozice obsahuje první sloučeninu, druhou sloučeninu a farmaceuticky přijatelný nosič, kde:

první sloučenina odpovídá struktuře vzorce (I-c) nebo její farmaceuticky přijatelné soli; a
druhá sloučenina odpovídá struktuře vzorce (II-d) nebo její farmaceuticky přijatelné soli.

[0125] V dalším provedení farmaceutická kompozice obsahuje první sloučeninu, druhou sloučeninu a farmaceuticky přijatelný nosič, kde:

první sloučenina odpovídá struktuře vzorce (I-d) nebo její farmaceuticky přijatelné soli; a
druhá sloučenina odpovídá struktuře vzorce (II-d) nebo její farmaceuticky přijatelné soli.

[0126] V dalším provedení farmaceutická kompozice obsahuje první sloučeninu, druhou sloučeninu a farmaceuticky přijatelný nosič, kde:

první sloučenina odpovídá struktuře vzorce (I-e) nebo její farmaceuticky přijatelné soli; a
druhá sloučenina odpovídá struktuře vzorce (II-d) nebo její farmaceuticky přijatelné soli.

[0127] V dalším provedení farmaceutická kompozice obsahuje první sloučeninu, druhou sloučeninu a farmaceuticky přijatelný nosič, kde:

první sloučenina odpovídá struktuře vzorce (I-f) nebo její farmaceuticky přijatelné soli; a
druhá sloučenina odpovídá struktuře vzorce (II-d) nebo její farmaceuticky přijatelné soli.

[0128] V dalším provedení farmaceutická kompozice obsahuje první sloučeninu, druhou sloučeninu a farmaceuticky přijatelný nosič, kde:

první sloučenina odpovídá struktuře vzorce (I-a) nebo její farmaceuticky přijatelné soli; a
druhá sloučenina odpovídá struktuře vzorce (II-e) nebo její farmaceuticky přijatelné soli.

[0129] V dalším provedení farmaceutická kompozice obsahuje první sloučeninu, druhou sloučeninu a farmaceuticky přijatelný nosič, kde:

první sloučenina odpovídá struktuře vzorce (I-b) nebo její farmaceuticky přijatelné soli; a
druhá sloučenina odpovídá struktuře vzorce (II-e) nebo její farmaceuticky přijatelné soli.

[0130] V dalším provedení farmaceutická kompozice obsahuje první sloučeninu, druhou sloučeninu a farmaceuticky přijatelný nosič, kde:

první sloučenina odpovídá struktuře vzorce (I-c) nebo její farmaceuticky přijatelné soli; a
druhá sloučenina odpovídá struktuře vzorce (II-e) nebo její farmaceuticky přijatelné soli.

[0131] V dalším provedení farmaceutická kompozice obsahuje první sloučeninu, druhou sloučeninu a farmaceuticky přijatelný nosič, kde:

první sloučenina odpovídá struktuře vzorce (I-d) nebo její farmaceuticky přijatelné soli; a
druhá sloučenina odpovídá struktuře vzorce (II-e) nebo její farmaceuticky přijatelné soli.

[0132] V dalším provedení farmaceutická kompozice obsahuje první sloučeninu, druhou sloučeninu a farmaceuticky přijatelný nosič, kde:

první sloučenina odpovídá struktuře vzorce (I-e) nebo její farmaceuticky přijatelné soli; a
druhá sloučenina odpovídá struktuře vzorce (II-e) nebo její farmaceuticky přijatelné soli.

[0133] V dalším provedení farmaceutická kompozice obsahuje první sloučeninu, druhou sloučeninu a farmaceuticky přijatelný nosič, kde:

první sloučenina odpovídá struktuře vzorce (I-f) nebo její farmaceuticky přijatelné soli; a
druhá sloučenina odpovídá struktuře vzorce (II-e) nebo její farmaceuticky přijatelné soli.

[0134] Farmaceutické kompozice podle předkládaného vynálezu obsahující jak první sloučeninu, tak i druhou sloučeninu, budou obecně obsahovat první sloučeninu a druhou sloučeninu v hmotnostním poměru od přibližně 1:1 do přibližně 1:50. V jednom aspektu je hmotnostní poměr od přibližně 1:2 do přibližně 1:15. V dalším aspektu je hmotnostní poměr od přibližně 1:4 do přibližně 1:10. V dalším aspektu je hmotnostní poměr přibližně 1:4. V dalším aspektu je hmotnostní poměr přibližně 1:7,5. V dalším aspektu je hmotnostní poměr přibližně 1:10.

B. Další excipienty

[0135] Farmaceutické kompozice podle předkládaného vynálezu případně obsahují jeden nebo více dalších farmaceuticky přijatelných excipientů. Termín "excipient" označuje jakoukoliv látku, nikoli samotnou terapeutickou látku, používanou jako nosič nebo vehikulum pro dodávání terapeutického činidla subjektu nebo přidanou do farmaceutické kompozice

pro zlepšení jejich manipulačních nebo skladovacích vlastností nebo pro umožnění nebo usnadnění tvorby jednotkové dávky kompozice.

[0136] Excipienty zahrnují například antioxidanty, činidla pro úpravu pH a osmolarity, konzervační činidla, zahušňovačla, barviva, pufrý, bakteriostatika a stabilizátory. Daný excipient, pokud je přítomen, bude obecně přítomen v množství přibližně 0,001 % až přibližně 95 %, přibližně 0,01 % až přibližně 80 %, přibližně 0,02 % až přibližně 25 % nebo přibližně 0,3 % až přibližně 10 % hmotnostních.

[0137] V jednom provedení farmaceutické kompozice případně obsahují antioxidant. Vhodné antioxidanty pro použití ve farmaceutických kompozicích zahrnují například butylovaný hydroxytoluen, butylovaný hydroxyanisol, disiřičitan draselný a podobně.

[0138] V jednom provedení farmaceutické kompozice případně obsahují pufrovací činidlo. Pufrovací činidla zahrnují činidla, která redukují změny pH. Vhodné třídy pufrovacích činidel pro použití v různých provedeních předkládaného vynálezu zahrnují sůl kovu skupiny IA zahrnující například hydrogenuhličitanovou sůl kovu skupiny IA, uhličitanovou sůl kovu skupiny IA, pufrovací činidlo typu alkalického kovu nebo kovu alkalické zeminy, hliníkové pufrovací činidlo, vápníkové pufrovací činidlo, sodíkové pufrovací činidlo nebo hořčíkové pufrovací činidlo. Vhodná pufrovací činidla dále zahrnují uhličitany, fosfáty, hydrogenuhličitany, citráty, boritany, acetáty, ftaláty, tartráty, sukcináty kteréhokoliv z výše uvedených, například fosforečnan, citrát, boritan, acetát, hydrogenuhličitan a uhličitan sodný nebo draselný.

C. Dávkové formy

Tuhá kompozice

[0139] V jednom provedení je farmaceutickou kompozicí tuhá kompozice.

[0140] V dalším provedení je farmaceutickou kompozicí tuhá kompozice, která je vhodná pro orální podávání. První a druhá sloučenina mohou být přítomny jako nezávislé, oddělené tuhé dávkové formy nebo kombinované ve stejné tuhé dávkové formě. Vhodné tuhé dávkové formy zahrnují kapsle, tablety, pilulky, prášky a granule. V takových tuhých dávkových formách může být první a/nebo druhá sloučenina smíchána s alespoň jedním inertním farmaceuticky přijatelným excipientem nebo nosičem, jako je citrát sodný nebo fosforečnan vápenatý a/nebo a) plnivy nebo nastavovačly, jako jsou škroby, laktóza, sacharóza, glukóza, mannitol a kyselina křemičitá; b) pojivy, jako je karboxymethylcelulóza, algináty, želatina, polyvinylpyrrolidon, sacharóza a arabská guma; c) zvlhčovačly, jako je glycerol; d) dezintegračními činidly, jako je agar-agar, uhličitan vápenatý, bramborový nebo tapiokový škrob, kyselina alginová, některé silikáty a uhličitan sodný; e) činidla zpomalující rozpouštění, jako je parafin; f) urychlovači absorpce, jako jsou kvarterní amoniové sloučeniny; g) smáčedly, jako je cetylalkohol a glycerolmonostearát; h) absorbenty, jako je kaolin a bentonitový jíl a i) lubrikanty, jako je mastek, stearát vápenatý, stearát hořečnatý, tuhé polyethylenglykoly, laurylsulfát sodný a jejich směsi. V případě kapslí, tablet a pilulek může dávková forma také obsahovat pufrovací činidla.

[0141] Tuhé kompozice podobného typu mohou být také použity jako plniva v měkkých a tvrdých želatinových kapslích za použití takových nosičů, jako je laktóza nebo mléčný cukr, stejně jako polyethylenglykoly s vysokou molekulovou hmotností a podobně.

[0142] Tuhé dávkové formy tablet, dražé, kapslí, pilulek a granulí mohou být připraveny s povlaky a tvrdými obaly, jako jsou enterosolventní povlaky a další povlaky dobře známé v

oboru farmaceutických formulací. Případně mohou obsahovat opacifikační činidla a mohou mít také kompozici, která uvolňuje účinnou látku (látky) pouze nebo přednostně v určité části střevního traktu, popřípadě s oddáleným účinkem. Příklady zapouštěcích kompozic, které mohou být použity, zahrnují polymerní látky a vosky.

[0143] První a/nebo druhá sloučenina může být také v mikroenkapsulované formě (odděleně nebo společně), popřípadě s jedním nebo více z výše uvedených nosičů.

Kapalná kompozice

[0144] V jednom provedení je farmaceutickou kompozicí kapalná kompozice. V jednom aspektu kompozice obsahuje vodu a je vhodná pro infuzi.

[0145] V dalším provedení je farmaceutickou kompozicí kapalná kompozice, která je vhodná pro intragastrické, intestinální (např. intraduodenální, intrajejunální), intranasální, subkutánní, intramuskulární nebo intravenózní podávání. V jednom aspektu je kompozice vhodná pro intragastrické podávání. V dalším aspektu je kompozice vhodná pro subkutánní podávání. V dalším aspektu je kompozice vhodná pro intramuskulární podávání. V dalším aspektu je kompozice vhodná pro intravenózní podání. V dalším aspektu je kompozice vhodná pro intestinální podávání. V dalším aspektu je kompozice vhodná pro intraduodenální podávání. V dalším aspektu je kompozice vhodná pro intrajejunální podávání. V dalším aspektu je kompozice vhodná pro intranasální podávání.

[0146] V dalším provedení je farmaceutickou kompozicí vodná farmaceutická kompozice mající koncentraci proléčiva L-dopa alespoň přibližně 5 mg/ml. V jednom aspektu je koncentrace proléčiva L-dopa alespoň přibližně 10 mg/ml. V dalším aspektu je koncentrace proléčiva L-dopa alespoň přibližně 20 mg/ml. V dalším aspektu je koncentrace proléčiva L-dopa alespoň přibližně 30 mg/ml. V dalším aspektu je koncentrace proléčiva L-dopa alespoň přibližně 50 mg/ml. V dalším aspektu je koncentrace proléčiva L-dopa alespoň přibližně 100 mg/ml. V dalším aspektu je koncentrace proléčiva L-dopa alespoň přibližně 150 mg/ml. V dalším aspektu je koncentrace proléčiva L-dopa alespoň přibližně 200 mg/ml. V dalším aspektu je koncentrace proléčiva L-dopa alespoň přibližně 250 mg/ml. V dalším aspektu je koncentrace proléčiva L-dopa alespoň přibližně 300 mg/ml. V dalším aspektu je koncentrace proléčiva L-dopa alespoň přibližně 350 mg/ml. V dalším aspektu je koncentrace proléčiva L-dopa alespoň přibližně 400 mg/ml. Výše uvedené koncentrace proléčiva L-dopa mohou být zejména koncentrace proléčiva L-dopa fosfátu, konkrétněji koncentrace proléčiva L-dopa 3'-monofosfátu, proléčiva L-dopa 4'-monofosfátu a/nebo proléčiva L-dopa 3',4'-difosfátu.

[0147] V dalším provedení je farmaceutickou kompozicí vodná farmaceutická kompozice mající koncentraci proléčiva karbidopa alespoň přibližně 5 mg/ml. V jednom aspektu je koncentrace proléčiva karbidopa alespoň přibližně 10 mg/ml. V dalším aspektu je koncentrace proléčiva karbidopa alespoň přibližně 20 mg/ml. V dalším aspektu je koncentrace proléčiva karbidopa alespoň přibližně 30 mg/ml. V dalším aspektu je koncentrace proléčiva karbidopa alespoň přibližně 50 mg/ml. V dalším aspektu je koncentrace proléčiva karbidopa alespoň přibližně 100 mg/ml. V dalším aspektu je koncentrace proléčiva karbidopa alespoň přibližně 150 mg/ml. V dalším aspektu je koncentrace proléčiva karbidopa alespoň přibližně 200 mg/ml. Výše uvedené koncentrace proléčiva karbidopa mohou být zejména koncentrace proléčiva karbidopa fosfátu, konkrétněji koncentrace proléčiva karbidopa 3'-monofosfátu, proléčiva karbidopa 4'-monofosfátu a/nebo koncentrace proléčiva karbidopa 3',4'-difosfátu.

D. Hladina pH

[0148] V jednom provedení mohou mít farmaceutické kompozice hodnotu pH $\geq \sim 2,0$, $\geq \sim 2,5$, $\geq \sim 3,0$, $\geq \sim 3,5$, $\geq \sim 4,0$, $\geq \sim 4,5$, $\geq \sim 5,0$, $\geq \sim 5,5$, $\geq \sim 6,0$, $\geq \sim 6,2$, $\geq \sim 6,4$, $\geq \sim 6,5$, $\geq \sim 6,6$, $\geq \sim 6,8$, $\geq \sim 7,0$, $\geq \sim 7,1$, $\geq \sim 7,2$, $\geq \sim 7,3$, $\geq \sim 7,4$, $\geq \sim 7,5$, $\geq \sim 7,6$, $\geq \sim 7,7$, $\geq \sim 7,8$, $\geq \sim 7,9$, $\geq \sim 8,0$, $\geq \sim 8,2$, $\geq \sim 8,4$, $\geq \sim 8,6$, $\geq \sim 8,8$ nebo $\geq \sim 9,0$. Hodnota pH je zejména $\geq \sim 7,4$. Výslovně popsané rozsahy zahrnují kombinace libovolné z výše uvedených hodnot, např. $\sim 2,0$ až $\sim 7,5$, $\sim 6,0$ až $\sim 9,0$, $\sim 6,4$ až $\sim 7,7$, $\sim 7,0$ až $\sim 7,9$, $\sim 7,3$ až $\sim 8,2$ atd. V jednom aspektu je pH od přibližně 2 do přibližně 8. V jednom aspektu je pH od přibližně 2,0 do přibližně 7,5. V dalším aspektu je pH od přibližně 3,0 do přibližně 7,5. V dalším aspektu je pH od přibližně 4,0 do přibližně 7,5. V dalším aspektu je pH od přibližně 5,0 do přibližně 7,5. V dalším aspektu je pH od přibližně 6,0 do přibližně 7,5.

E. Stabilita

[0149] V dalším provedení první sloučenina (např. proléčiva fosfátů) a druhá sloučenina (např. proléčiva fosfátů) ve farmaceutických kompozicích s výhodou mohou zůstat stabilní v kapalných kompozicích (např. vodných roztocích) při výše popsaných hodnotách pH po dobu $\geq \sim 24$ hodin, $\geq \sim 36$ hodin, $\geq \sim 48$ hodin, $\geq \sim 60$ hodin, $\geq \sim 72$ hodin, $\geq \sim 84$ hodin, $\geq \sim 96$ hodin, $\geq \sim 108$ hodin, $\geq \sim 120$ hodin, $\geq \sim 132$ hodin, $\geq \sim 136$ hodin, $\geq \sim 144$ hodin, $\geq \sim 156$ hodin, $\geq \sim 168$ hodin nebo $\geq \sim 180$ hodin. Zejména, farmaceutické kompozice mohou zůstat stabilní ve vodných roztocích po dobu $\geq \sim 24$ hodin při pH ~ 6 až ~ 8 . Výslovně popsané rozsahy zahrnují kombinace libovolné z výše uvedených hodnot, např. ~ 24 hodin až ~ 180 hodin, ~ 24 hodin až ~ 168 hodin, ~ 36 hodin až ~ 72 hodin atd. Taková zvýšená stabilita je důležitá pro kapalnou kompozici farmaceutických kompozic, protože kapalnou kompozici jsou typicky uchovávány před podáním (např. intragastricky, subkutánně, intrajejunálně, intranasálně, intramuskulárně a/nebo intravenózně), a tak musí první sloučenina a druhá sloučenina zůstat stabilní a výrazně nedegradovat v průběhu skladování.

F. Rozpustnost

[0150] V dalším provedení první sloučenina (např. proléčiva fosfátů) a druhá sloučenina (např. proléčiva fosfátů) ve farmaceutických kompozicích mají neočekávaně zvýšenou rozpustnost v kapalných kompozicích (např. vodných roztocích). Například první sloučenina a/nebo druhá sloučenina mohou mít rozpustnost při pH přibližně ~ 5 až ~ 8 , nebo konkrétněji při přibližně neutrálním pH přibližně 6,9 až přibližně 7,5, $\geq \sim 90$ mg/ml, $\geq \sim 100$ mg/ml, $\geq \sim 110$ mg/ml, $\geq \sim 120$ mg/ml, $\geq \sim 130$ mg/ml, $\geq \sim 140$ mg/ml, $\geq \sim 150$ mg/ml, $\geq \sim 160$ mg/ml, $\geq \sim 170$ mg/ml, $\geq \sim 180$ mg/ml, $\geq \sim 190$ mg/ml, $\geq \sim 200$ mg/ml, $\geq \sim 210$ mg/ml, $\geq \sim 220$ mg/ml, $\geq \sim 230$ mg/ml, $\geq \sim 240$ mg/ml, $\geq \sim 250$ mg/ml, $\geq \sim 260$ mg/ml, $\geq \sim 270$ mg/ml, $\geq \sim 280$ mg/ml, $\geq \sim 290$ mg/ml, $\geq \sim 300$ mg/ml, $\geq \sim 310$ mg/ml, $\geq \sim 320$ mg/ml, $\geq \sim 330$ mg/ml, $\geq \sim 340$ mg/ml, $\geq \sim 350$ mg/ml, $\geq \sim 360$ mg/ml, $\geq \sim 370$ mg/ml, $\geq \sim 380$ mg/ml, $\geq \sim 390$ mg/ml, $\geq \sim 400$ mg/ml, $\geq \sim 410$ mg/ml, $\geq \sim 420$ mg/ml, $\geq \sim 430$ mg/ml, $\geq \sim 440$ mg/ml, $\geq \sim 450$ mg/ml, $\geq \sim 460$ mg/ml, $\geq \sim 470$ mg/ml, $\geq \sim 480$ mg/ml, $\geq \sim 490$ mg/ml nebo $\geq \sim 500$ mg/ml. Výslovně popsané rozsahy zahrnují kombinace kteréhokoliv z výše uvedených hodnot, např. ~ 90 mg/ml až ~ 500 mg/ml, ~ 100 mg/ml až ~ 300 mg/ml, ~ 200 mg/ml až ~ 500 mg/ml atd. Zejména má první sloučenina rozpustnost při neutrálním pH, například přibližně 7,4, $\geq \sim 160$ mg/ml, zejména $\geq \sim 200$ mg/ml. Druhá sloučenina má zejména rozpustnost při neutrálním pH, například přibližně 7,4, $\geq \sim 370$ mg/ml, zejména $\geq \sim 400$ mg/ml. V jednom provedení má první sloučenina nebo její farmaceuticky přijatelná sůl rozpustnost alespoň přibližně 200 mg/ml ve vodném roztoku při přibližně neutrálním pH a druhá sloučenina nebo její farmaceuticky přijatelná sůl má rozpustnost alespoň přibližně 400 mg/ml ve vodném roztoku při přibližně neutrálním pH. Tato zvýšená rozpustnost umožňuje vyšší koncentrace první sloučeniny a/nebo druhé sloučeniny ve farmaceutické kompozici, což vede k účinnějším a vyšším systémovým hladinám první sloučeniny a/nebo druhé sloučeniny, jakmile jsou podány pacientovi.

G. Uvolňování hydrazinu

[0151] První sloučenina (např. proléčiva fosfátů) a/nebo druhá sloučenina (např. proléčiva fosfátů) mohou uvolňovat množství hydrazinu, který je karcinogenní. Je tedy důležité snížit uvolňování hydrazinu z farmaceutických kompozic. Bylo neočekávaně zjištěno, že zde popsané farmaceutické kompozice při pH ~5 až ~8 (např. 7,4) uvolňují hydrazin v množstvích $\leq \sim 60$ ppm/h, $\leq \sim 55$ ppm/h, $\leq \sim 50$ ppm/h, $\leq \sim 45$ ppm/h, $\leq \sim 40$ ppm/h, $\leq \sim 35$ ppm/h, $\leq \sim 30$ ppm/h, $\leq \sim 25$ ppm/h, $\leq \sim 20$ ppm/h, $\leq \sim 15$ ppm/h, $\leq \sim 10$ ppm/h, $\leq \sim 5$ ppm/h, $\leq \sim 4$ ppm/h, $\leq \sim 3$ ppm/h, $\leq \sim 2$ ppm/h, $\leq \sim 1$ ppm/h nebo $\leq \sim 0,5$ ppm/h. Výslovně popsané rozsahy zahrnují kombinace libovolné z výše uvedených hodnot, např., $\sim 0,5$ až ~ 60 ppm/h, ~ 1 ppm/h až ~ 40 ppm/h, ~ 1 ppm/h až ~ 10 ppm/h, ~ 2 ppm/h až ~ 4 ppm/h atd. Farmaceutické kompozice uvolňují zejména méně než ~ 1 ppm/h hydrazinu.

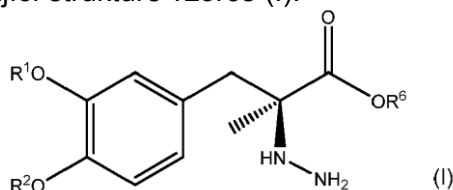
H. Připraveno k použití

[0152] V ještě dalších případech se předkládaný vynález týká lahvičky nebo zásobníku nebo nádoby nebo obalu, které jsou připraveny k okamžitému použití, a které jsou vhodné pro obsazení kapalně farmaceutické dávkové formulace. Takové obsazení může sloužit k udržování kapalně formulace obsahující jedno nebo více proléčiv karbidopa a/nebo jedno nebo více proléčiv L-dopa. Lahvičky mohou také sloužit pro skladování práškových forem proléčiv karbidopa a/nebo proléčiv L-dopa tak, že lahvička může být ve formátu připraveném k okamžitému použití, přičemž výsledkem rekonstituce s vodným vehikulem je injekce pro pacienta připravená k natažení nebo naplnění.

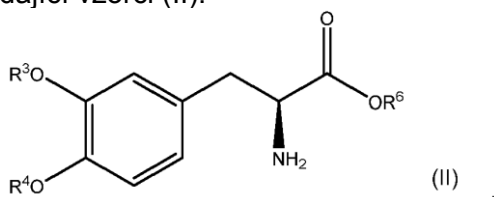
I. Farmaceutické kombinace

[0153] Jak je uvedeno výše, je zde také popsána farmaceutická kombinace obsahující první sloučeninu a druhou sloučeninu. První sloučenina nebo její farmaceuticky přijatelná sůl a druhá sloučenina nebo její farmaceuticky přijatelná sůl mohou být přítomny v jedné farmaceutické kompozici nebo mohou být přítomny v oddělených farmaceutických kompozicích. Pokud jsou oddělené, mohou být podávány společně, jak je zde podrobněji diskutováno.

[0154] V jednom provedení je zde tedy poskytnuta farmaceutická kombinace obsahující první sloučeninu odpovídající struktuře vzorce (I):



nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl, kde R^1 a R^2 jsou nezávisle zvoleny ze skupiny, kterou tvoří vodík, $-P(O)(OH)_2$ a $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; R^5 je C_1 - C_4 -alkyl; R^6 je vodík nebo C_1 - C_4 -alkyl; a za předpokladu, že alespoň jedno z R^1 a R^2 je $-P(O)(OH)_2$ nebo $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; a druhou sloučeninu odpovídající vzorci (II):



nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl, kde R^3 a R^4 jsou nezávisle zvoleny ze skupiny, kterou tvoří vodík, $-P(O)(OH)_2$, a $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; R^5 je C_1 - C_4 -alkyl; R^6 je vodík nebo C_1 - C_4 -alkyl; a za předpokladu, že alespoň jedno z R^3 a R^4 je $-P(O)(OH)_2$ nebo $-R^5-O-P(O)(OH)_2$.

V. Způsoby léčby

[0155] Předkládaný vynález se dále týká způsobů léčení Parkinsonovy choroby a souvisejících stavů, zahrnující podávání účinného množství proléčiva karbidopa a proléčiva L-dopa pacientovi.

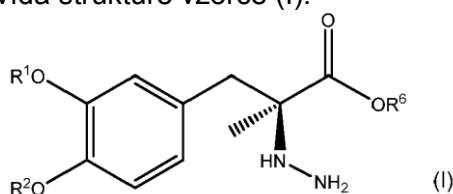
[0156] V některých provedeních způsobu léčby Parkinsonovy choroby a souvisejících stavů zahrnují poskytnutí záchranné terapie pro léčbu Parkinsonovy choroby a souvisejících stavů. Termín "záchranná terapie", jak je zde používán, je jakákoliv akutní a intermitentní terapie, která může být použita k léčbě náhlého opětovného nástupu motorických symptomů (např. náhlé "nefunkční" epizody nebo epizody "odeznění na konci dávky" a nepředvídatelné "funkční/nefunkční" epizody. Pacienti s motorickými komplikacemi způsobujícími postižení mohou cyklovat mezi "nefunkčními" obdobími, které jsou definovány jako periody špatné pohyblivosti, pomalosti a ztuhlosti, a "funkčními" obdobími, které jsou definovány jako období dobré kontroly motorického systému bez nepříjemné dyskineze.

[0157] V některých provedeních se proléčivo karbidopa fosfátu a proléčivo L-dopa podávají pacientovi ve formě farmaceutické kompozice obsahující obě proléčiva. V jiných provedeních se proléčivo karbidopa a proléčivo L-dopa podávají pacientovi odděleně.

A. První sloučenina a druhá sloučenina a jejich kombinace

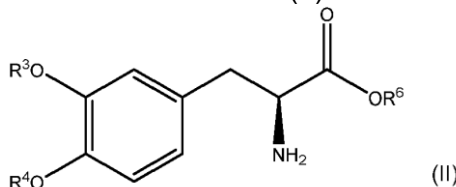
[0158] V jednom provedení se předkládaný vynález týká způsobu léčení stavu u subjektu (např. pacienta), který potřebuje takovou léčbu, kde tento způsob zahrnuje podávání pacientovi farmaceutické kombinace obsahující první sloučeninu a druhou sloučeninu, kde:

první sloučenina odpovídá struktuře vzorce (I):



nebo její farmaceuticky přijatelné soli, kde R^1 a R^2 jsou nezávisle zvoleny ze skupiny, kterou tvoří vodík, $-P(O)(OH)_2$ a $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; R^5 je C_1 - C_4 -alkyl; R^6 je vodík nebo C_1 - C_4 -alkyl; a za předpokladu, že alespoň jedno z R^1 a R^2 je $-P(O)(OH)_2$ nebo $-R^5-O-P(O)(OH)_2$;

druhá sloučenina odpovídá struktuře vzorce (II):



nebo její farmaceuticky přijatelné soli, kde R^3 a R^4 jsou nezávisle zvoleny ze skupiny, kterou tvoří vodík, $-P(O)(OH)_2$ a $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; kde R^5 je C_1 - C_4 -alkyl; R^6 je vodík nebo C_1 - C_4 -alkyl; a za předpokladu, že alespoň jedno z R^3 a R^4 je $-P(O)(OH)_2$ nebo $-R^5-O-P(O)(OH)_2$.

[0159] V jednom provedení se první sloučenina a druhá sloučenina podávají v množstvích, která společně poskytují terapeuticky účinek pro subjekt (např. pacienta).

[0160] V jednom provedení první sloučenina odpovídá struktuře vzorce (I-a) a druhá sloučenina odpovídá struktuře vzorce (II-a).

[0161] V dalším provedení první sloučenina odpovídá struktuře vzorce (I-b) a druhá sloučenina odpovídá struktuře vzorce (II-a).

[0162] V dalším provedení první sloučenina odpovídá struktuře vzorce (I-c) a druhá sloučenina odpovídá struktuře vzorce (II-a).

[0163] V dalším provedení, první sloučenina odpovídá struktuře vzorce (I-d) a druhá sloučenina odpovídá struktuře vzorce (II-a).

[0164] V dalším provedení první sloučenina odpovídá struktuře vzorce (I-e) a druhá sloučenina odpovídá struktuře vzorce (II-a).

[0165] V dalším provedení první sloučenina odpovídá struktuře vzorce (I-f) a druhá sloučenina odpovídá struktuře vzorce (II-a).

[0166] V dalším provedení první sloučenina odpovídá struktuře vzorce (I-a) a druhá sloučenina odpovídá struktuře vzorce (II-b).

[0167] V dalším provedení první sloučenina odpovídá struktuře vzorce (I-b) a druhá sloučenina odpovídá struktuře vzorce (II-b).

[0168] V dalším provedení první sloučenina odpovídá struktuře vzorce (I-c) a druhá sloučenina odpovídá struktuře vzorce (II-b).

[0169] V dalším provedení první sloučenina odpovídá struktuře vzorce (I-d) a druhá sloučenina odpovídá struktuře vzorce (II-b).

[0170] V dalším provedení první sloučenina odpovídá struktuře vzorce (I-e) a druhá sloučenina odpovídá struktuře vzorce (II-b).

[0171] V dalším provedení první sloučenina odpovídá struktuře vzorce (I-f) a druhá sloučenina odpovídá struktuře vzorce (II-b).

[0172] V dalším provedení první sloučenina odpovídá struktuře vzorce (I-a) a druhá sloučenina odpovídá struktuře vzorce (II-c).

[0173] V dalším provedení první sloučenina odpovídá struktuře vzorce (I-b) a druhá sloučenina odpovídá struktuře vzorce (II-c).

[0174] V dalším provedení první sloučenina odpovídá struktuře vzorce (I-c) a druhá sloučenina odpovídá struktuře vzorce (II-c).

[0175] V dalším provedení první sloučenina odpovídá struktuře vzorce (I-d) a druhá sloučenina odpovídá struktuře vzorce (II-c).

[0176] V dalším provedení první sloučenina odpovídá struktuře vzorce (I-e) a druhá sloučenina odpovídá struktuře vzorce (II-c).

[0177] V dalším provedení první sloučenina odpovídá struktuře vzorce (I-f) a druhá sloučenina odpovídá struktuře vzorce (II-c).

[0178] V dalším provedení, první sloučenina odpovídá struktuře vzorce (I-a) a druhá sloučenina odpovídá struktuře vzorce (II-d).

[0179] V dalším provedení první sloučenina odpovídá struktuře vzorce (I-b) a druhá sloučenina odpovídá struktuře vzorce (II-d).

[0180] V dalším provedení, první sloučenina odpovídá struktuře vzorce (I-c) a druhá sloučenina odpovídá struktuře vzorce (II-d).

[0181] V dalším provedení první sloučenina odpovídá struktuře vzorce (I-d) a druhá sloučenina odpovídá struktuře vzorce (II-d).

[0182] V dalším provedení první sloučenina odpovídá struktuře vzorce (I-e) a druhá sloučenina odpovídá struktuře vzorce (II-d).

[0183] V dalším provedení první sloučenina odpovídá struktuře vzorce (I-f) a druhá sloučenina odpovídá struktuře vzorce (II-d).

[0184] V dalším provedení první sloučenina odpovídá struktuře vzorce (I-a) a druhá sloučenina odpovídá struktuře vzorce (II-e).

[0185] V dalším provedení první sloučenina odpovídá struktuře vzorce (I-b) a druhá sloučenina odpovídá struktuře vzorce (II-e).

[0186] V dalším provedení první sloučenina odpovídá struktuře vzorce (I-c) a druhá sloučenina odpovídá struktuře vzorce (II-e).

[0187] V dalším provedení první sloučenina odpovídá struktuře vzorce (I-d) a druhá sloučenina odpovídá struktuře vzorce (II-e).

[0188] V dalším provedení první sloučenina odpovídá struktuře vzorce (I-e) a druhá sloučenina odpovídá struktuře vzorce (II-e).

[0189] V dalším provedení první sloučenina odpovídá struktuře vzorce (I-f) a druhá sloučenina odpovídá struktuře vzorce (II-e).

B. Léčené stavy

[0190] V jednom provedení je stavem léčeným podáváním první sloučeniny a druhé sloučeniny Parkinsonova choroba.

[0191] V dalším provedení je stavem léčeným podáváním první sloučeniny a druhé sloučeniny porucha spánku u pacienta s Parkinsonovou chorobou (tj. způsob zmírnění poruchy spánku u pacienta s Parkinsonovou chorobou).

[0192] V dalším provedení je stavem léčeným podáváním první sloučeniny a druhé sloučeniny zhoršený motorický výkon u pacienta s Parkinsonovou chorobou (tj. způsob zlepšení motorického výkonu u pacienta s Parkinsonovou chorobou).

[0193] V dalším provedení je stavem léčeným podáváním první sloučeniny a druhé sloučeniny noční postižení u pacienta s Parkinsonovou chorobou (tj. způsob snížení nočního postižení u pacienta s Parkinsonovou chorobou).

[0194] V dalším provedení se první sloučenina a druhá sloučenina podávají k léčbě motorických fluktuací u pacienta s Parkinsonovou chorobou.

[0195] V dalším provedení se první sloučenina a druhá sloučenina podávají k léčbě dyskineze u pacienta s Parkinsonovou chorobou.

[0196] V dalším provedení se první sloučenina a druhá sloučenina podávají pro oddálení nástupu motorických fluktuací u pacienta s Parkinsonovou chorobou.

[0197] V dalším provedení se první sloučenina a druhá sloučenina podávají pro oddálení nástupu dyskineze u pacienta s Parkinsonovou chorobou.

C. Podávání farmaceutické kompozice

[0198] V jednom provedení se předkládaný vynález týká způsobu léčení stavu, který potřebuje léčbu, kde tento způsob zahrnuje podávání terapeuticky účinného množství farmaceutické kompozice podle předkládaného vynálezu subjektu (např. pacientovi).

[0199] V jednom provedení podávaná kompozice obsahuje první sloučeninu odpovídající struktuře vzorce (I-a) a druhou sloučeninu odpovídající struktuře vzorce (II-a).

[0200] V dalším provedení podávaná kompozice obsahuje první sloučeninu odpovídající struktuře vzorce (I-b) a druhou sloučeninu odpovídající struktuře vzorce (II-a).

[0201] V dalším provedení podávaná kompozice obsahuje první sloučeninu odpovídající struktuře vzorce (I-c) a druhou sloučeninu odpovídající struktuře vzorce (II-a).

[0202] V dalším provedení podávaná kompozice obsahuje první sloučeninu odpovídající struktuře vzorce (I-d) a druhou sloučeninu odpovídající struktuře vzorce (II-a).

[0203] V dalším provedení podávaná kompozice obsahuje první sloučeninu odpovídající struktuře vzorce (I-e) a druhou sloučeninu odpovídající struktuře vzorce (II-a).

[0204] V dalším provedení podávaná kompozice obsahuje první sloučeninu odpovídající struktuře vzorce (I-f) a druhou sloučeninu odpovídající struktuře vzorce (II-a).

[0205] V dalším provedení podávaná kompozice obsahuje první sloučeninu odpovídající struktuře vzorce (I-a) a druhou sloučeninu odpovídající struktuře vzorce (II-b).

[0206] V dalším provedení podávaná kompozice obsahuje první sloučeninu odpovídající struktuře vzorce (I-b) a druhou sloučeninu odpovídající struktuře vzorce (II-b).

[0207] V dalším provedení podávaná kompozice obsahuje první sloučeninu odpovídající struktuře vzorce (I-c) a druhou sloučeninu odpovídající struktuře vzorce (II-b).

[0208] V dalším provedení podávaná kompozice obsahuje první sloučeninu odpovídající struktuře vzorce (I-d) a druhou sloučeninu odpovídající struktuře vzorce (II-b).

[0209] V dalším provedení podávaná kompozice obsahuje první sloučeninu odpovídající struktuře vzorce (I-e) a druhou sloučeninu odpovídající struktuře vzorce (II-b).

[0228] V dalším provedení podávaná kompozice obsahuje první sloučeninu odpovídající struktuře vzorce (I-f) a druhou sloučeninu odpovídající struktuře vzorce (II-e).

D. Léčené stavy

[0229] V jednom provedení je stavem léčeným podáváním farmaceutické kompozice Parkinsonova choroba.

[0230] V dalším provedení je stavem léčeným podáváním farmaceutické kompozice porucha spánku u pacienta s Parkinsonovou chorobou (tj. způsob zmírnění poruchy spánku u pacienta s Parkinsonovou chorobou).

[0231] V dalším provedení je stavem léčeným podáváním farmaceutické kompozice zhoršený motorický výkon u pacienta s Parkinsonovou chorobou (tj. způsob zlepšení motorického výkonu u pacienta s Parkinsonovou chorobou).

[0232] V dalším provedení je farmaceutická kompozice podávána k léčbě motorických fluktuací u pacienta s Parkinsonovou chorobou.

[0233] V dalším provedení se farmaceutická kompozice podává k léčbě dyskineze u pacienta s Parkinsonovou chorobou.

[0234] V dalším provedení je farmaceutická kompozice podávána pro oddálení nástupu motorických fluktuací u pacienta s Parkinsonovou chorobou.

[0235] V dalším provedení je farmaceutická kompozice podávána pro oddálení nástupu dyskineze u pacienta s Parkinsonovou chorobou.

[0236] V dalším provedení je stavem léčeným podáváním farmaceutické kompozice noční postižení u pacienta s Parkinsonovou chorobou (tj. způsob snížení nočního postižení u pacienta s Parkinsonovou chorobou).

E. Hmotnostní poměry a způsoby podávání

[0237] Obecně platí, že hmotnostní poměr první sloučeniny (např. proléčiv fosfátů) a druhé sloučeniny (např. proléčiv fosfátů) podávaných pacientovi (buď samostatně, nebo společně v jedné farmaceutické kompozici) je od přibližně 1:1 do přibližně 1:50. V jednom aspektu je hmotnostní poměr od přibližně 1:2 do přibližně 1:15. V dalším aspektu je hmotnostní poměr od přibližně 1:4 do přibližně 1:10. V dalším aspektu je hmotnostní poměr přibližně 1:4. V dalším aspektu je hmotnostní poměr přibližně 1:7,5. V dalším aspektu je hmotnostní poměr přibližně 1:10.

[0238] V jednom provedení první sloučenina (např. proléčiva fosfátů) a druhá sloučenina (např. proléčiva fosfátů) jsou podávány pacientovi ve formě tuhé kompozice (nebo tuhých kompozic). V jednom aspektu je kompozice vhodná pro orální podávání.

[0239] V jednom provedení první sloučenina (např. proléčiva fosfátů) a druhá sloučenina (např. proléčiva fosfátů) jsou podávány pacientovi ve formě kapalné kompozice (nebo kapalných kompozic). V jednom aspektu kompozice obsahuje vodu a je vhodná pro infuzi.

[0240] V dalším provedení první sloučenina (např. proléčiva fosfátů) a druhá sloučenina (např. proléčiva fosfátů) jsou podávány pacientovi jako kapalná kompozice (buď samostatně

nebo ve stejné farmaceutické kompozici), která je vhodná pro intragastrické, subkutánní, intranasální, intramuskulární nebo intravenózní podání. V jednom aspektu je kapalná kompozice vhodná pro intragastrické podávání. V dalším aspektu je kapalná kompozice vhodná pro subkutánní podávání. V dalším aspektu je kapalná kompozice vhodná pro intramuskulární podávání. V dalším aspektu je kapalná kompozice vhodná pro intravenózní podání. V dalším aspektu je kapalná kompozice vhodná pro intranasální podávání.

[0241] V dalším provedení první sloučenina (např. proléčiva fosfátů) a druhá sloučenina (např. proléčiva fosfátů) jsou podávány intestinálním podáním (např. intrajejunálním, intraduodenálním) (buď samostatně, nebo ve stejné farmaceutické kompozici). Mohou být podávány (nebo "infundovány") přímo do střeva, např. duodena nebo jejunu permanentní sondou vloženou pomocí perkutánní endoskopické gastrostomie, například s vnější transabdominální sondou a vnitřní intestinální sondou. V jednom aspektu první sloučenina (např. proléčiva fosfátů) a druhá sloučenina (např. proléčiva fosfátů) jsou podávány pomocí sondy zavedené radiologickou gastrojejunostomií. V dalším aspektu první sloučenina (např. proléčiva fosfátů) a druhá sloučenina (např. proléčiva fosfátů) jsou podávány přes dočasnou nasoduodenální sondu, která je zavedena pacientovi předem, aby se určilo, zda pacient příznivě reaguje na způsob léčby před vložením permanentní sondy.

[0242] V některých provedeních, kde první sloučenina (např. proléčiva fosfátů) a druhá sloučenina (např. proléčiva fosfátů) jsou podávány intestinálním podáním, může být podávání prováděno s použitím přenosné pumpy, jako je pumpa prodávaná pod obchodním názvem CADD-Legacy Duodopa.RTM. pump®. Konkrétně zásobník, váček nebo lahvička obsahující první sloučeninu (např. proléčiva fosfátů) a druhou sloučeninu (např. proléčiva fosfátů) mohou být připojeny k pumpě pro vytvoření dodávacího systému. Dodávací systém je pak připojen k nasoduodenální sondě, transabdominálnímu portu, duodenální sondě nebo jejunální sondě pro intestinální aplikaci.

[0243] V jednom provedení způsob zahrnuje podávání první sloučeniny a druhé sloučeniny pacientovi v podstatě kontinuálně po dobu alespoň přibližně 12 hodin. V dalších aspektech první sloučenina (např. proléčiva fosfátů) a druhá sloučenina (např. proléčiva fosfátů) jsou podávány v podstatě kontinuálně po dobu alespoň přibližně 16 hodin, alespoň přibližně 24 hodin, přibližně 2 dny, přibližně 3 dny, přibližně 4 dny, přibližně 5 dní, přibližně 6 dní, přibližně jeden týden nebo déle. První sloučenina (např. proléčiva fosfátů) a druhá sloučenina (např. proléčiva fosfátů) mohou být subkutánně podávány zejména v podstatě kontinuálně po dobu alespoň přibližně 16 hodin.

F. Dávkování a koncentrace v plazmě

[0244] V jednom provedení je dávkování první sloučeniny a druhé sloučeniny podávané pacientovi upraveno tak, aby se optimalizovala klinická odezva dosažená subjektem (např. pacientem), což znamená maximalizace doby trvání funkčních epizod během dne minimalizací počtu a doby trvání nefunkčních epizod (tj. bradykinéza) a minimalizace doby trvání funkčních epizod s deaktivující dyskinezí.

[0245] V jednom provedení denní dávka proléčiva L-dopa (tj. druhé sloučeniny) podávaného pacientovi podle způsobů podle předkládaného vynálezu může být například přibližně 20 až přibližně 1000000 mg, přibližně 20 až přibližně 100000 mg, přibližně 20 až přibližně 10000 mg, přibližně 20 až přibližně 5000 mg, přibližně 20 mg až přibližně 4000 mg, přibližně 20 mg až přibližně 3000 mg, přibližně 20 mg až přibližně 2000 mg nebo přibližně 20 mg až přibližně 1000 mg denně. Proléčivo L-dopa fosfátů, konkrétněji proléčivo L-dopa 3'-monofosfátu, proléčivo L-dopa 4'-monofosfátu a/nebo proléčivo L-dopa 3',4'-difosfátu je podáváno zejména ve výše uvedených denních dávkách.

[0246] V jednom provedení denní dávka proléčiva karbidopa (tj. první sloučeniny) podávaného pacientovi podle způsobů podle předkládaného popisu může být například 0 mg až přibližně 2500 mg, 0 mg až přibližně 1250 mg, 0 mg až přibližně 1000 mg, 0 mg až přibližně 750 mg, 0 mg až přibližně 625 mg, 0 mg až přibližně 500 mg, 0 mg až přibližně 375 mg, 0 mg až přibližně 250 mg nebo 5 mg až přibližně 125 mg denně. Proléčivo karbidopa fosfátů, konkrétněji proléčivo karbidopa 3'-monofosfátu, proléčivo karbidopa 4'-monofosfátu a/nebo proléčivo karbidopa 3',4'-difosfátu je podáváno zejména ve výše uvedených denních dávkách.

[0247] V některých provedeních je množství první sloučeniny a množství druhé sloučeniny podáváno tak, že v kombinaci jsou dostatečné pro dosažení plazmatické hladiny L-dopa u pacienta alespoň přibližně 100 ng/ml. V jednom aspektu je plazmatická hladina L-dopa alespoň přibližně 200 ng/ml. V dalším aspektu je plazmatická hladina L-dopa alespoň přibližně 300 ng/ml. V dalším aspektu je plazmatická hladina L-dopa alespoň přibližně 400 ng/ml. V dalším aspektu je plazmatická hladina L-dopa alespoň přibližně 500 ng/ml. V dalším aspektu je plazmatická hladina L-dopa alespoň přibližně 600 ng/ml. V dalším aspektu je plazmatická hladina L-dopa alespoň přibližně 700 ng/ml. V dalším aspektu je plazmatická hladina L-dopa alespoň přibližně 800 ng/ml. V dalším aspektu je plazmatická hladina L-dopa alespoň přibližně 900 ng/ml. V dalším aspektu je plazmatická hladina L-dopa alespoň přibližně 1000 ng/ml. V dalším aspektu je plazmatická hladina L-dopa alespoň přibližně 1500 ng/ml. V dalším aspektu je plazmatická hladina L-dopa alespoň přibližně 2 000 ng/ml. V dalším aspektu je plazmatická hladina L-dopa alespoň přibližně 3000 ng/ml. V dalším aspektu je plazmatická hladina L-dopa alespoň přibližně 4000 ng/ml. V dalším aspektu je plazmatická hladina L-dopa alespoň přibližně 5000 ng/ml. V dalším aspektu je plazmatická hladina L-dopa alespoň přibližně 6000 ng/ml. V dalším aspektu je plazmatická hladina L-dopa alespoň přibližně 7 000 ng/ml. V dalším aspektu je plazmatická hladina L-dopa alespoň přibližně 8 000 ng/ml. V dalším aspektu je plazmatická hladina L-dopa alespoň přibližně 9 000 ng/ml. První sloučeninou může být zejména proléčivo karbidopa fosfátů, konkrétněji proléčivo karbidopa 3'-monofosfátu, proléčivo karbidopa 4'-monofosfátu a/nebo proléčivo karbidopa 3',4'-difosfátu. Druhou sloučeninou může být zejména proléčivo L-dopa fosfátu, konkrétněji proléčivo L-dopa 3'-monofosfátu, proléčivo L-dopa 4'-monofosfátu a/nebo proléčivo L-dopa 3',4'-difosfátu.

[0248] V některých provedeních je množství první sloučeniny a množství druhé sloučeniny podáváno tak, že v kombinaci jsou dostatečné k dosažení plazmatické hladiny L-dopa od přibližně 10 ng/ml do přibližně 9 000 ng/ml. V jednom aspektu je plazmatická hladina L-dopa od přibližně 10 ng/ml do přibližně 8 000 ng/ml. V dalším aspektu je plazmatická hladina L-dopa od přibližně 25 ng/ml do přibližně 6 000 ng/ml. V dalším aspektu je plazmatická hladina L-dopa od přibližně 50 ng/ml do přibližně 4000 ng/ml. V dalším aspektu je plazmatická hladina L-dopa od přibližně 100 ng/ml do přibližně 2 000 ng/ml. V dalším aspektu je plazmatická hladina L-dopa od přibližně 25 ng/ml do přibližně 1200 ng/ml. V dalším aspektu je plazmatická hladina L-dopa od přibližně 10 ng/ml do přibližně 500 ng/ml. V dalším aspektu je plazmatická hladina L-dopa od přibližně 25 ng/ml do přibližně 500 ng/ml. První sloučeninou může být zejména proléčivo karbidopa fosfátů, konkrétněji proléčivo karbidopa 3'-monofosfátu, proléčivo karbidopa 4'-monofosfátu a/nebo proléčivo karbidopa 3',4'-difosfátu. Druhou sloučeninou může být zejména proléčivo L-dopa fosfátů, konkrétněji proléčivo L-dopa 3'-monofosfátu, proléčivo L-dopa 4'-monofosfátu a/nebo proléčivo L-dopa 3',4'-difosfátu.

[0249] V některých provedeních mohou být výše popsaná rozmezí koncentrací L-dopa udržována po dobu alespoň přibližně 1hodinového intervalu, 2hodinového intervalu, 3hodinového intervalu, 4hodinového intervalu, 5hodinového intervalu, 6hodinového intervalu, 7hodinového intervalu, 8hodinového intervalu, 9hodinového intervalu, 10hodinového intervalu, 11hodinového intervalu, 12hodinového intervalu, 13hodinového

intervalu, 14hodinového intervalu, 15hodinového intervalu, 16hodinového intervalu, 17hodinového intervalu, 18hodinového intervalu, 19hodinového intervalu, 20hodinového intervalu, 21hodinového intervalu, 22hodinového intervalu, 23hodinového intervalu nebo 24hodinového intervalu.

G. Hladiny krevní plazmy proléčiva L-dopa fosfátu a proléčiva karbidopa fosfátu.

[0250] Bylo zjištěno, že v některých provedeních po podání první sloučeniny a druhé sloučeniny zůstává neočekávaná koncentrace druhé sloučeniny, tj. proléčiva L-dopa fosfátu, v krevní plazmě a nepřemění se na L-dopa. Navíc se může vyskytovat neočekávaná koncentrace první sloučeniny, tj. proléčiva karbidopa fosfátu, která zůstává v krevní plazmě a nepřemění se na karbidopa. Překvapivě může proléčivo L-dopa fosfátu a/nebo proléčivo karbidopa fosfátu zůstat v krevní plazmě během celého trvání kontinuální infuze první sloučeniny a/nebo druhé sloučeniny.

[0251] V některých provedeních tedy podání první a druhé sloučeniny vede k plazmatické hladině proléčiva L-dopa fosfátu přibližně 0 ng/ml až přibližně 3600 ng/ml, přibližně 1 ng/ml až přibližně 3600 ng/ml nebo přibližně 10 ng/ml až přibližně 3600 ng/ml. V jednom aspektu je plazmatická hladina proléčiva L-dopa fosfátu přibližně 10 ng/ml až přibližně 3200 ng/ml. V dalším aspektu je plazmatická hladina proléčiva L-dopa fosfátu přibližně 25 ng/ml až přibližně 2800 ng/ml. V dalším aspektu je plazmatická hladina proléčiva L-dopa fosfátu přibližně 50 ng/ml až přibližně 2400 ng/ml. V dalším aspektu je plazmatická hladina proléčiva L-dopa fosfátu přibližně 10 ng/ml až přibližně 2000 ng/ml. V dalším aspektu je plazmatická hladina proléčiva L-dopa fosfátu přibližně 25 ng/ml až přibližně 1600 ng/ml. V dalším aspektu je plazmatická hladina proléčiva L-dopa fosfátu přibližně 25 ng/ml až přibližně 1200 ng/ml. V dalším aspektu je plazmatická hladina proléčiva L-dopa fosfátu přibližně 10 ng/ml až přibližně 800 ng/ml. V dalším aspektu je plazmatická hladina proléčiva L-dopa fosfátu přibližně 10 ng/ml až přibližně 400 ng/ml. V dalším aspektu je plazmatická hladina proléčiva L-dopa fosfátu přibližně 10 ng/ml až přibližně 200 ng/ml. V dalším aspektu je plazmatická hladina proléčiva L-dopa fosfátu přibližně 10 ng/ml až přibližně 100 ng/ml.

[0252] V některých provedeních podávání první a druhé sloučeniny vede k plazmatické hladině proléčiva karbidopa fosfátu v plazmě přibližně 0 ng/ml až přibližně 600 ng/ml, přibližně 1 ng/ml až přibližně 600 ng/ml nebo přibližně 10 ng/ml až přibližně 1 ng/ml až přibližně 600 ng/ml. V jednom aspektu je plazmatická hladina proléčiva karbidopa fosfátu v plazmě přibližně 10 ng/ml až přibližně 500 ng/ml. V dalším aspektu je plazmatická hladina proléčiva karbidopa fosfátu v plazmě přibližně 10 ng/ml až přibližně 400 ng/ml. V dalším aspektu je plazmatická hladina proléčiva karbidopa fosfátu v plazmě přibližně 10 ng/ml až přibližně 300 ng/ml. V dalším aspektu je plazmatická hladina proléčiva karbidopa fosfátu v plazmě přibližně 10 ng/ml až přibližně 200 ng/ml. V dalším aspektu je plazmatická hladina proléčiva karbidopa fosfátu v plazmě přibližně 10 ng/ml až přibližně 100 ng/ml. V dalším aspektu je plazmatická hladina proléčiva karbidopa fosfátu v plazmě přibližně 25 ng/ml až přibližně 600 ng/ml. V dalším aspektu je plazmatická hladina proléčiva karbidopa fosfátu v plazmě přibližně 25 ng/ml až přibližně 500 ng/ml. V dalším aspektu je plazmatická hladina proléčiva karbidopa fosfátu v plazmě přibližně 25 ng/ml až přibližně 400 ng/ml. V dalším aspektu je plazmatická hladina proléčiva karbidopa fosfátu v plazmě přibližně 25 ng/ml až přibližně 300 ng/ml. V dalším aspektu je plazmatická hladina proléčiva karbidopa fosfátu v plazmě přibližně 25 ng/ml až přibližně 200 ng/ml. V dalším aspektu je plazmatická hladina proléčiva karbidopa fosfátu v plazmě přibližně 25 ng/ml až přibližně 100 ng/ml.

[0253] Rozsahy koncentrací proléčiv L-dopa fosfátu a/nebo rozsahy plazmatických koncentrací proléčiv karbidopa fosfátu mohou být udržovány po dobu alespoň přibližně 1hodinového intervalu, 2hodinového intervalu, 3hodinového intervalu, 4hodinového intervalu, 5hodinového intervalu, 6hodinového intervalu, 7hodinového intervalu,

8hodinového intervalu, 9hodinového intervalu, 10hodinového intervalu, 11hodinového intervalu, 12hodinového intervalu, 13hodinového intervalu, 14hodinového intervalu, 15hodinového intervalu, 16hodinového intervalu, 17hodinového intervalu, 18hodinového intervalu, 19hodinového intervalu, 20hodinového intervalu, 21hodinového intervalu, 22hodinového intervalu, 23hodinového intervalu nebo 24hodinového intervalu. Dále mohou být rozsahy koncentrací proléčiv L-dopa fosfátu a/nebo rozsahy proléčiv karbidopa fosfátu udržovány ve výše uvedených intervalech den po dni, např. 2 dny, 3 dny, 4 dny, 5 dní, 6 dní, 7 dní atd. Bez vazby na teorii to může napomoci kontinuálnímu podávání první a druhé sloučeniny (buď společně, nebo odděleně).

[0254] V některých provedeních je množství první sloučeniny a množství druhé sloučeniny podáváno tak, aby bylo dostatečné pro udržení plazmatické hladiny karbidopa nižší než přibližně 2500 ng/ml. V jednom aspektu je plazmatická hladina karbidopa nižší než přibližně 2000 ng/ml. V dalším aspektu je plazmatická hladina karbidopa nižší než přibližně 1500 ng/ml. V dalším aspektu je plazmatická hladina karbidopa nižší než přibližně 1000 ng/ml. V dalším aspektu je plazmatická hladina karbidopa nižší než přibližně 500 ng/ml. V dalším aspektu je plazmatická hladina karbidopa nižší než přibližně 250 ng/ml. V dalším aspektu je plazmatická hladina karbidopa nižší než přibližně 100 ng/ml. V dalším aspektu je plazmatická hladina karbidopa nižší než přibližně 50 ng/ml. V dalším aspektu je plazmatická hladina karbidopa nižší než přibližně 25 ng/ml.

[0255] V některých provedeních jsou výše popsané rozsahy plazmatických koncentrací karbidopa udržovány po dobu alespoň přibližně: 1hodinového intervalu, 2hodinového intervalu, 3hodinového intervalu, 4hodinového intervalu, 5hodinového intervalu, 6hodinového intervalu, 7hodinového intervalu, 8hodinového intervalu, 9hodinového intervalu, 10hodinového intervalu, 11hodinového intervalu, 12hodinového intervalu, 13hodinového intervalu, 14hodinového intervalu, 15hodinového intervalu, 16hodinového intervalu, 17hodinového intervalu, 18hodinového intervalu, 19hodinového intervalu, 20hodinového intervalu, 21hodinového intervalu, 22hodinového intervalu, 23hodinového intervalu nebo 24hodinového intervalu.

H. Fosforové zatížení

[0256] V některých provedeních se množství první sloučeniny a množství druhé sloučeniny může podávat subjektu a dosáhnout příjmu fosforu méně než přibližně 2000 mg/den, nebo méně než přibližně 2500 mg/den, nebo méně než přibližně 3000 mg/den. mg/den. Hodnota 3000 mg/den je přijatelná horní přípustná úroveň příjmu. Viz DRI Dietary Reference Intakes for Calcium, Phosphorus, Vitamin D and Fluoride na stránce www.nap.edu/ctalog/5776. V dalších provedeních podávání terapeutických koncentrací první a druhé sloučeniny subjektu vede k celkovému zatížení fosforem přibližně 350 mg/den až přibližně 550 mg/den, nebo přibližně 400 mg/den až přibližně 500 mg/den, nebo přibližně 400 mg/den až přibližně 450 mg/den, nebo přibližně 427 mg/den. Průměrný příjem fosforu v potravě v USA je přibližně 1500 mg/den. Viz Ervin R.B., et al. 2004. Dietary intake of selected minerals for the United States population: 1999-2000. Adv Data. Apr 27;(341):1-5. Celková expozice fosforu při podání první a druhé sloučeniny tedy může být přibližně 1850 mg/den až přibližně 2000 mg/den, nebo přibližně 1900 mg/den až přibližně 1950 mg/den nebo přibližně 1927 mg/den, což je výrazně nižší, než je přijatelná horní přípustná úroveň 3000 mg/den.

VI. Společné podávání a/nebo doplňková terapie

[0257] Způsoby léčení podle předkládaného vynálezu mohou volitelně dále zahrnovat podávání jednoho nebo více terapeutických činidel pro léčení Parkinsonovy choroby (např. antiparkinsonika) kromě proléčiva L-dopa a proléčiva karbidopa. V jednom provedení

způsob dále zahrnuje podání dalšího antiparkinsonika subjektu. V jednom provedení je další terapeutické činidlo (činidla) vybráno ze skupiny, kterou tvoří inhibitory dekarboxylázy jiné než karbidopa (např. benserazid), inhibitory katechol-O-methyl transferázy ("COMT") (např. entakapon a tolkapon) a inhibitory monoaminoxidázy A ("MAO-A") nebo inhibitory monoaminoxidázy B ("MAO-B") (např. moklobemid, rasagilin, selegilin a safinamid). V jednom aspektu je další terapeutické činidlo (činidla) vybráno ze skupiny, kterou tvoří inhibitory dekarboxylázy jiné než karbidopa. V dalším aspektu je další terapeutické činidlo (činidla) vybráno ze skupiny, kterou tvoří inhibitory COMT, jako je entakapon. V dalším aspektu je další terapeutické činidlo (činidla) vybráno ze skupiny, kterou tvoří inhibitory MAO-A. V dalším aspektu je další terapeutické činidlo (činidla) vybráno ze skupiny obsahující inhibitory MAO-B.

[0258] Další terapeutická činidla a první a druhá sloučenina mohou být podávány společně nebo odděleně; a v podstatě současně nebo následně. Navíc mohou být další terapeutická činidla a první a druhá sloučenina v oddělených dávkových formách, které mohou být stejné nebo různé. Entakapon může být například použit přídatně a může být podáván orálně a zde popsaná první a druhá sloučenina mohou být podány subkutánně (odděleně nebo společně ve stejné farmaceutické kompozici). Dále mohou být terapeutická činidla a první a druhá sloučenina volitelně baleny společně, například v jedné nádobě nebo ve více nádobách v jednom vnějším obalu, nebo společně prezentovány v odděleném obalu ("běžná prezentace").

[0259] Podobným způsobem mohou farmaceutické kompozice podle předkládaného vynálezu případně dále obsahovat jedno nebo více dalších terapeutických činitel pro léčbu Parkinsonovy choroby, jak je popsáno výše.

VII. Soupravy

[0260] Předkládaný vynález se také týká souprav obsahujících jednu nebo více farmaceutických dávkových forem obsahujících proléčivo karbidopa fosfátu; souprav obsahujících jednu nebo více farmaceutických dávkových forem obsahujících proléčivo L-dopa fosfátu; a souprav obsahujících jednu nebo více farmaceutických dávkových forem obsahujících jak proléčivo karbidopa fosfátu, tak i proléčivo L-dopa fosfátu. Souprava může případně obsahovat jedno nebo více dalších terapeutických činitel a/nebo instrukcí, například instrukce pro použití soupravy pro léčbu pacienta, který má Parkinsonovu chorobu a související stav.

[0261] V jednom případě souprava obsahuje první farmaceutickou dávkovou formu, kde první farmaceutická dávková forma obsahuje první sloučeninu odpovídající struktuře vzorce (I) nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl. V jednom aspektu souprava obsahuje druhou farmaceutickou dávkovou formu obsahující druhou sloučeninu odpovídající struktuře vzorce (II) nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl. V dalším aspektu první farmaceutická dávková forma dále obsahuje druhou sloučeninu odpovídající struktuře vzorce (II) nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl. V dalším aspektu jsou první farmaceutická dávková forma a tam, kde je to použitelné, druhá farmaceutická dávková forma kapalnými farmaceutickými dávkovými formami.

[0262] Jelikož dopamin je achirální sloučenina, různá provedení popsaná výše by mohla být upravena pro použití s proléčivem D-dopa fosfátu nebo racemátem proléčiva D-dopa fosfátu a proléčiva L-dopa fosfátu místo proléčiva L-dopa fosfátu.

VIII. Polymorfy proléčiv L-dopa a karbidopa

[0263] Konkrétní krystalické formy proléčiv L-dopa a proléčiv karbidopa popsaných výše byly také identifikovány a jsou zde popsány. Konkrétněji jsou takovými krystalickými formami anhydrát L-dopa 4'-monofosfátu (i), anhydrát L-dopa 4'-monofosfátu (ii), L-dopa 3'-monofosfát, trihydrát L-dopa 3',4'-difosfátu, trihydrát karbidopa 4'-monofosfátu, dihydrát karbidopa 4'-monofosfátu, dehydrát karbidopa 4'-monofosfátu, karbidopa 3'-monofosfát (i), karbidopa 3'-monofosfát (ii) a sodná sůl karbidopa 3',4'-difosfátu.

A. Polymorfy proléčiv L-dopa

[0264] Anhydrát L-dopa 4'-monofosfátu (i) jako krystalická tuhá látka může být identifikována charakteristickými píky v práškovém rentgenovém difraktogramu (obrázek 13). Odborník v oboru analytické chemie by byl schopen snadno identifikovat tuhou látku anhydrátu L-dopa 4'-monofosfátu (i) pouze jedním charakteristickým píkem v práškovém rentgenovém difraktogramu. Proto v jednom nebo více případech je poskytnut krystalický anhydrát L-dopa 4'-monofosfátu (i), který vykazuje alespoň 1, alespoň 2, alespoň 3, alespoň 4, alespoň 5, alespoň 6, alespoň 7, alespoň 8, alespoň 9, alespoň 10, alespoň 11, alespoň 12, alespoň 13, alespoň 14 nebo 15 charakteristických píků v práškovém rentgenovém difraktogramu při hodnotách dvou theta $10,261\pm 0,20$, $12,053\pm 0,20$, $13,759\pm 0,20$, $14,932\pm 0,20$, $16,147\pm 0,20$, $16,718\pm 0,20$, $17,34\pm 0,20$, $19,254\pm 0,20$, $20,654\pm 0,20$, $22,078\pm 0,20$, $23,599\pm 0,20$, $24,198\pm 0,20$, $25,898\pm 0,20$, $26,338\pm 0,20$ a $27,117\pm 0,20$. Byly také získány parametry buněk krystalografické jednotky anhydrátu L-dopa 4'-monofosfátu (i) a byly stanoveny jako: a je $7,0508 \text{ \AA}$, b je $10,6253 \text{ \AA}$, c je $14,7588 \text{ \AA}$, aby se získal objem buněk $1105,68 \text{ \AA}^3$, kde a, b a c jsou každé reprezentativní délka krystalové mřížky.

[0265] Anhydrát L-dopa 4'-monofosfátu (ii) jako krystalická tuhá látka může být identifikována charakteristickými píky v práškovém rentgenovém difraktogramu (obrázek 14). Odborník v oboru analytické chemie bude schopen snadno identifikovat tuhou látku anhydrátu L-dopa 4'-monofosfátu (ii) pouze jedním charakteristickým píkem v práškovém rentgenovém difraktogramu. V jednom nebo více případech je tedy poskytnut krystalický anhydrát L-dopa 4'-monofosfátu (ii), který vykazuje alespoň 1, alespoň 2, alespoň 3, alespoň 4, alespoň 5, alespoň 6, alespoň 7, alespoň 8, alespoň 9, alespoň 10, alespoň 11, alespoň 12, alespoň 13, alespoň 14 nebo 15 charakteristických píků v práškovém rentgenovém difraktogramu při hodnotách dvou theta $8,468\pm 0,20$, $10,234\pm 0,20$, $11,821\pm 0,20$, $13,084\pm 0,20$, $13,503\pm 0,20$, $15,48\pm 0,20$, $15,848\pm 0,20$, $16,513\pm 0,20$, $18,447\pm 0,20$, $19,346\pm 0,20$, $20,239\pm 0,20$, $21,139\pm 0,20$, $24,221\pm 0,20$, $24,865\pm 0,20$, $25,647\pm 0,20$.

[0266] L-dopa 3'-monofosfát jako krystalická tuhá látka může být identifikována charakteristickými píky v práškovém rentgenovém difraktogramu (obrázek 15). Odborník v oboru analytické chemie bude schopen snadno identifikovat tuhou látku L-dopa 3'-monofosfátu pouze jedním charakteristickým píkem v práškovém rentgenovém difraktogramu. V jednom nebo více případech je tedy poskytnut krystalický L-dopa 3'-monofosfát, který vykazuje alespoň 1, alespoň 2, alespoň 3, alespoň 4, alespoň 5, alespoň 6, alespoň 7, přinejmenším 7, 8, alespoň 9, alespoň 10, alespoň 11, alespoň 12, alespoň 13, alespoň 14 nebo 15 charakteristických píků v práškovém rentgenovém difraktogramu při hodnotách dvou theta $8,662\pm 0,20$, $11,286\pm 0,20$, $15,079\pm 0,20$, $15,678\pm 0,20$, $16,786\pm 0,20$, $17,288\pm 0,20$, $18,438\pm 0,20$, $19,682\pm 0,20$, $20,946\pm 0,20$, $22,188\pm 0,20$, $22,671\pm 0,20$, $23,088\pm 0,20$, $24,144\pm 0,20$, $24,744\pm 0,20$ a $25,383\pm 0,20$.

[0267] Trihydrát L-dopa 3',4'-difosfátu jako krystalická tuhá látka může být identifikován charakteristickými píky v práškovém rentgenovém difraktogramu (obrázek 16). Odborník v oboru analytické chemie bude schopen snadno identifikovat tuhou látku trihydrátu L-dopa 3',4'-difosfátu pouze jedním charakteristickým píkem v práškovém rentgenovém difraktogramu. V jednom nebo více případech je tedy poskytnut krystalický trihydrát L-dopa 3',4'-difosfátu, který vykazuje alespoň 1, alespoň 2, alespoň 3, alespoň 4, alespoň 5, alespoň

6, alespoň 7, alespoň 8, alespoň 9, alespoň 10, alespoň 11, alespoň 12, alespoň 13, alespoň 14 nebo 15 charakteristických píků v práškovém rentgenovém difraktogramu při hodnotách dvou theta $7,118\pm 0,20$, $10,342\pm 0,20$, $11,355\pm 0,20$, $12,16110,20$, $14,20110,20$, $17,36\pm 0,20$, $17,632\pm 0,20$, $19,196\pm 0,20$, $19,444\pm 0,20$, $20,83\pm 0,20$, $21,504\pm 0,20$, $22,491\pm 0,20$, $23,085\pm 0,20$, $24,487\pm 0,20$ a $25,11\pm 0,20$.

B. Polymorfy proléčiv karbidopa

[0268] Trihydrát karbidopa 4'-monofosfátu jako krystalická tuhá látka může být identifikován charakteristickými píky v práškovém rentgenovém difraktogramu (obrázek 17). Odborník v oboru analytické chemie bude schopen snadno identifikovat tuhou látku trihydrátu karbidopa 4'-monofosfátu pouze jedním charakteristickým píkem v práškovém rentgenovém difraktogramu. V jednom nebo více provedeních je tedy poskytnut krystalický trihydrát karbidopa 4'-monofosfátu, který vykazuje alespoň 1, alespoň 2, alespoň 3, alespoň 4, alespoň 5, alespoň 6, alespoň 7, alespoň 8, alespoň 9, alespoň 10, alespoň 11, alespoň 12, alespoň 13, alespoň 14 nebo 15 charakteristických píků v práškovém rentgenovém difraktogramu při hodnotách dvou theta $7,484\pm 0,20$, $10,05\pm 0,20$, $11,971\pm 0,20$, $13,085\pm 0,20$, $14,923\pm 0,20$, $16,095\pm 0,20$, $16,85\pm 0,20$, $17,359\pm 0,20$, $17,635\pm 0,20$, $19,269\pm 0,20$, $19,544\pm 0,20$, $21,842\pm 0,20$, $22,578\pm 0,20$, $22,921\pm 0,20$ a $23,822\pm 0,20$. Byly také získány parametry buněk krystalografické jednotky trihydrátu karbidopa 4'-monofosfátu a byly stanoveny jako: a je $7,0226 \text{ \AA}$, b je $9,4565 \text{ \AA}$, c je $23,615 \text{ \AA}$, aby se získal objem buněk $1568,25 \text{ \AA}^3$, kde a, b a c jsou každé reprezentativní délka krystalové mřížky.

[0269] Dihydrát karbidopa 4'-monofosfátu jako krystalická tuhá látka může být identifikován charakteristickými píky v práškovém rentgenovém difraktogramu (obrázek 18). Odborník v oboru analytické chemie bude schopen snadno identifikovat tuhou látku dihydrátu karbidopa 4'-monofosfátu pouze jedním charakteristickým píkem v práškovém rentgenovém difraktogramu. V jednom nebo více provedeních je tedy poskytnut krystalický dihydrát karbidopa 4'-monofosfátu, který vykazuje alespoň 1, alespoň 2, alespoň 3, alespoň 4, alespoň 5, alespoň 6, alespoň 7, alespoň 8, alespoň 9, alespoň 10, alespoň 11, alespoň 12, alespoň 13, alespoň 14 nebo 15 charakteristických píků v práškovém rentgenovém difraktogramu při hodnotách dvou theta $7,925\pm 0,20$, $10,28\pm 0,20$, $12,344\pm 0,20$, $15,002\pm 0,20$, $15,841\pm 0,20$, $16,158\pm 0,20$, $17,565\pm 0,20$, $18,506\pm 0,20$, $19,058\pm 0,20$, $19,473\pm 0,20$, $19,702\pm 0,20$, $20,188\pm 0,20$, $20,668\pm 0,20$, $22,37\pm 0,20$ a $24,167\pm 0,20$.

[0270] Dehydrát karbidopa 4'-monofosfátu jako krystalická tuhá látka může být identifikován charakteristickými píky v práškovém rentgenovém difraktogramu (obrázek 19). Odborník v oboru analytické chemie bude schopen snadno identifikovat tuhou látku dehydrátu karbidopa 4'-monofosfátu pouze jedním charakteristickým píkem v práškovém rentgenovém difraktogramu. V jednom nebo více provedeních je tedy poskytnut krystalický dehydrát karbidopa 4'-monofosfátu, který vykazuje alespoň 1, alespoň 2, alespoň 3, alespoň 4, alespoň 5, alespoň 6, alespoň 7, alespoň 8, alespoň 9 nebo alespoň 10 charakteristických píků v práškovém rentgenovém difraktogramu při hodnotách dvou theta $9,492\pm 0,20$, $10,528\pm 0,20$, $15,356\pm 0,20$, $15,907\pm 0,20$, $16,165\pm 0,20$, $17,933\pm 0,20$, $18,737\pm 0,20$, $19,429\pm 0,20$, $21,176\pm 0,20$ a $22,626\pm 0,20$.

[0271] Karbidopa 3'-monofosfát (i) jako krystalická tuhá látka může být identifikován charakteristickými píky v práškovém rentgenovém difraktogramu (obrázek 20). Odborník v oboru analytické chemie bude schopen snadno identifikovat tuhou látku karbidopa 3'-monofosfátu (i) práškovým rentgenovým difraktogramem. V jednom nebo více provedeních je tedy poskytnut krystalický karbidopa 3'-monofosfát (i), který vykazuje alespoň 1, alespoň 2, alespoň 3, alespoň 4, alespoň 5, alespoň 6, alespoň 7, při alespoň 8, alespoň 9, nebo alespoň 10 charakteristických píků v práškovém rentgenovém difraktogramu při hodnotách

dvou theta $9,171\pm 0,20$, $13,539\pm 0,20$, $14,23\pm 0,20$, $15,589\pm 0,20$, $15,979\pm 0,20$, $18,394\pm 0,20$, $18,832\pm 0,20$, $19,315\pm 0,20$, $22,143\pm 0,20$ a $22,81\pm 0,20$.

[0272] Karbidopa 3'-monofosfát (ii) jako krystalická tuhá látka může být identifikován charakteristickými píky v práškovém rentgenovém difraktogramu (obrázek 21). Odborník v oboru analytické chemie bude schopen snadno identifikovat tuhou látku karbidopa 3'-monofosfátu (ii) práškovým rentgenovým difraktogramem. V jednom nebo více provedeních je tedy poskytnut krystalický karbidopa 3'-monofosfát (ii), který vykazuje alespoň 1, alespoň 2, alespoň 3, alespoň 4, alespoň 5, alespoň 6, alespoň 7, při alespoň 8, alespoň 9, nebo alespoň 10 charakteristických píků v práškovém rentgenovém difraktogramu při hodnotách dvou theta $4,433\pm 0,20$, $8,917\pm 0,20$, $9,654\pm 0,20$, $13,192\pm 0,20$, $15,288\pm 0,20$, $15,747\pm 0,20$, $17,886\pm 0,20$, $19,291\pm 0,20$, $20,554\pm 0,20$ a $21,797$.

[0273] Sodná sůl karbidopa 3',4'-difosfátu jako krystalická tuhá látka může být identifikována charakteristickými píky v práškovém rentgenovém difraktogramu (obrázek 22). Odborník v oboru analytické chemie bude schopen snadno identifikovat tuhou sodnou sůl karbidopa 3',4'-difosfátu pouze jedním charakteristickým píkem v práškovém rentgenovém difraktogramu. V jednom nebo více provedeních je tedy poskytnuta krystalická sodná sůl karbidopa 3',4'-difosfátu, která vykazuje alespoň 1, alespoň 2, alespoň 3, alespoň 4, alespoň 5, alespoň 6, alespoň 7, alespoň 7, alespoň 8, alespoň 9, alespoň 10, alespoň 11, alespoň 12, alespoň 13, alespoň 14 nebo 15 charakteristických píků v práškovém rentgenovém difraktogramu při hodnotách dvou theta $5,852\pm 0,20$, $6,861\pm 0,20$, $7,338\pm 0,20$, $11,159\pm 0,20$, $11,729\pm 0,20$, $12,953\pm 0,20$, $13,714\pm 0,20$, $14,381\pm 0,20$, $14,686\pm 0,20$, $15,479\pm 0,20$, $16,676\pm 0,20$, $17,179\pm 0,20$, $17,592\pm 0,20$, $18,861\pm 0,20$ a $20,305\pm 0,20$.

[0274] Jsou také uvažovány kompozice a kombinace obsahující výše popsané polymorfy L-dopa a karbidopa. Proto v jednom nebo více provedeních jsou poskytnuty farmaceutické kompozice a kombinace obsahující výše popsané polymorfy L-dopa a karbidopa, jakož i způsoby léčení Parkinsonovy choroby podáváním takových farmaceutických kompozic a kombinací. V konkrétních způsobech léčení Parkinsonovy choroby se podává farmaceutická kompozice obsahující jeden nebo více polymorfů L-dopa a karbidopa identifikovaných charakteristickými píky v práškových rentgenových difraktogramech kteréhokoliv z obrázků 13-22.

[0275] Prášková rentgenová difrakční analýza (PXRD) vzorků byla provedena následujícím způsobem. Vzorky pro rentgenovou difrakční analýzu byly připraveny rozprostřením vzorku v tenké vrstvě na držáku vzorků a jemným zploštěním vzorku mikroskopickým sklíčkem. Vzorek může být například rozmělněn na jemný prášek ve třecí misce paličkou nebo skleněnými sklíčky pro vzorky s omezeným množstvím. Vzorky byly zpracovány v jedné ze tří konfigurací: kruhový držák objemných vzorků, křemenná destička s nulovým pozadím nebo podložní sklíčko v horkém stádiu (podobné podložnímu sklíčku na destičce s nulovým pozadím).

[0276] Difrakční vzory byly shromážděny za použití difraktometru Inel G3000 vybaveného monochromátorem dopadajícího paprsku germania pro poskytnutí záření Cu-K $_{\alpha 1}$. Generátor rentgenových paprsků pracoval při napětí 40 kV a proudu 30 mA. Inel G3000 je vybaven detektorem citlivým na polohu, který monitoruje všechna difrakční data současně. Detektor byl kalibrován sběrem zeslabeného přímého paprsku po dobu sedmi sekund v intervalech 1 stupně v rozsahu 90° dvou theta. Kalibrace byla zkontrolována podle referenčního standardu polohy křemíkové linie (NIST 640c). Vzorky byly umístěny na hliníkový držák vzorků a vyrovnány skleněným sklíčkem.

[0277] Alternativně může být rentgenová prášková difrakce prováděna s použitím difraktometru Rigaku Miniflex (30 kV a 15 mA; zdroj rentgenového záření: Cu; rozsah: 2,00-

40,00° dvě theta; rychlost skenování: 1-5 stupňů/minutu) nebo difraktometru Scintag X1 nebo X2 (rentgenová trubice s normálním zaostřením 2 kW, s detektorem kapalného dusíku nebo Peltierovým detektorem chlazeného germania v tuhé fázi; 45 kV a 40 mA; rentgenový zdroj: Cu; rozsah: 2,00-40,00° dvě theta; rychlost skenování: 1-5 stupňů/minutu.

[0278] Charakteristické polohy píků vzoru rentgenové práškové difrakce jsou uvedeny v úhlových polohách (dvě theta) s přípustnou variabilitou $\pm 0,20^\circ$. Variabilita $\pm 0,10^\circ$ je určena pro porovnání dvou práškových rentgenových difraktogramů. V praxi, pokud je píku difraktogramu z jednoho vzoru přiřazen rozsah úhlových poloh (dvě theta), což je naměřená poloha píku $\pm 0,20^\circ$ a píku difraktogramu z jiného vzoru je přiřazen rozsah úhlových poloh (dvě theta), což je naměřená poloha píku $\pm 0,20^\circ$ a pokud se tyto rozsahy píkových poloh překrývají, pak se tyto dva píky považují za ty, které mají stejnou úhlovou polohu (dvě theta). Například jestliže se zjistí, že pík difraktogramu z jednoho vzoru má polohu píku $5,20^\circ$, pro účely srovnání dovolená variabilita umožňuje, aby byla píku přiřazena poloha v rozsahu $5,00^\circ - 5,40^\circ$. Pokud se zjistí, že srovnávací pík z jiného difraktogramu má polohu píku $5,35^\circ$ a přípustná variabilita umožňuje, aby byla píku přiřazena poloha v rozsahu $5,15^\circ - 5,55^\circ$, pak se dva porovnávané píky považují za mající stejnou úhlovou polohu (dvě theta), protože se překrývají dva rozsahy poloh píku.

[0279] Monokrystalová rentgenová difrakční analýza vzorků byla provedena následujícím způsobem. Vzorky pro rentgenovou difrakční analýzu byly připraveny připojením vybraných monokrystalů ke skleněným kolíkům s epoxidovým lepidlem. Rentgenová difrakční data byla získána za použití systému Bruker SMART s detektorem oblasti APEX (50 kv a 40 mA; rentgenový zdroj: Mo). Data byla shromážděna při -100°C .

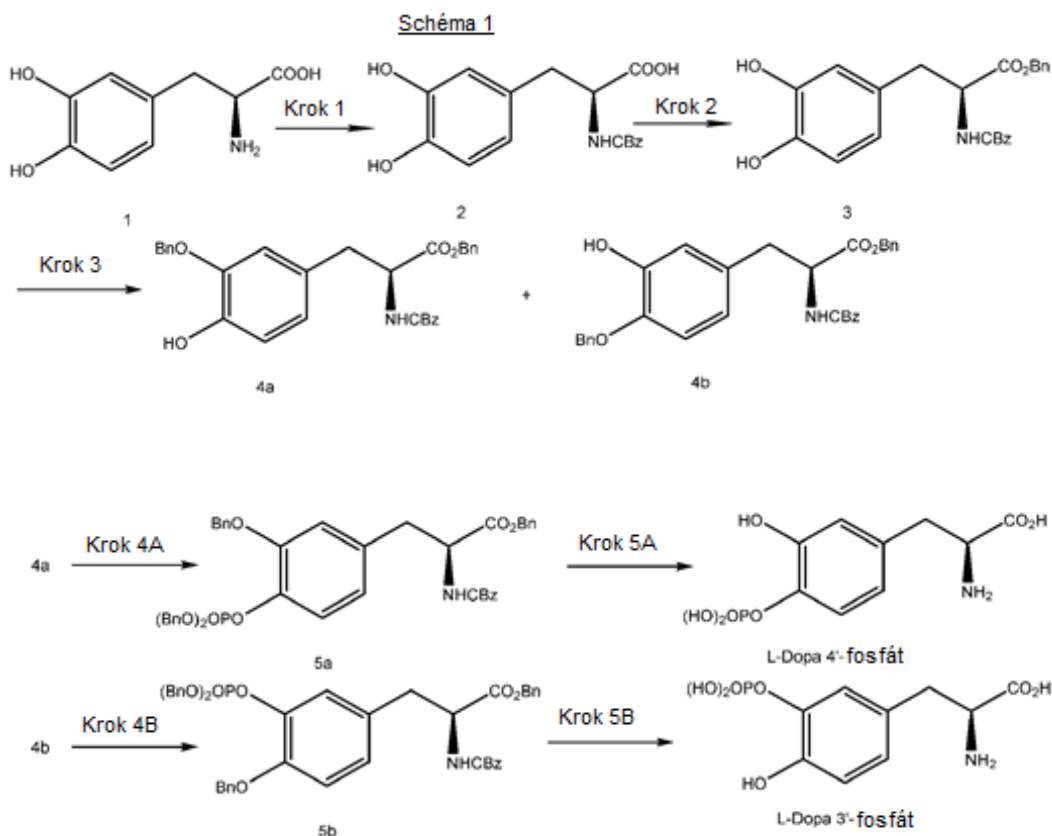
IX. Příklady

[0280] Následující neomezuující příklady jsou uvedeny pro další ilustraci předkládaného vynálezu. Zkratky použité v následujících příkladech zahrnují:

- "DBU" znamená 1,8-diazabicyklo[5.4.0]-undec-7-en.
- "DCM" znamená dichlormethan.
- "EDTA" znamená kyselinu ethylendiamintetraoctovou.
- "FCC" znamená bleskovou kolonovou chromatografii.
- "HPLC" znamená vysokotlakou kapalinovou chromatografii.
- "IPA" znamená isopropanol.
- "LC-MS" znamená kapalinovou chromatografii - hmotnostní spektrometrii.
- "m-CPBA" znamená kyselinu meta-chlorperoxybenzoovou.
- "MTBE" znamená methyl terciární butylether.
- "pa" znamená plochu píku.
- "THF" znamená tetrahydrofuran.
- "TLC" znamená chromatografii na tenké vrstvě.
- " $t_{1/2}$ " znamená biologický poločas rozpadu, tj. doba potřebná pro metabolizaci nebo eliminaci poloviny množství léčiva nebo jiné látky podávané živému organismu normálními biologickými procesy.

Příklad 1: Syntéza L-dopa monofosfátů

[0281] L-dopa 3'-monofosfát a L-dopa 4'-monofosfát byly připraveny způsobem znázorněným ve schématu 1 níže:



[0282] Konkrétně, L-dopa 3'-monofosfát a L-dopa 4'-monofosfát se připraví tak, jak je popsáno v krocích 1 až 5B níže.

Krok 1

[0283] Roztok hydroxidu sodného (40 g, 1,0 mol) ve vodě (300 ml) se přidává po kapkách k suspenzi **Sloučeniny 1** (100 g, 0,5 mol) ve vodě (300 ml) po dobu 20 minut při 0 °C. Benzylchloroformát (103,9 g, 0,6 mol) v dioxanu (400 ml) se přidává po kapkách k suspenzi po dobu 30 minut při 0 °C a pak se reakční hmota míchá při teplotě místnosti po dobu 16 hodin. Ukončení reakce se monitoruje pomocí TLC. Po úplném spotřebování výchozího materiálu se reakční hmota zalkalizuje na pH = 10 pomocí 10% hydroxidu sodného (200 ml) a extrahuje se s MTBE (500 ml). Organická vrstva se oddělí a odstraní. Vodná vrstva se okyslí na pH = 2 pomocí 6 N HCl (150 ml) a extrahuje se s MTBE (500 ml X 2). Spojená organická vrstva se promyje s vodou (500 ml), nasyceným roztokem chloridu sodného (500 ml), suší se nad síranem sodným a koncentruje se ve vakuu při 45 °C na 50 °C, čímž se získá surová **Sloučenina 2** ve formě viskózní tekutiny (120 g, 72%).

Krok 2

[0284] Uhličitán cesný (123 g, 0,37 mol) se přidá ve dvou dávkách k roztoku **Sloučeniny 2** (250 g, 0,75 mol) v dimethylformamidu (2 l) při 0 °C. Benzylbromid (90,3 ml, 0,75 mol) se přidává po kapkách k této směsi po dobu 30 minut při 0 °C a pak se reakční hmota míchá při teplotě místnosti po dobu 16 hodin. Ukončení reakce se monitoruje pomocí TLC. Po úplném spotřebování výchozího materiálu se reakční hmota ředí s vodou (5 l) a extrahuje se s MTBE (1 l X 2). Spojená organická vrstva se promyje s vodou (1 l), nasyceným

roztokem chloridu sodného (0,5 l), suší se nad síranem sodným a koncentruje se ve vakuu při 45 °C na 50 °C, čímž se získá surová **Sloučenina 4** ve formě viskózní tekutiny (250 g).

Krok 3

[0285] Uhličitan cesný (698,5 g, 2,14 mol) se přidá ve čtyřech dávkách k roztoku **Sloučeniny 3** (900 g, 2,14 mol) v dimethylformamidu (7,2 l) při 0 °C. Benzylbromid (512 ml, 4,28 mol) se přidává po kapkách k této směsi po dobu jedné hodiny při 0 °C a pak se reakční hmota míchá při teplotě místnosti po dobu 16 hodin. Ukončení reakce se monitoruje pomocí TLC. Po úplném spotřebování výchozího materiálu se reakční hmota ředí s vodou (15 l) a extrahuje se s MTBE (3 l X 2). Spojená organická vrstva se promyje s vodou (3 l), nasyceným roztokem chloridu sodného (1,5 l), suší se nad síranem sodným a koncentruje se ve vakuu při 45 °C na 50 °C, čímž se získá surový produkt ve formě viskózní tekutiny (1 kg).

[0286] Získaný surový produkt se míchá se surovým produktem s předchozích šarží (celkem 1,6 kg) a opakovaně se čistí bleskovou kolonovou chromatografií na silikagelu (síto 230-400) pomocí 10-20 % ethylacetátu v petroletheru, čímž se získají **Sloučeniny 4a** (270 g) a **4b** (255 g).

Krok 4A

[0287] Terc-butoxid draselný (65,6 g, 0,58 mol) se přidá ve čtyřech dávkách k roztoku **Sloučeniny 4a** (200 g, 0,39 mol) v tetrahydrofuranu (2,0 l) při 0 °C. 10% hmotn./hmotn. roztok dibenzylfosforyl chloridu v toluenu (2,31 kg, 0,78 mol) se přidává po kapkách k této směsi po dobu 30 minut při 0 °C a pak se reakční hmota míchá při teplotě místnosti po dobu 2 hodin. Ukončení reakce se monitoruje chromatografií na tenké vrstvě. Po úplném spotřebování výchozího materiálu se reakční hmota ochladí na 0 °C až 5 °C a uhasí se s vodou (1,0 l). Organická vrstva se oddělí a vodná vrstva se extrahuje s toluenem (500 ml). Spojená organická vrstva se promyje s vodou (1 l), nasyceným roztokem NaCl (500 ml), suší se nad síranem sodným a koncentruje se ve vakuu při 45 °C až 50 °C. Získaný surový produkt se čistí kolonovou chromatografií na silikagelu (síto 230-400) pomocí 30%-40% ethylacetátu v petroletheru, čímž se získá **Sloučenina 5a** ve formě viskózní tekutiny (185 g, 61,6%).

Krok 4B

[0288] Terc-butoxid draselný (68,9 g, 0,61 mol) se přidá ve čtyřech dávkách k roztoku **Sloučeniny 4b** (210 g, 0,41 mol) v tetrahydrofuranu (2,2 l) při 0 °C. 10% hmotn./hmotn. roztok dibenzylfosforyl chloridu v toluenu (2,43 kg, 0,82 mol) se přidává po kapkách k této směsi po dobu 30 minut při 0 °C. Po ukončení přidávání se reakční hmota míchá při teplotě místnosti po dobu 2 hodin. Ukončení reakce se monitoruje chromatografií na tenké vrstvě. Po ukončení reakce se reakční hmota ochladí na 0 °C až 5 °C a uhasí se s vodou (1,0 l). Organická vrstva se oddělí a vodná vrstva se extrahuje s toluenem (500 ml). Spojená organická vrstva se promyje s vodou (1 l), nasyceným roztokem NaCl (500 ml), suší se nad síranem sodným a koncentruje se ve vakuu při 45 °C na 50 °C. Získaný surový produkt z této šarže se míchá se surovým produktem (45 g) z jiné šarže a čistí se kolonovou chromatografií na silikagelu (síto 230-400) pomocí 30%-40% ethylacetátu v petroletheru, čímž se získá **Sloučenina 5b** ve formě viskózní tekutiny (250 g, 65%).

Krok 5A

[0289] 10% Pd/C (30 g, 50% mokrý) se přidá k roztoku **Sloučeniny 5a** (100 g, 0,13 mol) v ethanolu a vodě (1 l, 4:1) v dusíkové atmosféře. Reakční baňka se vyprázdní a třikrát

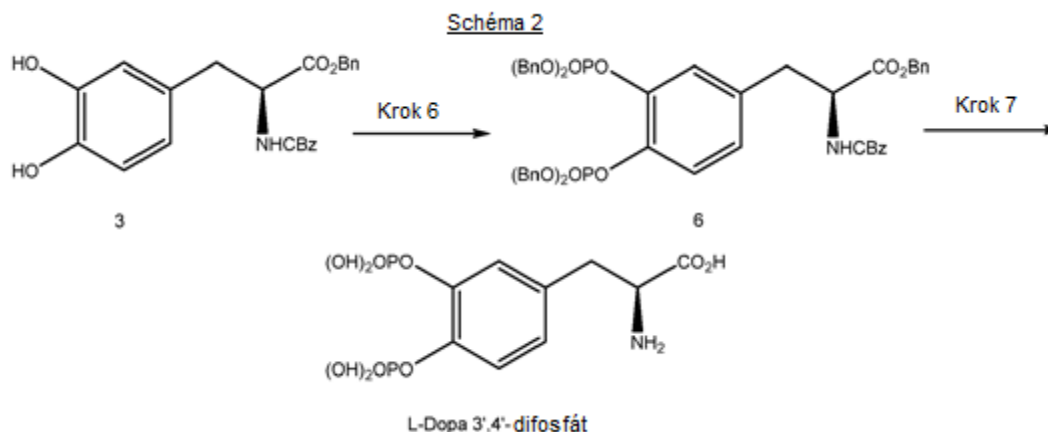
propláchne s vodíkem a pak se hydrogenuje při tlaku 4 kg/cm² (přibližně 4 atmosféry) po dobu 16 hodin. Po ukončení reakce se k reakční směsi (500 ml) přidá voda a katalyzátor se odstraní filtrací přes celulózuovou filtrační podložku K100 (průměr 520 mm). Filtrát se koncentruje pod sníženým tlakem. Získaný surový produkt se míchá s ethanolem (60 ml), filtruje se a suší se za odsávání, čímž se získá (kyselina S-2-amino-3-(3-hydroxy-4-(fosfonooxy)fenyl)-propanová; L-dopa (4-fosfát) (17 g, 47%) ve formě špinavě bílé tuhé látky. ¹H NMR (300 MHz, D₂O) δ 7,1 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,7 (s, 1H), 6,68 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,1 (q, J = 5,1 Hz, 1H), 3,15 (dd, J = 14,7 Hz, 4,5 Hz, 1H), 3,0 - 2,93 (m, 1H); MS (LCMS) m/z 278 [M+H]⁺.

Krok 5B

[0290] 10% Pd/C (30 g, 50% mokrý) se přidá k roztoku **Sloučeniny 5b** (100 g, 0,13 mol) v ethanolu a vodě (1 l, 4:1) v dusíkové atmosféře. Reakční baňka se vyprázdní a třikrát propláchne s vodíkem a pak se hydrogenuje při tlaku 4 kg/cm² (přibližně 4 atmosféry) po dobu 16 hodin. Po ukončení reakce se k reakční směsi (500 ml) přidá voda a katalyzátor se odstraní filtrací přes celulózuovou filtrační podložku K100 (průměr 520 mm). Filtrát se koncentruje pod sníženým tlakem. Získaný surový produkt se míchá s ethanolem (60 ml), filtruje se a suší se za odsávání, čímž se získá (kyselina S-2-amino-3-(4-hydroxy-3-(fosfonooxy)fenyl)-propanová; L-dopa (3-fosfát) (21 g, 58,5%) ve formě špinavě bílé tuhé látky. ¹H NMR (300 MHz, D₂O) δ 7,06 (s, 1H), 6,85 (s, 2H), 4,08 (q, J = 4,8 Hz, 1H), 3,16 (dd, J = 14,7 Hz, 5,1 Hz, 1H), 3,0 - 2,92 (m, 1H); MS (LCMS) m/z 278 [M+H]⁺.

Příklad 2: Syntéza L-dopa difosfátu

[0291] L-dopa 3',4'-difosfát se připraví tak, jak je znázorněno ve Schématu 2 níže:



[0292] Konkrétně, L-dopa 3',4'-difosfát se připraví tak, jak je popsáno v Krocích 6 a 7 níže.

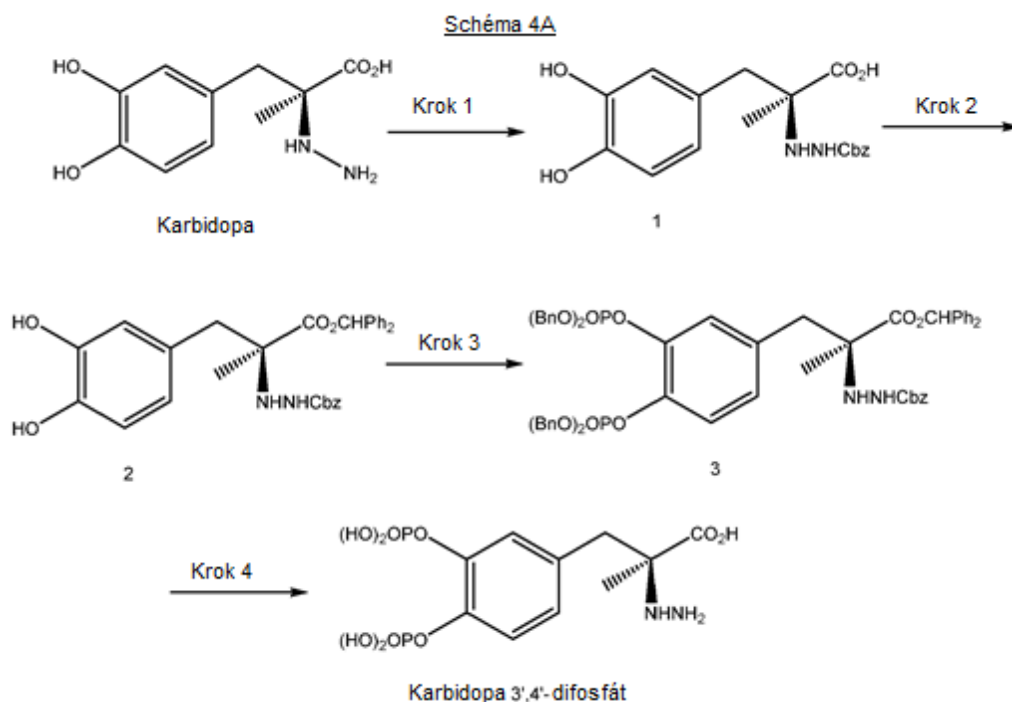
Krok 6

[0293] Uhlíctan cesný (484 g, 1,48 mol) se přidá ve dvou dávkách k roztoku **Sloučeniny 3** (250 g, 0,59 mol) v dimethylformamidu (2,5 l) při 0 °C. 10% hmotn./hmotn. roztok dibenzylfosforyl chloridu v toluenu (3,52 kg, 1,18 mol) se přidává po kapkách k této směsi po dobu jedné hodiny při 0 °C a pak se reakční hmota míchá při teplotě místnosti po dobu 2 hodin. Ukončení reakce se monitoruje pomocí TLC. Po úplném spotřebování výchozího materiálu se reakční hmota ochladí na 0 °C až 5 °C a uhasí se s vodou (5 l). Organická

60 hodin. Přidá se voda (2 ml, exotermní na 50 °C), roztok se míchá po dobu 5 minut a pak se analyzuje pomocí HPLC (Agilent Poroshell 120 EC-C18 # 693975-902 4,6 x 150 mm kolona, 1 ml/minuta 0,1% aq. H₃PO₄/CH₃CN, 3 minuty 97:3, 4 minuty gradient na 70:30, 2 minuty gradient na 0:100, udržování 1 minuta, detekce na 220 nm) vykazující: karbidopa (6,7 minuty): 2,6 pa%, fosfát 1 (5,1 minuty): 38,2 pa%, fosfát 2 (5,7 minuty): 37,7 pa%, difosfát (2,3 minuty): 5,9 pa%. Vodný roztok se ředí s vodou (5X), pak se čistí pomocí preparativní HPLC (Kromasil Fenyl 3 cm ID x 25 cm, 5 mikronová kolona, 30 ml/minuta 0,1% kyselina mravenčí/CH₃CN, 10 minut 97:3, 5 minut gradient na 93:7, 0,5 minuty gradient na 100:0, detekce na 277 nm). Čisté frakce oddělených monofosfátů se spojí, koncentrují na rotační odparce (35 °C teplota lázně), každý na 10 ml, pak se lyofilizují, čímž se získá karbidopa 4'-fosfát **1** (152 mg, 30% výtěžek) a karbidopa 3'-fosfát **2** (137 mg, 27% výtěžek) ve formě bílých amorfních prášků. Karbidopa 3'-monofosfát: ¹H NMR (400 MHz, oxid deuteria) 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]⁺. Karbidopa 4'-monofosfát: ¹H NMR (400 MHz, oxid deuteria) 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]⁺.

Příklad 4a: Syntéza karbidopa difosfátu

[0298] Karbidopa 3',4'-difosfát se připraví tak, jak je znázorněno ve Schématu 4a níže:



[0299] Konkrétně, karbidopa 3',4'-difosfát se připraví tak, jak je popsáno v Krocích 1 až 4 níže.

Krok 1

[0300] Suspenze karbidopa monohydrátu (20,0 g, 82 mmol), hydrogenuhlčitanu sodného (7,57 g, 90 mmol), vody (200 ml) a THF (100 ml) se ochladí na 5 °C až 10 °C a přidá se N-(benzyloxykarbonyloxy)sukcinimid (20,4 g, 82 mmol). Směs se zahřeje na teplotu okolí a stane se téměř homogenním roztokem během 5 hodin, kdy LC-MS vykazuje téměř ukončenou reakci. Roztok se ředí s MTBE (100 ml), vrstvy se oddělí a organická vrstva se extrahuje s nasyceným vodným roztokem NaHCO₃ (100 ml). Vodné vrstvy se okyselí s 2 N HCl (160 ml) a kyselá vodná vrstva se extrahuje s MTBE (2 x 100 ml). Během druhé zpětné extrakce se začne srážet malé množství produktu. Spojené organické vrstvy se promyjí solankou (20 ml) a zbytková tuhá látka se promyje s MTBE (20 ml) z dělicí nálevky. Výsledná směs se koncentruje na 43 g celkové hmotnosti a přidá se 10% THF/MTBE (60 ml). Směs je příliš hustá k míchání, takže se přidá další MTBE (60 ml až 6 obj. 5% THF/MTBE). Výsledná bílá suspenze se pak zahřeje na 50 °C. Suspenze se v průběhu jedné hodiny ochladí na teplotu okolí a potom se míchá 14 hodin. Bílá tuhá látka se odfiltruje, promyje s 5% THF/MTBE (20 ml) a suší ve vakuové sušárně (50 °C), čímž se získá sloučenina kyseliny (S)-2-(2-((benzyloxy)karbonyl)hydrazinyl)-3-(3,4-dihydroxyfenyl)-2-methylpropanové s THF (4:3) (31,1 g, 71,9 mmol, 91 % výtěžek) jako bílá tuhá látka, ¹H NMR (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]⁺.

Krok 2

[0301] Roztok benzofenon hydrazonu (20,0 g, 102 mmol) v DCM (100 ml) se ochladí na < 0 °C a přidá se jod (0,052 g, 0,204 mmol) a 1,1,3,3-tetramethylguanidin (25,6 ml, 204 mmol). *m*-CPBA (30,5 g, 132 mmol) se přidá po částech mezi -10 °C a 0 °C během 5 minut (exotermní, koupel suchý led / aceton pro kontrolu). Směs se míchá mezi 0 °C a 12 °C po dobu 15 minut a pak se promyje s vodou (3 x 200 ml). Výsledná směs se suší (Na₂SO₄), koncentruje se na 76ml celkový objem a propláchne se do 125ml Erlenmeyerovy baňky s dalšími 16 ml DCM, čímž se získá přibližně 1 M tmavě fialový roztok (diazomethylen)dibenzenu. V oddělené baňce se suspenze sloučeniny kyseliny (S)-2-(2-((benzyloxy)karbonyl)hydrazinyl)-3-(3,4-dihydroxyfenyl)-2-methylpropanové s tetrahydrofuranem (4:3) (30,7 g, 74,0 mmol) v IPA (300 ml) ochladí na méně než 10 °C a přidá se roztok (diazomethylen)dibenzenu (78 ml, 78 mmol). Výsledná směs se zahřeje na teplotu místnosti a LC-MS vykazuje zastavenou reakci po 30 minutách. Přidá se další difenyldiazomethan (0,2 ekv., 14 ml) a míchání pokračuje při teplotě místnosti. Po 35 minutách se přidá zbylý roztok difenyldiazomethanu (9 ml). Po 2 hodinách, 20 minutách přetrvává fialové zbarvení a LC-MS vykazuje, že reakce je kompletní. Reakční směs se koncentruje na přibližně 60 ml a přidá se 20% aq. CH₃CN (300 ml). Směs se promyje s cyklohexanem (10 x 300 ml), přidá se ethylacetát (450 ml) a směs se promyje s nasyceným vodným roztokem NaHCO₃ (150 ml) a solankou (60 ml). Směs se suší (N Na₂SO₄) a koncentruje, čímž se získá (S)-benzyl-2-(1-(benzhydroxy)-3-(3,4-dihydroxyfenyl)-2-methyl-1-oxopropan-2-yl)hydrazin-karboxylát (39,4 g, 74,8 mmol, >99 % výtěžek). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,65 (br s, 2H), 8,19 (br s, 1H), 7,43 - 7,20 (m, 15H), 6,70 (s, 1H), 6,55 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,45 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,20 (dd, J = 7,9, 2,0 Hz, 1H), 4,95 (d, J = 3,4 Hz, 2H), 2,81 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 2,67 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 1,17 (d, J = 3,1 Hz, 3H); MS (ESI) m/z 549 [M+Na]⁺.

Krok 3

[0302] Roztok (S)-benzyl-2-(1-(benzhydroxy)-3-(3,4-dihydroxyfenyl)-2-methyl-1-oxopropan-2-yl)hydrazin-karboxylátu (39,4 g, 74,8 mmol) a CH₃CN (394 ml) se ochladí na méně než 0 °C a DBU (27,1 ml, 180 mmol) a tetrabenzylpyrofosfát (89 g, 165 mmol) se přidají při méně než 0 °C. Po 40 minutách se přidá voda (400 ml), čímž se získá dvoufázový

roztok. Vrstvy se oddělí, spodní (žlutá olejová) vrstva se promyje (přibližně 100 ml) se studeným 1:1 CH₃CN/vodou (2 x 100 ml), pak se ředí s ethylacetátem (400 ml), a promyje se solankou (80 ml). Směs se suší (Na₂SO₄) a koncentruje se. FCC (50-100% MTBE/heptany) poskytně (S)-benzyl-2-(1-(benzhydroxy)-3-(3,4-bis((bis(benzyloxy)fosforyl)oxy)fenyl)-2-methyl-1-oxopropan-2-yl)hydrazin-karboxylát (67,2 g, 64,2 mmol, 86 % výtěžek) ve formě čirého oleje. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,45 - 7,16 (m, 35H), 7,06 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,88 (dd, *J* = 8,7, 2,0 Hz, 1H), 6,71 (s, 1H), 5,12 (ddt, *J* = 9,9, 7,0, 3,9 Hz, 10H), 4,99 - 4,80 (m, 2H), 2,95 - 2,76 (m, 2H), 1,11 (d, *J* = 1,8 Hz, 3H); MS (ESI) *m/z* 1069 [M+Na]⁺.

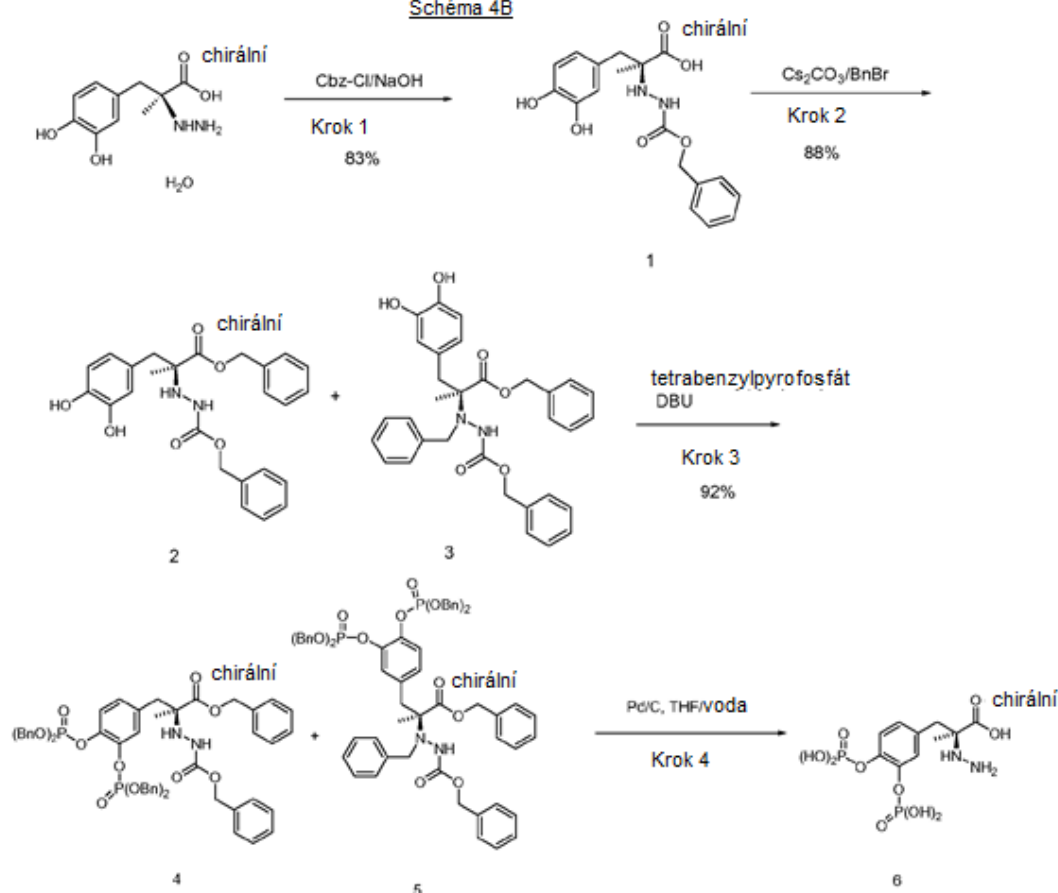
Krok 4

[0303] Roztok (S)-benzyl-2-(1-(benzhydroxy)-3-(3,4-bis((bis(benzyloxy)fosforyl)oxy)fenyl)-2-methyl-1-oxopropan-2-yl)hydrazin-karboxylátu (60,6 g, 57,9 mmol) v THF (550 ml) se přidá do 5% Pd/C (mokrá JM#9) (12,1 g, 56,9 mmol) v 2litrové tlakové láhvi z nerezové oceli. Směs se protřepává pod 60 psi vodíku při 22 °C po dobu 2 hodin. Výchozí teplota je 12,4 °C (roztok byl uložen v mrazáku) a *T*_{max} je 31,6 °C. Pak se přidá voda (deionizovaná, 275 ml) a hydrogenace pokračuje po dobu dalších 17 hodin. Směs se filtruje přes nylonovou membránu s promytím 100 ml 1:1 THF-vodou. Směs se ředí s MTBE (100 ml) a vrstvy se oddělí. Vodná vrstva se promyje s MTBE (3 x 100 ml), pak se koncentruje na rotační odparce (35 °C teplota lázně) na 100 g celkovou hmotnost a lyofilizuje se po dobu 3 dnů na bílé sklo. Amorfni tuhá látka se rozruší a lyofilizuje po dobu jednoho dne, aby se odstranily stopy další vody, čímž se získá karbidopa difosfát (22,3 g, >99%) stále obsahující 10 až 15 % hmotn. vody pomocí Karl Fischerovy titrace (85% korigovaný výtěžek). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,15 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,89 (dd, *J* = 8,1, 2,1 Hz, 1H), 3,00 - 2,82 (m, 2H), 1,31 (s, 3H); MS (ESI) *m/z* 387 [M+H]⁺. Pomocí HPLC (Agilent Poroshell 120 EC-C18 # 693975-902 4,6 x 150 mm kolona, 1 ml/minuta 0,1% aq H₃PO₄/CH₃CN, 3 minuty 97,5:2,5, 4 minuty gradient na 70:30, 2 minuty gradient na 0:100, udržování 1 minuta, detekce na 220 nm) se dosáhne 96,4% čistota materiálu (% plochy píku při 220 nm; doba retence difosfátu = 2,37 minuty).

Příklad 4b: Syntéza karbidopa difosfátu

[0304] Karbidopa 3',4'-difosfát se připraví tak, jak je znázorněno ve Schématu 4b níže:

Schéma 4B



[0305] Konkrétně, karbidopa 3',4'-difosfát se připraví tak, jak je popsáno v Krocích 1 až 4 níže.

Krok 1

[0306] K suspenzi S(-)-karbidopa (25 g, 92 mmol) ve vodě (76 ml) se přidává roztok hydroxidu sodného (7,24 g, 183 mol) ve vodě (76 ml) po kapkách po dobu 20 minut při $<5^\circ\text{C}$. Po přidání báze se směs míchá po dobu 15 minut, nebo dokud není reakční směs roztokem. K tomuto roztoku se přidává benzylchlorformát (18,67 g, 110 mmol) v THF (101 ml) po kapkách po dobu 30 minut při $<10^\circ\text{C}$ a pak se reakční směs nechá zahřát na teplotu místnosti. Reakční směs se míchá při 25°C po dobu 1 hodiny. Po 1 hodině se přidá další 0,2 eq. benzylchlorformát (3,74 g, 3,12 ml) a reakční směs se míchá 1,5 h při 25°C . Po 1,5 h se reakční směs ($\text{pH}=5,75$) zalkalizuje na $\text{pH}=9$ pomocí 10 % hydroxidu sodného a extrahuje se s MTBE (3x150 ml). Organická vrstva se oddělí a odstraní. Vodná vrstva ($\text{pH}=8,6$) se okyselí na $\text{pH}=2,75$ pomocí 6 N HCl a extrahuje se s MTBE (3x 150 ml). Spojené organické vrstvy se promyjí s nasyceným roztokem chloridu sodného (150 ml), suší se nad síranem hořečnatým a částečně (75%) se koncentrují ve vakuu. K roztoku se přidá 250 ml THF a opět se částečně (75%) koncentruje ve vakuu. K žlutému roztoku se přidá 250 ml MTBE a koncentruje se na 50% objem. Výsledná bílá suspenze se ochladí na 0°C , filtruje se a tuhá látka se promyje se studeným MTBE, čímž se získá 32,31 g (bílá tuhá látka) Sloučeniny 1 (potence 84,5% hmotn./hmotn., 95,6% pa, PAY 83%).

Krok 2

[0307] Uhličitan cesný (2,3 g, 7,08 mmol) se přidá k roztoku Sloučeniny 2 (5,0 g, 11,79 mmol) v DMF (50 ml) při 2 °C. Směs se míchá podobu 10 min. K této směsi se přidá benzylbromid (2,0 g, 11,79 mmol, 1,4 ml) po kapkách po dobu 10 minut při 2 °C. Po přidávání se reakční směs míchá při 25 °C po dobu 64 h. Po 64 h, reakční směs se ředí s vodou (150 ml) a extrahuje se s MTBE (3x 150 ml). Spojené organické vrstvy se promyjí s vodou (50 ml), solankou (50 ml), suší se (MgSO₄), filtrují se a koncentrují se, čímž se získá 5,36 g **Sloučenin** 2 a 3 s 88% výtěžkem. Sloučenina 2: MS (ESI) m/z 451 [M+H]⁺, Sloučenina 3. MS (ESI) m/z 541 [M+H]⁺.

Krok 3

[0308] K roztoku Sloučeniny 2 a 3 (9,8 g, 21,75 mmol) v ACN (100 ml) se přidá tetrabenzylpyrofosfát (29,9 g, 54,4 mmol) při -14 °C. DBU (8,61 ml, 56,6 mmol) se přidá k reakční směsi při -7 °C po kapkách. Reakční směs se pak míchá při < 0 °C po dobu 30 min. Po 30 min. se reakční směs nechá zahřát na teplotu místnosti. Po 1 h se reakční směs uhasí s vodou (300 ml), extrahuje se s MTBE (2x 150 ml), promyje se s vodou (150 ml), solankou (150 ml), suší se (MgSO₄), filtruje se a koncentruje se, čímž se získá 24,69 g Sloučeniny 4 a 5 s 92% výtěžkem. Sloučenina 4. MS (ESI) m/z 972 [M+H]⁺.

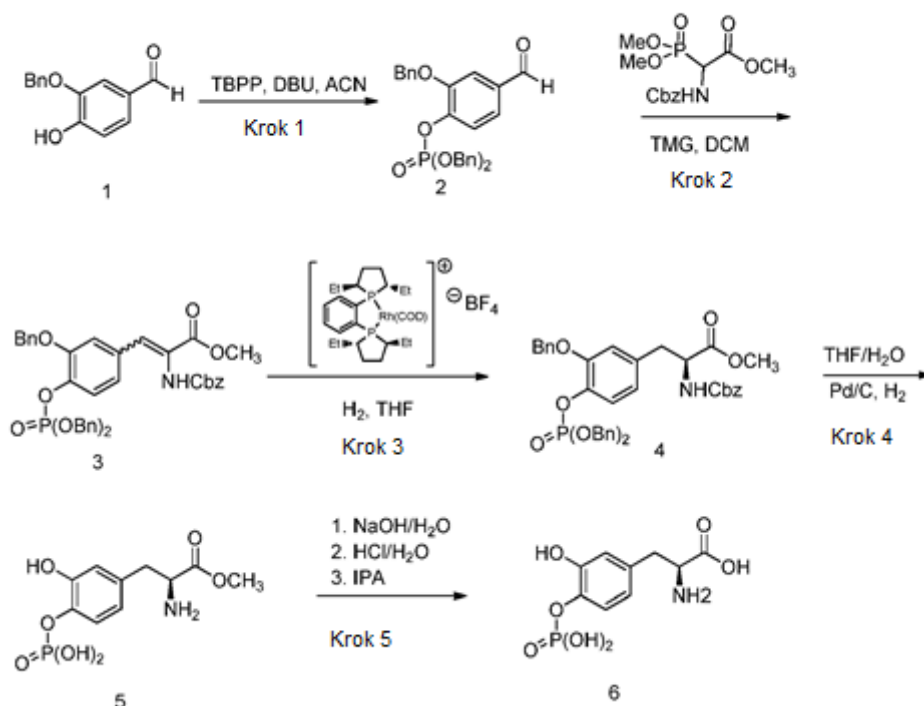
Krok 4

[0309] Tetrahydrofuran (10,00 ml) se přidá k Sloučeninám 4 a 5 (1,026 g, 0,980 mmol) a 5% Pd/C (50% mokrá JM#9) (0,199 g, 1,870 mmol, 0,10 g suchá hmotnost) v 20ml skleněné vložce Barnstead w/. Směs se míchá pod 80 psig vodíku při 25 °C po dobu 1,5 h. Přidá se voda (5,00 ml) a směs se hydrogenuje po dobu další 1,5 h. Po 1,5 h se pak směs filtruje přes polypropylenovou membránu, přidá se 2,5 ml MTBE, směs se protřepává v dělicí nálevce a spodní vodná vrstva se vypustí. Vodný roztok se promyje dvakrát s 2,5 ml MTBE, čímž se získá významná redukce objemu (THF a toluen natažené do MTBE). Bezbarvý aq. roztok (vodná vrstva) se lyofilizuje po dobu 3 dnů, čímž se získá 385 mg požadovaného produktu (93,9% pa) sloučeniny 6.

Příklad 5: Alternativní syntéza L-dopa 4'-monofosfátu

[0310] L-dopa 4'-monofosfát se připraví tak, jak je znázorněno ve Schématu 5 níže:

Schéma 5



[0311] Konkrétně, L-dopa 4'-monofosfát se připraví tak, jak je popsáno v Krocích 1 až 5 níže.

Krok 1

[0312] K roztoku 3-(benzyloxy)-4-hydroxybenzaldehydu, Sloučenina 1, (10,0 g, 43,8 mmol) v acetonitrilu (100 ml) se přidá tetrabenzyl-difosfát (TBPP) (24,8 g, 46,0 mmol) při 25 °C. Reakční směs se ochladí na 4 °C a DBU (7,67 g, 50,4 mmol) se přidá k reakční směsi. Po přidávání se reakční směs nechá zahřát na teplotu místnosti a míchá se při teplotě místnosti (~20-25 °C) po dobu 60 min. Reakční směs se pak uhasí s vodou (400 ml) a extrahuje se s MTBE (3x 100 ml). Organická vrstva se promyje s nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (150 ml), vodou (150 ml), nasyceným roztokem chloridu sodného (150 ml) a koncentruje se, čímž se získá Sloučenina 2 (20,7 g, 96,5% čistota, 93% výtěžek). 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,92 (s, 1H), 7,67 (dd, $J = 1,8, 0,9$ Hz, 1H), 7,54 (dd, $J = 8,1, 1,8$ Hz, 1H), 7,48 - 7,39 (m, 3H), 7,35 - 7,22 (m, 13H), 5,22 (s, 2H), 5,09 (dd, $J = 8,2, 2,1$ Hz, 4H).

Krok 2

[0313] K roztoku (+/-)-benzyloxykarbonyl- α -fosfonglycin-trimethylesteru (31,1 g, 94 mmol) a dibenzyl-(2-(benzyloxy)-4-formylfenyl)fosfátu, Sloučeniny 2, (44,3 g, 94% čistota, 85 mmol) v 443 ml DCM při 2 °C se přidá 1,1,3,3-tetramethylguanidin (TMG) (11,78 g, 102 mmol). Výsledná směs se míchá při teplotě místnosti přes noc. Následující den se reakční směs promyje s 3x 222 ml vody a koncentruje se, čímž se získá 68,9 g Sloučeniny 3. Sloučenina 3 se pak suspenduje s 40,5 g silikagelu 60 v 689 ml ethylacetátu po dobu 1 h a filtruje se. Filtrát se koncentruje, čímž se získá 73,4 g Sloučeniny 3 ve formě oleje. Sloučenina 3 se pak vysráží při 4 °C, a suspenduje v 350 ml MTBE při 4 °C po dobu 1h. Suspenze se pak filtruje a tuhá látka se promyje se studeným MTBE. Tuhá látka se suší ve

vakuové sušárně při 40 °C přes noc, čímž se získá 50,4 g Sloučeniny 3 (99,6% čistota, 85% výtěžek). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,60 (t, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,44 - 7,18 (m, 23H), 5,10 (qd, *J* = 5,9, 2,6 Hz, 8H), 3,72 (s, 3H).

Krok 3

[0314] Do reaktoru o objemu 2,0 gal se naplní Sloučenina 3, methyl-3-(3-(benzyloxy)-4-((bis(benzyloxy)fosforyl)oxy)fenyl)-2-(((benzyloxy)karbonyl)amino)akrylát (446,31 g, 521 mmol) v 3,6 l THF. Tento roztok se probublává s N₂ po dobu 30 minut. Do dalšího reaktoru o objemu 2,0 gal se naplní tetrafluorborátem 1,2-bis[(2*S*,5*S*)-2,5-diethylfosfolano]benzen(1,5-cyklooktadien)rhodným (3,44 g, 5,21 mmol) a proplachuje se s N₂ 10krát a pak se probublává s N₂ po dobu 30 minut. Roztok výchozího materiálu se pak přesune do tohoto reaktoru pomocí tlaku N₂. Potrubí se pak propláchne s H₂, pak se reaktor propláchne s H₂ třikrát. Reakce se míchá při 35 °C pod 100 psig H₂. Po 20 h, HPLC vykazuje Sloučeninu 4, s 99% ee. Reakční roztok se pak přesune do 12l extraktoru a přidá se 3,6 l ethylacetátu. Roztok se promyje 2x s 3,7 l 5% hmotn. cysteinu / 8% hydrogenuhličitanu sodného a následně s 3,6 l 5% hmotn. aq NaCl. Organická vrstva se oddělí a míchá se 43,4 g ENO-PC aktivovaným uhlíkem při teplotě místnosti pod N₂ přes noc. Směs se filtruje a filtrát se koncentruje, čímž se získá Sloučenina 4 (420,1 g, (olej), 88 % hmotn./hmotn. čistota, 100% výtěžek, chirální čistota: 99% ee. Surový produkt (S)-methyl-3-(3-(benzyloxy)-4-((bis(benzyloxy)fosforyl)oxy)fenyl)-2-(((benzyloxy)karbonyl)amino)propanoát, Sloučenina 4, se použije bez úpravy v následujícím kroku. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,85 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,46 - 7,16 (m, 21H), 7,09 (dd, *J* = 8,2, 1,4 Hz, 1H), 6,81 (dd, *J* = 8,2, 1,9 Hz, 1H), 5,09 - 4,98 (m, 8H), 4,31 (ddd, *J* = 10,2, 8,1, 5,0 Hz, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,08 - 2,78 (m, 2H).

Krok 4

[0315] Do 150ml Parrova hydrogenátoru se přidá 10 % hmotn. na suché bázi 5% Pd/C (1,33 g, katalyzátor obsahuje 63,6 % H₂O). Do reaktoru se přidá 2,9 % hmotn. vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného (20,7 g). Sloučenina 4 (5,70 g, 85% potence) se rozpustí v THF (48,5 ml, 10 ml/g substrátu) a pak se převede do reaktoru. Reaktor se natlakuje s argonem na 60 psig a odvzdušní se na tlak 10 psig; tlakové čištění argonem se provede celkem 6krát. Podobným způsobem se třikrát provede tlakové čištění s vodíkem (naplnění na 50 psig, odvzdušnění na 5 psig). Reaktor se opět naplní na 50 psig H₂ a míchá se při 750 ot./min. při 25 °C po dobu alespoň 2 h. Po ukončení reakce se dvoufázový roztok filtruje, aby se odstranil katalyzátor. Reaktor a filtrační koláč se promyjí s vodou (4,1 ml, 2 ml/g vzhledem k teoretickému výtěžku produktu). Dvoufázová reakční směs se zředí s 16 ml MTBE. Vodná vrstva se odstraní a promyje s 16 ml MTBE. Vodná vrstva se poté přenesse do 250 ml baňky a přidá se dostatečné množství 6 M vodného roztoku HCl, aby se hodnota pH upravila na 1,8. Roztok se důkladně promíchá, pak se přidá iPrOH (73 ml), aby konečná kompozice rozpouštědla byla 3:1 iPrOH/voda. Suspenze se míchá přes noc. Krystalizační suspenze se filtruje a vlhký koláč se promyje s iPrOH. Bílá tuhá látka se suší ve vakuové sušárně při 50 °C, čímž se získá sloučenina 5 (1,72 g, krystalická tuhá látka, 85% výtěžek). ¹H NMR (400 MHz, oxid deuteria) 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).

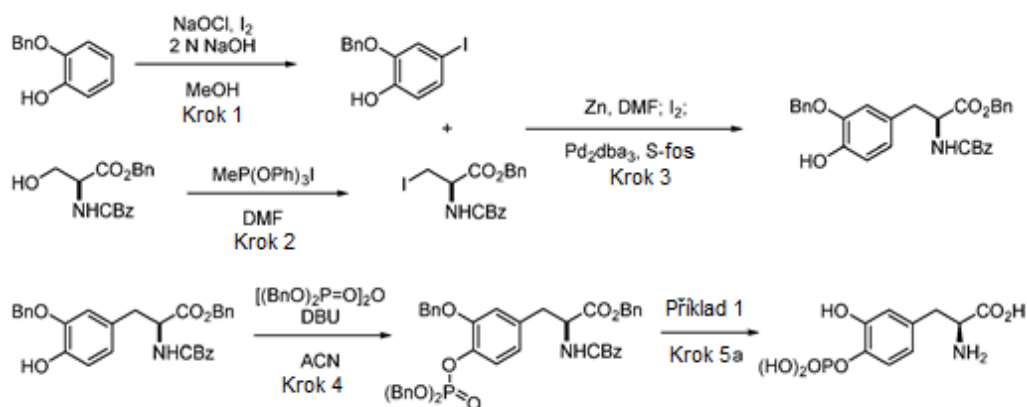
Krok 5

[0316] K roztoku Sloučeniny 5, (S)-methyl-2-amino-3-(3-hydroxy-4-(fosfonooxy)fenyl)propanoátu, (10,0 g, 34,3 mmol) v 40 ml vody při 15-20 °C se přidá 22,89 ml (4,0 eq) 6 N NaOH. Když pH dosáhne 7-8, roztok se nechá projít přes filtr pro vyčištění.

Po vyčechení úprava pH pokračuje. Po přidání báze se rxn směs míchá při 25 °C po dobu 60 min. (pH=12,06). Po 60 min. se reakční směs okyslí s 4,0 eq 6N HCL (137 mmol, 22,89 ml). Finální pH se upraví na 1,8. Po 10 min. se rxn směs zakalí a přidá se 200 ml IPA. Suspenze se míchá po dobu 30 min. a tuhá látka se filtruje a promyje se s IPA. Tuhá látka se suší ve vakuové sušárně při 40 °C přes noc, čímž se získá Sloučenina 6, kyselina (S)-2-amino-3-(3-hydroxy-4-(fosfonooxy)fenyl)propanová (7,85 g, 99% čistota, 87% výtěžek, 99,6% ee). ¹H NMR (400 MHz, oxid deuteria) 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).

Příklad 6: Alternativní syntéza L-dopa 4'-monofosfátu

[0317] L-dopa 4'-monofosfát se připraví tak, jak je znázorněno níže:



Krok 1

[0318] Roztok 2-(benzyloxy)fenolu (63,7 ml, 364 mmol) v MeOH (1050 ml) se ochladí na -10 °C a přidá se jodid sodný (54,5 g, 364 mmol) a hydroxid sodný (382 ml, 764 mmol) (NaOH během 5 min., teplota na 10 °C a tmavý roztok s přidavkem NaOH). Ochladí se zpět na < 5 °C a přidá se hypochlorid sodný (247 ml, 400 mmol) po kapkách, přičemž se teplota udržuje na < 5 °C. Po 10 min. se odstraní 500 ml MeOH rotační odparkou, pak se přidá MTBE (730 ml) a 2 N HCl (909 ml, 1818 mmol), promyje se s 1 N Na₂S₂O₃ (130 ml x 3; pokaždé světlejší) a solankou (64 ml), suší se (Na₂SO₄), koncentruje se a promyje se s cyklohexanem (100 ml) na surovou žlutou tuhou látku. Přidá se cyklohexan (130 ml), zahřívá se na 55 °C (žlutý roztok), pak se pomalu ochladí, naočkuje se při 45 °C (~ 50 mg roztoku) a 40 °C (~ 50 mg, vytvořila se suspenze). Pokračuje ochlazování na teplotu místnosti (~20-25 °C) a míchá se intenzivně přes noc. Přefiltruje se, promyje se s cyklohexanem (64 ml), čímž se získá materiál suroviny 1 (69,93 g, 59%, velmi čistý pomocí ¹H NMR, mírně špinavě bílá tuhá látka). Matečné louhy se koncentrují na ~70 ml, naočkují, zrají 1 h a lepkavý tmavý materiál se vysráží s produktem. Přidá se MTBE (7 ml), sonikuje se (dobré pro rozpuštění barvy), míchá se 20 min., a filtruje se. Promyje se s 10% MTBE/cyklohexanem (32 ml), čímž se získá materiál suroviny 2 (4,65 g, malé nečistoty zjištěny pomocí ¹H NMR). Celkem se izoluje 2-(benzyloxy)-4-jodfenolu (74,6 g, 229 mmol, 62,9 % výtěžek). ¹H NMR (501 MHz, DMSO-d₆) δ 9,33 (s, 1H), 7,49 - 7,42 (m, 2H), 7,42 - 7,35 (m, 2H), 7,35 - 7,29 (m, 1H), 7,24 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,09 (dd, *J* = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 6,64 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 5,09 (s, 2H).

Krok 2

[0319] Roztok (S)-benzyl-2-(((benzyloxy)karbonyl)amino)-3-hydroxypropanoátu (150 g, 455 mmol) v DMF (750 ml) se ochladí na 0 °C a přidá se methyltrifenoxyfosfonium jodid (247 g, 547 mmol) (bez exotermní reakce). Po 20 min. mezi 5 a -5 °C je reakce ukončena pomocí LC-MS. Po 30 min. se přidá hydrogenuhlíčan sodný (19,13 g, 228 mmol) a MTBE (750 ml, teplota na 8 °C), pak se opatrně přidá voda (750 ml, počátkem přidávání se slabě vyvíjí CO₂), teplota se udržuje < 20 °C. Promyje se do dělicí nálevky s další vodou (750 ml, celkem 1,5 l, 10 obj.) a MTBE (750 ml, celkem 1,5 l, 10 obj.), aq pH ~ 8. Vrstvy se oddělí, organická vrstva se promyje solankou (300 ml) a vrstvy se kontrolují pomocí LC-MS. Suší se (Na₂SO₄), koncentrují se na minimální objem (401 g celková hmotnost) a přidá se MeOH (3,0 l, žlutý roztok). Přidá se voda (1,5 l) během 30 min., naočkuje se s předtím izolovaným krystalickým materiálem (0,1 % hmotn., 150 mg) po 2 obj., přidá se 300 ml vody (nerozpustí se). Postupně se vyvine suspenze, pak se rychle zahustí po přidání 650 ml vody. Po míchání při teplotě okolí po dobu 30 min. se filtruje bílá suspenze, promyje se s 2:1 MeOH/vody (300 ml suspenze z promytí, 300 ml odstraněno z promytí) a nechá se na skleněné fritě ve vakuu po dobu 12 h. Přidá se MeOH (2,25 l, 15 obj.) do mokrého koláče, intenzivně se míchá po dobu 30 min., aby se suspenze rozrušila, pak se přidává voda (1,125 l) během 30 min., míchá se dalších 15 min. a filtruje se, promyje se s 2:1 MeOH/vodou (300 ml odstraněno z promytí). Suší se na bílou tuhou látku ve vakuové sušičce při 50 °C na konstantní hmotnost, čímž se získá (R)-benzyl-2-(((benzyloxy)karbonyl)amino)-3-jodpropanoát (173 g, 394 mmol, 86 % výtěžek). K_f titrace vykazuje 253 ppm vody. ¹H NMR (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]⁺.

Krok 3

[0320] Suspenze zinku (47,0 g, 719 mmol) a DMF (325 ml) se míchá v 2l 3hrdlé baňce s kulatým dnem s magnetickým mícháním. Šedá suspenze se ochladí na 16 °C v ledové lázni a přidá se jod (7,60 g, 29,9 mmol) (žlutý až čirý supernatant ihned s exotermní reakcí od 16 do 27 °C). Ochladí se zpět na 10 °C a přidá se (R)-benzyl-2-(((benzyloxy)karbonyl)amino)-3-jodpropanoát (105 g, 240 mmol) po dílech během 10 min. při < 25 °C. Po dalších 10 min. mezi 20 a 25 °C, LCMS vykazuje úplné vložení zinku (aliquot 2N HCl uhašení). Přidá se Pd₂(dba)₃ (0,457 g, 0,499 mmol), 2-dicyklohexylfosfino-2',6'-dimethoxybifenyl (0,410 g, 0,998 mmol) a 2-(benzyloxy)-4-jodfenol (65,1 g, 200 mmol) v jednom díle (bez exotermní reakce) a míchá se při teplotě místnosti (start = 2:30). Po 1 h se pozoruje exotermní reakce na 27 °C, takže se ochladí ve vodní lázni při teplotě místnosti zpět na 20-25 °C a míchá se přes noc. Po 15 h, 40 min., LC-MS vykazuje úplnou a čistou reakci. Přidá se MTBE (650 ml) a silika (65 g), míchá se 15 min. a filtruje se šedá suspenze, promyje se šedá tuhá látka s MTBE (325 + 130 ml). Žlutý filtrát se promyje s nasyc. aq NH₄Cl (325 ml, teplota na 27 °C s malým vývojem H₂, při pH ~5-6) a solankou (130 ml), suší se (Na₂SO₄), koncentruje se a provede se FCC (800 g kolona, 50-100% DCM/heptany, pak na 10% MTBE/DCM; čímž se oddělí pouze nepolární vysoce zbarvené nečistoty a výchozí materiál, zvýšení HPLC pa% z 91 na 93 pa%), čímž se získá (S)-benzyl-3-(3-(benzyloxy)-4-hydroxyfenyl)-2-(((benzyloxy)karbonyl)amino)propanoát (106 g, 207 mmol, 104 % výtěžek) ve formě světle hnědého oleje. ¹H NMR vykazuje extra hmotnost primárně CBz alanin Bn esteru z protonace přebytku alkylzinku během zpracování. Použije se bez dalšího čištění v následujícím kroku, za předpokladu kvantitativního výtěžku. ¹H NMR (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]⁺.

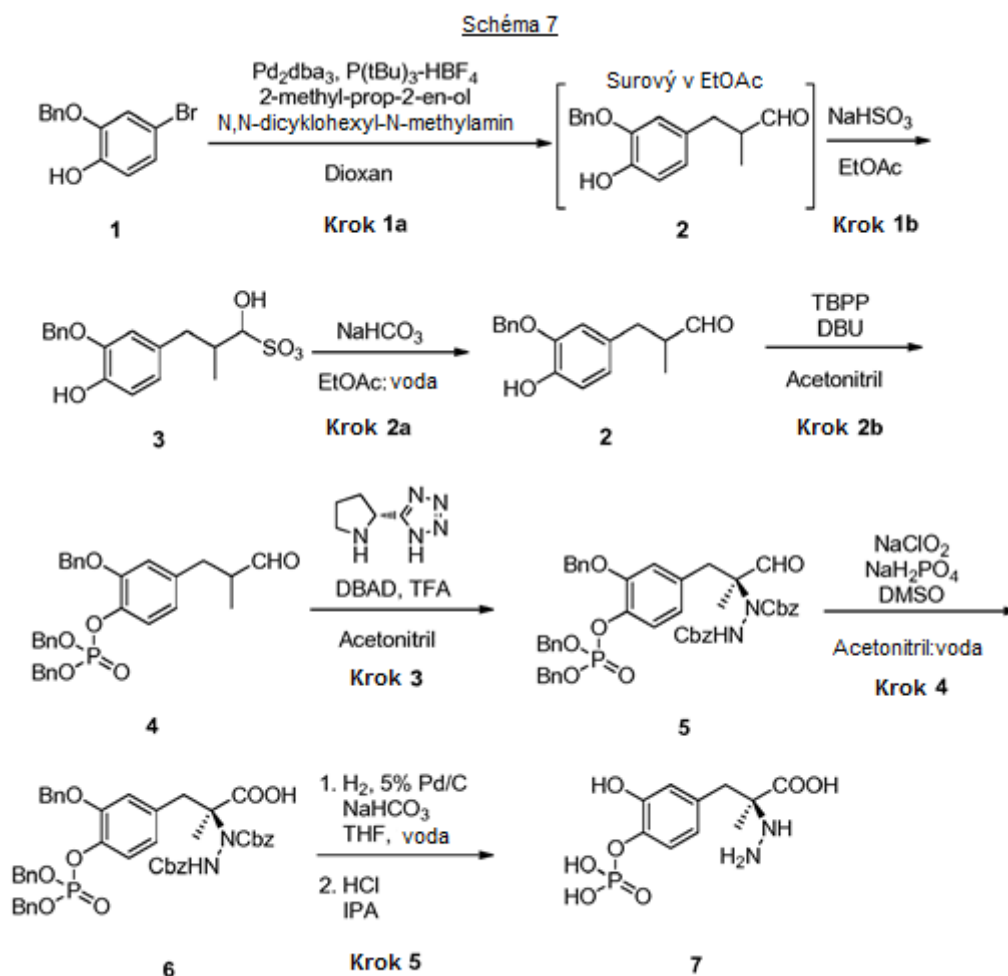
Krok 4

[0321] Roztok (S)-benzyl-3-(3-(benzyloxy)-4-hydroxyfenyl)-2-(((benzyloxy)karbonyl)amino)propanoátu (102 g, 200 mmol) v ACN (510 ml) se míchá při teplotě místnosti a přidá se tetrabenzylopyrofosfát (118 g, 220 mmol). Ochladí se v ledové lázni a přidá se DBU (45,2 ml, 300 mmol) během 10 min., přičemž se teplota udržuje mezi 20 a 25 °C. Po 30 min., LC-MS vykazuje ukončení reakce. Přidá se MTBE (1,0 l) a voda (510 ml), vrstvy se oddělí (LCMS vykazuje velmi malou ztrátu vody) a organické vrstvy se promyjí solankou (3 x 200 ml). Suší se (Na_2SO_4), koncentrují se a FCC (rozdělení na dva díly; každý čištěný na 800g koloně elucí s gradientem 25-75% MTBE/heptany, pak se spojí) poskytne (S)-benzyl-3-(3-(benzyloxy)-4-((bis(benzyloxy)fosforyl)oxy)fenyl)-2-(((benzyloxy)karbonyl)amino)propanoát (132 g, 171 mmol, 86 % výtěžek) ve formě jantarového oleje. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,87 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,43 - 7,17 (m, 26H), 7,07 (dd, $J = 8,2, 1,3$ Hz, 1H), 6,79 (dd, $J = 8,3, 1,9$ Hz, 1H), 5,14 - 4,91 (m, 10H), 4,38 (ddd, $J = 10,0, 8,0, 5,2$ Hz, 1H), 3,05 (dd, $J = 13,8, 5,2$ Hz, 1H), 2,88 (dd, $J = 13,8, 10,1$ Hz, 1H). MS (ESI) m/z 789 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$.

[0322] Příprava levodopa 4'-monofosfátu se ukončí tak, jak je uvedeno v Kroku 5a z Příkladu 1.

Příklad 7: Alternativní syntéza karbidopa 4'-monofosfátu

[0323] Karbidopa 4'-monofosfát se připraví tak, jak je znázorněno ve Schématu 7 níže:



[0324] Konkrétně, karbidopa 4'-monofosfát se připraví tak, jak je popsáno v Krocích 1 až 5 níže.

Krok 1

[0325] 500ml trojhrdlá baňka s kulatým dnem se naplní sloučeninou 1 (25,04 g, 90 mmol), tris(dibenzylidenaceton)palladiem (1,23 g, 1,343 mmol), tri-terc-butylfosfonium-tetrafluorborátem (,875 g, 3,02 mmol) a míchá se tyčinkou. Na tři hrdla baňky se umístí termočlánek, zpětný chladič a zátka. Baňka se proplachuje s dusíkem po dobu 1 h. Během této doby se druhá baňka naplní s dioxanem (200,0 ml), 2-methylprop-2-en-1-olem (8,30 ml, 99 mmol), a N-cyklohexyl-N-methylcyklohexanaminem (30,0 ml, 140 mmol) a tato baňka se probublává s dusíkem po dobu 1 h. Roztok dioxanu se pak převede přes kanylu do baňky obsahující sloučeninu 1, palladium a ligand. Reakční směs se zahřívá na 100 °C po dobu 1 h. Po této době se reakce ochladí na 35 °C a ředí se s ethylacetátem (250 ml) a 1,0 M HCl (250 ml). Dvoufázová směs se míchá po dobu 10 min. a fáze se oddělí. Organický roztok se odstraní z reaktoru a vodná fáze se vrátí. Ethylacetát (150 ml) se přidá do vodného materiálu a směs se míchá po dobu 10 min. Vodná vrstva se z reakce odvede a původní ethylacetát se vrátí do reaktoru. Spojená směs se promyje (2 x 10 min. s mícháním) se směsí 5% N-acetylcysteinu / 8% hydrogenuhličitanu sodného. Po oddělení vodného odpadu po každém promytí se žlutý organický roztok filtruje přes křemelinu Celite®. Titrace organické reakční směsi podle Karla Fischera vykazuje, že obsah vody je 3,3 % hmotn. Žlutý organický roztok se vrátí do reaktoru a míchá se a přidá se bisulfit sodný (18,67 g, 179 mmol). Reakční směs se zahřívá na 40 °C po dobu 13 h. Po této době se sraženina filtruje a tuhá látka se promyje s ethylacetátem (3 x 100 ml), čímž se získá bílá tuhá látka s 64,2% výtěžkem. Potence materiálu je 60,0%, pomocí Q-NMR spektroskopie. ¹H NMR (400 MHz, D₂O, 1:1 diastereomery): δ ppm 7,48-7,36 (m, 5H), 6,92 (m, 1H), 6,86 (dd, J = 8,0, 4,0 Hz, 1H), 6,76 (dd, J = 8,0, 4,0 Hz, 1H), 5,21-5,19 (m, 2H), 4,27-4,25 (m, 1H), 3,10-3,05 (m, 0,5H), 2,68-2,63 (m, 0,5 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).

Krok 2a

[0326] 500ml trojhrdlá baňka s kulatým dnem s připojeným termočlánkem a horním mícháním se naplní sloučeninou 3 (15,05 g, 63,3% hmotn./hmotn., 23,2 mol), hydrogenuhličitanem sodným (16,97 g, 202 mmol), vodou (155 ml) a ethylacetátem (140 ml). Výsledná dvoufázová suspenze se intenzivně míchá při 25 °C. Po úplném spotřebování výchozího materiálu se reakce převede do dělicí nálevky a vrstvy se oddělí. Organická vrstva se promyje solankou (75 ml). Organická vrstva se suší nad síranem sodným a koncentruje se ve vakuu, čímž se získá sloučenina 2 jako bílá tuhá látka (6,22 g, 62,9%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 9,68 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,46-7,32 (m, 5H), 6,86 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,68 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 5,58 (s, 1H), 5,08 (s, 2H), 2,98 (dd, J = 13,6, 6,0 Hz, 1H), 2,65-2,56 (m, 1H), 2,53 (dd, J = 13,6, 8,0 Hz, 1H), 1,05 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Krok 2b

[0327] 250ml trojhrdlá baňka s kulatým dnem s připojeným termočlánkem a horním mícháním se naplní sloučeninou 2 (6,29 g, 23,22 mmol) a následně acetonitrilem (63 ml). Pak se přidá tetrabenzylpyrofosfát (13,54 g, 24,38 mmol) při 25 °C. Reakce se ochladí na 2,1 °C v ledové lázni a DBU (4,55 ml, 30,2 mmol) se přidá k reakční směsi po kapkách a výsledný roztok se míchá při 2 °C. Po úplném spotřebování výchozího materiálu se reakční hmota ředí s vodou (65 ml) a extrahuje se s MTBE (130 ml). Spojená organická vrstva se

promyje s vodou (65 ml), 5% roztokem chloridu sodného (30 ml), suší se nad síranem sodným a koncentruje se ve vakuu, čímž se získá surová Sloučenina 4 jako žlutý olej (11,38 g, 92,4%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 9,75 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,46-7,42 (m, 2H), 7,36-7,23 (m, 13H), 7,17 (dd, J = 8,0, 1,2 Hz, 1H), 6,81 (dd, J = 2,0, 1,2 Hz, 1H), 6,72 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 5,11 (s, 2H), 5,10 (s, 2H), 5,07 (s, 2H), 3,05 (dd, J = 13,6, 5,6 Hz, 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).

Krok 3

[0328] 500ml trojhrdlá baňka s kulatým dnem s připojeným termočlánkem se naplní (R)-5-(pyrrolidin-2-yl)-1H-tetrazolem (0,15 g, 1,07 mmol) a acetonitrilem (40 ml). Pak se přidá TFA (0,084 ml, 1,07 mmol) a následně (E)-dibenzyl-diazen-1,2-dikarboxylát (8,25 g, 27,7 mmol). Pak se přidá roztok sloučeniny 4 (11,4 g, 21,49 mmol) v acetonitrilu (70 ml) přes kanylu. Výsledný roztok se míchá při 25 °C. Po úplném spotřebování výchozího materiálu se reakční směs ředí s acetonitrilem (88 ml) a přidá se voda (58 ml), aby se produkt vysrážel. Výsledná suspenze se míchá přes noc při 25 °C a pak se filtruje a promyje se s 28 % hmotn. vody v acetonitrilu (30 ml), čímž se získá sloučenina 5 (8,9 g, 50% výtěžek) jako bílá tuhá látka. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 9,72 (s, 1H), 7,42-7,17 (m, 25H), 7,09-7,05 (m, 1H), 6,67-6,34 (m, 2H), 5,80 (bs, 1H), 5,30-4,80 (m, 10H), 3,39-3,21 (m, 1H), 2,92-2,77 (m, 1H), 1,14-1,00 (bs, 3H).

Krok 4

[0329] 100ml trojhrdlá baňka s kulatým dnem s připojeným termočlánkem se naplní sloučeninou 5 (5,10 g, 6,15 mmol), acetonitrilem (50,0 ml) a dimethylsulfoxidem (DMSO) (1,00 ml, 14,1 mmol). Bílá suspenze se míchá a připraví se 2,0 ml vodného roztoku monohydrátu dihydrogenfosfátu sodného (1,78 g, 12,90 mmol) a přidá se do reakce. Po tomto přidávání se po kapkách přidají 2,0 ml vodného roztoku chloridu sodného (2,88 g (80 % hmotn.), 25,5 mmol) během 90 s. Zakalená reakce se změnila na světle žlutou a intenzivnější žlutou a při pokračování reakce více čirou. Po 90 min. se reakce uhasila s 6,0 ml vodného roztoku siřičitanu sodného (1,60 g, 12,7 mmol). Reakce se míchá po dobu 20 min. po přidání siřičitanu. Po této době se reakce nalije do dělicí nálevky a baňka s kulatým dnem se propláchne s 50 ml isopropyl acetátu a 50 ml vody. Vodné a organické vrstvy se oddělí. Organická vrstva se promyje s 50 ml vody. Vytvoří se emulze po protřepání vrstev. Tehdy se přidá 20 ml solanky a pak se fáze oddělí po vymizení emulze. Do reakce se přidá dalších 50 ml isopropyl acetátu a baňka se dá na rotační odparku až do zakalení reakční směsi. Celkový objem reakční směsi po destilaci je ~10 ml. Reakční baňka se vloží do chladničky při 4 °C na 16 h. Po této době se vytvořená bílá tuhá látka odebere, promyje s 20 ml isopropyl acetátu a suší se ve vakuu, čímž se získá 75,0% výtěžek sloučeniny 6. ¹H NMR (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).

Krok 5

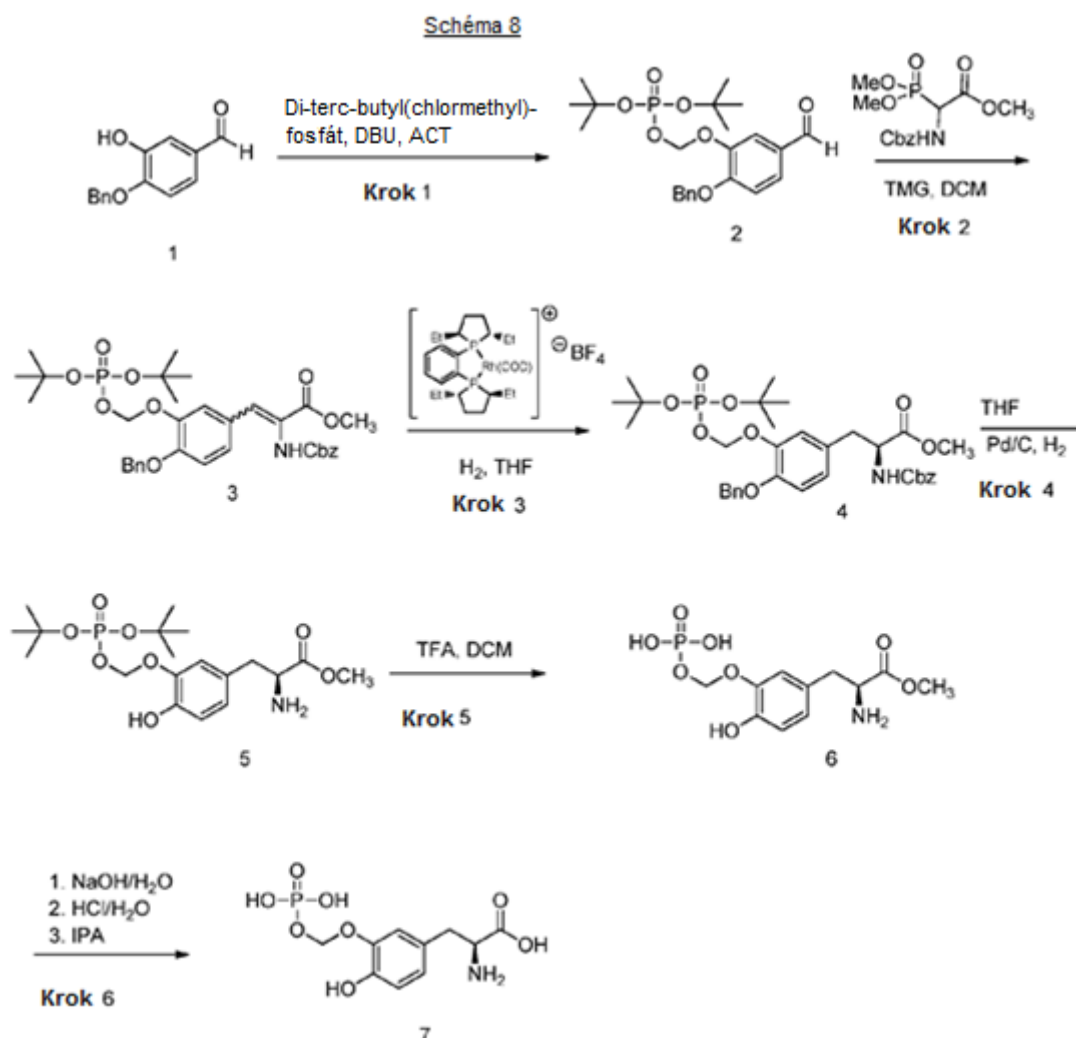
[0330] Do 1galonového Parrova reaktoru se přidá 5 % hmotn. na suché bázi 5% Pd/C (63,6% H₂O, 15,0 g), voda (182 ml) a 5 % hmotn. vodný roztok hydrogenuhlíčitanu sodného (215 ml). Do vodné suspenze katalyzátoru se přidá roztok THF (1090 ml) sloučeniny 6 (109 g, 85% potence). Reaktor se sestaví a naplní se dusíkem, následně se propláchne s vodíkem (tlakové proplachy 4 x 30 psig). Reaktor se pak znovu natlakuje na 30 psig s vodíkem. Reaktor se intenzivně míchá při 25 °C po dobu alespoň 1 h. Po dosažení úplné konverze reakce se vodík odstraní a reaktor se naplní dusíkem. Dvofázová reakční směs se pak filtruje, aby se odstranil katalyzátor a následně se propláchne vodou (93 ml). Dvofázová reakční směs se ředí s MTBE (370 ml). Směs se míchá po dobu 15 min., pak

se nechá usadit po dobu 10 min. (všimněte si, že produkt je obsažen ve vodné vrstvě). Vrstvy se oddělí a vodná vrstva se promyje s MTBE (370 ml), jak je popsáno výše.

[0331] Za použití dostatečného množství 6 M vodného roztoku HCl se roztok okyslí na pH 1,9. Vodný roztok se naočkuje s 0,1 % hmotn. sloučeniny 7, aby se indukovala nukleace. Přidá se isopropanol (1326 ml) do naočkované suspenze a míchá se po dobu alespoň 5 h při teplotě okolí. Suspenze se filtruje, produkt se odebere, tekutiny se recirkulují a případně promyjí. Mokrý tuhé koláče se promyjí s isopropanolem (370 ml). Tuhé produkty se suší vzduchem na nálevce po dobu 2 h. Izoluje se 38,5 g sloučeniny 7 jako trihydrát (97,2% potence, upravený výtěžek). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, D_2O): δ ppm 7,21 (d, $J = 8,0$ Hz), 6,87 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,77 (dd, $J = 8,0, 2,0$ Hz, 1H), 3,19 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H), 3,00 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H), 1,54 (s, 3H).

Příklad 8: Syntéza L-dopa 3'-fonoxymethylesteru

[0332] L-dopa 3'-fonoxymethylester se připraví tak, jak je znázorněno ve Schématu 8 níže:



[0333] Konkrétně, L-dopa 3'-fonoxymethylester se připraví tak, jak je popsáno v Krocích 1 až 6 níže.

Krok 1

[0334] K roztoku 4-(benzyloxy)-4-hydroxybenzaldehydu, Sloučeniny 1, (10,0 g, 43,8 mmol) v acetonitrilu (133 ml) se přidá di-terc-butyl(chlormethyl)fosfát (12,53 g, 46,0 mmol) při 25 °C. Reakční směs se ochladí na 4 °C a přidá se DBU (7,67 g, 50,4 mmol). Po přidávání se reakční směs nechá zahřát na teplotu místnosti (~20-25 °C) a pak se zahřívá na 50 °C po dobu 39 h. Po 22 h se reakční směs ochladí na teplotu místnosti a uhasí se s vodou (400 ml) a extrahuje se s MTBE (3x 100 ml). Organická vrstva se promyje s nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (150 ml), vodou (150 ml), nasyceným roztokem chloridu sodného (150 ml) a koncentruje se, čímž se získá Sloučenina 2 (19,48 g, 49% čistota, 50% výtěžek). Surový produkt se nechá projít silikagelovou kolonou za použití gradientu ethylacetát - hexan, čímž se získá 8,08 g Sloučeniny 2 (94% čistota, 40% výtěžek. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,85 (s, 1H), 7,66 (dd, *J* = 8,3, 1,9 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,49 - 7,44 (m, 2H), 7,43 - 7,32 (m, 4H), 5,65 (d, *J* = 12,0 Hz, 2H), 5,25 (s, 2H), 1,36 (d, *J* = 0,6 Hz, 18H).

Krok 2

[0335] K roztoku of (+/-)-benzyloxykarbonyl-alfa-fosfonoglycin-trimethylesteru (5,35 g, 16,14 mmol) a 2-(benzyloxy)-5-formylfenoxy)methyl-di-terc-butylfosfátu, Sloučeniny 2, (6,78 g, 14,67 mmol) v 70 ml DCM při 0 °C se přidá 1,1,3,3-tetramethylguanidin (TMG) (2,0 g, 17,60 mmol). Výsledná reakční směs se míchá při teplotě místnosti přes noc. Následující den se reakční směs promyje s 3x 35 ml vody a koncentruje se, čímž se získá 13,11 g surového produktu. Surový produkt se pak čistí kolonovou chromatografií na silikagelu za použití gradientu ethylacetát - hexan, čímž se získá 7,34 g Sloučeniny 3 (81% čistota, 62% výtěžek. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,50 - 7,28 (m, 13H), 7,21 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 5,59 (d, *J* = 11,9 Hz, 2H), 5,18 (s, 2H), 5,09 (d, *J* = 12,1 Hz, 2H), 3,69 (s, 3H), 1,35 (d, *J* = 0,5 Hz, 18H).

Krok 3

[0336] 120ml Parrův reaktor se naplní methyl-3-(4-(benzyloxy)-3-(((di-terc-butoxyfosforyl)oxy)methoxy)fenyl)-2-(((benzyloxy)karbonyl)amino)akrylátem, Sloučeninou 3, (7,34 g, 9,07 mmol) a tetrafluorborátem 1,2-bis[(2*S*,5*S*)-2,5-diethylfosfolano]benzen(1,5-cyklooktadien)rhodným (0,060 g, 0,091 mmol) a tetrahydrofuranem (59,5 ml). Směs se propláchně s H₂ a reakční směs se míchá při 35 °C pod 100 psig H₂ po dobu 20 h. Po 20 h se reakční směs koncentruje a čistí se kolonovou chromatografií na silikagelu za použití gradientu ethylacetát - hexan, čímž se získá 5,44 g Sloučeniny 4 (76% čistota, 69% výtěžek, 98% ee). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,80 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,48 - 7,25 (m, 10H), 7,04 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,01 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,89 (dd, *J* = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 5,55 (dd, *J* = 11,6, 1,6 Hz, 2H), 5,08 (s, 2H), 4,99 (d, *J* = 2,7 Hz, 2H), 4,22 (ddd, *J* = 9,8, 7,9, 5,2 Hz, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,03 - 2,67 (m, 2H), 1,37 (d, *J* = 1,2 Hz, 18H).

Krok 4

[0337] 50ml Parrův reaktor se naplní 5% Pd/C (JM #9) (0,418 g, 2,311 mmol). (S)-methyl 3-(4-(benzyloxy)-3-(((di-terc-butoxyfosforyl)oxy)methoxy)fenyl)-2-(((benzyloxy)karbonyl)amino)propanoát, Sloučenina 4, (2,0 g, 2,311 mmol) se rozpustí v tetrahydrofuranu (15,2 ml). Tento roztok se naplní do reaktoru a propláchně se s argonem a následně s H₂. Reakční směs se míchá pod 50 psig H₂ při teplotě místnosti po dobu 1 hodiny. Po 1 h se katalyzátor odfiltruje a promyje se s THF. Roztok se koncentruje a čistí se kolonovou chromatografií na silikagelu za použití ethylacetátu - methanolu, čímž se získá 1,04 g Sloučeniny 4, (95% čistota, 98% výtěžek). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,13 (s,

1H), 6,88 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 6,74 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,71 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 5,50 (d, $J = 11,4$ Hz, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,49 (t, $J = 6,6$ Hz, 1H), 2,81 - 2,58 (m, 2H), 1,70 (s, 2H), 1,39 (d, $J = 0,6$ Hz, 18H).

Krok 5

[0338] K (S)-methyl-2-amino-3-(3-(((di-terc-butoxyfosforyl)oxy)methoxy)-4-hydroxyfenyl)propanoátu, Sloučenině 5, (1,04 g, 2,34 mmol) v 10 ml DCM při 5 °C se přidá 876 μ l (5,0 eq) kyseliny trifluoroctové po kapkách. Reakční směs se míchá při 25 °C do ukončení. Po 60 min. se výchozí materiál spotřebuje a produkt se z vrstvy DCM odstraní. Produkt, Sloučenina 6, se extrahuje z vrstvy DCM s 3 ml vody. Vodná vrstva se pak použije bez úpravy v následujícím kroku. LC/MS $[M+1]=322,1$

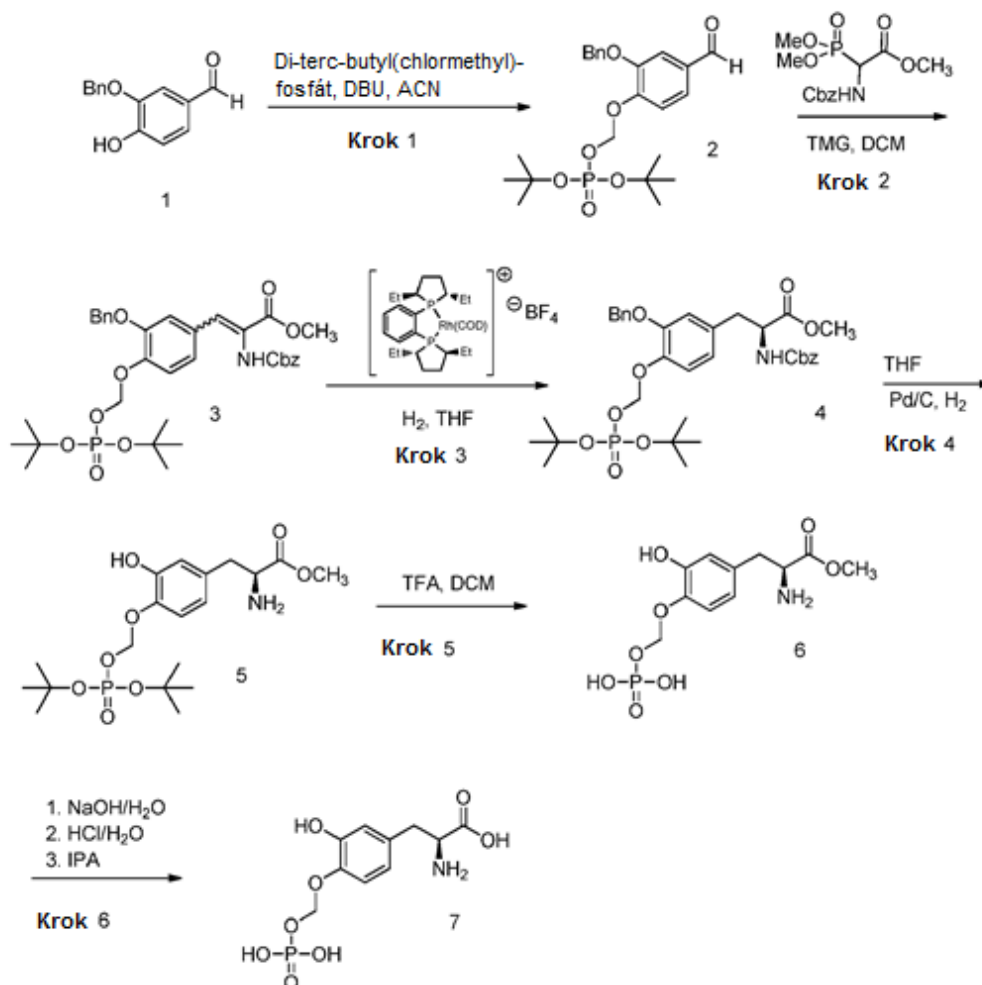
Krok 6

[0339] K (S)-methyl-2-amino-3-(4-hydroxy-3-((fosfonooxy)methoxy)fenyl)propanoátu, Sloučenině 6, (752 mg, 2,341 mmol) v 4 ml vody při 5 °C se přidá 2,62 ml 6 N NaOH po kapkách během 5 min. na pH= 12,5. Směs rxn se míchá při 25 °C do ukončení. Po 60 min. se reakční směs okyselí s 6N HCL na pH=1,9. K tomuto roztoku se přidá IPA do vysrážení produktu při současném zachování pH 1,9. Produkt, Sloučenina 7, se filtruje a promyje se s IPA, čímž se získá 630 mg, s čistotou 90 %. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, oxid deuteria) 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).

Příklad 9: Syntéza L-dopa 4'-fonoxymethylesteru

[0340] L-dopa 4'-fonoxymethylester se připraví tak, jak je znázorněno ve Schématu 9 níže:

Schéma 9



[0341] Konkrétně, L-dopa 4'-fnoxymethylester se připraví tak, jak je popsáno v Krocích 1 až 6 níže.

Krok 1

[0342] K roztoku 3-(benzyloxy)-4-hydroxybenzaldehydu, Sloučeniny 1, (10,0 g, 43,8 mmol) v acetonitrilu (133 ml) se přidá di-tert-butyl(chlormethyl)fosfát (12,53 g, 46,0 mmol) při 25 °C. Reakční směs se ochladí na 4 °C a přidá se DBU (7,67 g, 50,4 mmol). Po přidávání se reakční směs nechá zahřát na teplotu místnosti (~20-25 °C) a pak se zahřívá na 50 °C po dobu 22 h. Po 22 h se reakční směs ochladí na teplotu místnosti a uhasí se s vodou (400 ml) a extrahuje se s MTBE (3x 100 ml). Organická vrstva se promyje s nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (150 ml), vodou (150 ml), nasyceným roztokem chloridu sodného (150 ml) a koncentruje se, čímž se získá Sloučenina 2 (20,0 g, 70% čistota, 73% výtěžek). Surový produkt se nechá projít silikagelovou kolonou za použití gradientu ethylacetát - hexan, čímž se získá 8,77 g Sloučeniny 2 (91% čistota, 41% výtěžek). ¹H NMR (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).

Krok 2

[0343] K roztoku (+/-)-benzyloxykarbonyl-alfa-fosfonoglycin-trimethylesteru (5,51 g, 16,64 mmol) a (2-(benzyloxy)-4-formylfenoxymethyl-di-terc-butyl fosfátu, Sloučeniny 2, (7,49 g, 15,13 mmol) v 75 ml DCM při 0 °C se přidá 1,1,3,3-tetramethylguanidin (2,09 g, 18,16 mmol). Výsledná reakční směs se míchá při teplotě místnosti přes noc. Následující den se reakční směs promyje s 3x 35 ml vody a koncentruje se, čímž se získá 13,11 g surového produktu. Surový produkt se pak čistí kolonovou chromatografií na silikagelu za použití gradientu ethylacetát - hexan, čímž se získá 8,37g Sloučeniny 3 (85% čistota, 72% výtěžek). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,54 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,50 - 7,21 (m, 13H), 7,16 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 5,63 (d, *J* = 12,1 Hz, 2H), 5,09 (d, *J* = 19,1 Hz, 4H), 3,71 (s, 3H), 1,37 (d, *J* = 0,5 Hz, 18H).

Krok 3

[0344] 120ml Parrův reaktor se naplní methyl-3-(3-(benzyloxy)-4-(((di-terc-butoxyfosforyl)oxy)methoxy)fenyl)-2-(((benzyloxy)karbonyl)amino)akrylátém (8,37 g, 10,85 mmol) a tetrafluorborátem 1,2-bis[(2*S*,5*S*)-2,5-diethylfosfolano]benzen(1,5-cyklooktadien)rhodným (0,072 g, 0,109 mmol) a tetrahydrofuranem (70,5 ml). Směs se propláchně s H₂ a reakční směs se míchá při 35 °C pod 100 psig H₂ po dobu 20 h. Po 20 h se reakční směs koncentruje a čistí se kolonovou chromatografií na silikagelu za použití gradientu ethylacetát - hexan, čímž se získá 6,34 g Sloučeniny 4 (78% čistota, 69% výtěžek, 97% ee). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,80 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,54 - 7,22 (m, 10H), 7,12 - 6,97 (m, 2H), 6,80 (dd, *J* = 8,2, 2,0 Hz, 1H), 5,54 (d, *J* = 11,3 Hz, 2H), 5,13 - 4,90 (m, 4H), 4,25 (ddd, *J* = 10,1, 8,1, 5,0 Hz, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,04 - 2,73 (m, 2H), 1,35 (d, *J* = 0,5 Hz, 18H).

Krok 4

[0345] 50ml Parrův reaktor se naplní 5% Pd/C (JM #9) (0,429 g, 2,372 mmol). (S)-methyl 3-(3-(benzyloxy)-4-(((di-terc-butoxyfosforyl)oxy)methoxy)fenyl)-2-(((benzyloxy)karbonyl)amino)propanoát, Sloučenina 4, (2,0 g, 2,372 mmol) se rozpustí v tetrahydrofuranu (THF) (15,6 ml). Tento roztok se naplní do reaktoru a propláchně se s argonem a následně H₂. Reakční směs se míchá pod 50 psig H₂ při teplotě místnosti po dobu 1 hodiny. Po 1 h se katalyzátor odfiltruje a promyje se s THF. Roztok se koncentruje a čistí se kolonovou chromatografií na silikagelu za použití ethylacetátu - methanolu, čímž se získá 1,08 g Sloučeniny 4, (94% čistota, 99% výtěžek). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,20 (s, 1H), 6,95 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,66 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 6,54 (dd, *J* = 8,2, 2,1 Hz, 1H), 5,49 (d, *J* = 11,3 Hz, 2H), 3,57 (s, 3H), 3,50 (t, *J* = 6,6 Hz, 1H), 2,79 - 2,59 (m, 2H), 1,72 (2, 2H), 1,38 (d, *J* = 0,5 Hz, 18H).

Krok 5

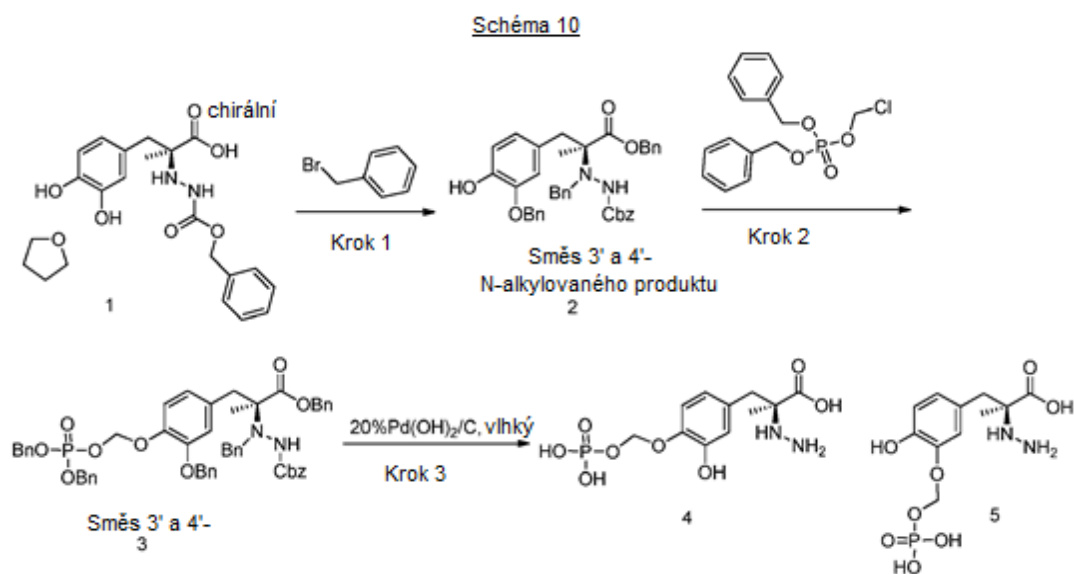
[0346] K (S)-methyl-2-amino-3-(4-(((di-terc-butoxyfosforyl)oxy)methoxy)-3-hydroxyfenyl)propanoátu, Sloučenině 5, (1,08 g, 2,34 mmol) v 11 ml DCM při 5 °C se přidá 901 μl (5,0 eq) kyseliny trifluoroctové po kapkách. Směs rxn se míchá při 25 °C do ukončení. Po 60 min. se výchozí materiál spotřebuje a produkt se z vrstvy DCM odstraní. Produkt, Sloučenina 6, se extrahuje z vrstvy DCM s 3 ml vody. Vodná vrstva se pak použije bez úpravy v následujícím kroku. LC/MS [M+1]=322,1

Krok 6

[0347] K (S)-methyl-2-amino-3-(3-hydroxy-4-((fosfonoxy)methoxy)fenyl)propanoátu, Sloučenině 6, (752 mg, 2,341 mmol) v 3 ml vody při 5 °C se přidá 6 N NaOH po kapkách během 5 min. na pH= 12,5. Směs rxn se míchá při 25 °C do ukončení. Po 60 min. se reakční směs okyslí s 6N HCL na pH=1,9. K tomuto roztoku se přidá IPA do vysrážení produktu při zachování pH 1,9. Produkt, Sloučenina 7, se filtruje a promyje se s IPA, čímž se získá 850 mg, s čistotou 88 %. ¹H NMR (400 MHz, oxid deuteria) 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).

Příklad 10: Syntéza karbidopa 3'-fonoxymethylesteru a karbidopa 4'-fonoxymethylesteru

[0348] Karbidopa 3'-fonoxymethylester a Karbidopa 4'-fonoxymethylester se připraví tak, jak je znázorněno ve Schématu 10 níže:



[0349] Konkrétně, karbidopa 3'-fonoxymethylester a karbidopa 4'-fonoxymethylester se připraví tak, jak je popsáno v Krocích 1 až 3 níže.

Krok 1- Příprava (S)-benzyl-2-benzyl-2-(1-(benzyloxy)-3-(3-(benzyloxy)-4-hydroxyfenyl)-2-methylpropanové (S)-2-(2-((benzyloxy)karbonyl)hydrazinyl)-3-(3,4-dihydroxyfenyl)-2-methylpropanové s tetrahydrofuranem (1:1), Sloučenina 1, (10 g, 84 % hmotn., 19,42 mmol) a 100 ml DMF. Přidá se uhličitan cesný (11,39 g, 35 mmol) a směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 15 minut. Směs se ochladí v ledové lázni. Přidá se benzyloxybromid (7,38 ml, 62,2 mmol) po částech. Směs se míchá v ledové lázni přes noc. Suspenze se filtruje a koláč se promyje s methyl-t-butyl-etherem. Filtrát se míchá s vodou a vrstvy se oddělí. Vodná vrstva se extrahuje s methyl-t-butyl-etherem. Spojené organické vrstvy se promyjí solankou, suší se nad bezvodým síranem sodným a koncentrují se. Surový produkt se čistí bleskovou chromatografií za použití 220g silika kolony (0-30% ethylacetát v heptanech), čímž se získá Sloučenina 2 jako bezbarvý hustý olej (1,20 g, 9,8%).

MS (ESI+) 631,1

Krok 2 - Příprava (S)-benzyl-2-benzyl-2-(1-(benzyloxy)-3-(3-(benzyloxy)-4-(((bis(benzyloxy)fosforyl)oxy)methoxy)fenyl)-2-methyl-1-oxopropan-2-yl)hydrazinkarboxylátu (směs 3' a 4') (Sloučenina 3)

[0351] Do 100ml baňky s kulatým dnem se přidá dibenzyl(chlormethyl)fosfát (1,632 g, 4,99 mmol), (S)-benzyl-2-benzyl-2-(1-(benzyloxy)-3-(3-(benzyloxy)-4-hydroxyfenyl)-2-methyl-1-oxopropan-2-yl)hydrazinkarboxylát, Sloučenina 2, (2,1 g, 3,33 mmol) a 25 ml acetonitrilu. Směs se ochladí v ledové lázni. Přidá se 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-en (0,745 ml, 4,99 mmol) a směs se míchá v ledové koupeli po dobu 30 minut, pak při teplotě místnosti přes noc. K reakční směsi se přidá voda a směs se extrahuje s ethylacetátem dvakrát. Spojené organické vrstvy se promyjí s vodou a solankou, suší se nad bezvodým síranem sodným a koncentrují se. Surový produkt se čistí nejprve bleskovou chromatografií za použití 120g silika kolony (0-50% ethylacetát v heptanech) a následně pomocí RP-HPLC (60-100% acetonitril v 0,1% TFA/voda na koloně Fenonmex C18 5u), čímž se získá Sloučenina 3 jako bezbarvý olej (247 mg, 8%).

LC/MS (APCI+) m/z= 921.2(M+H)

Krok 3 - Příprava kyseliny (S)-2-hydrazinyl-3-(3-hydroxy-4-((fosfonooxy)methoxy)fenyl)-2-methylpropanové (Sloučenina 4) a kyseliny (S)-2-hydrazinyl-3-(4-hydroxy-3-((fosfonooxy)methoxy)fenyl)-2-methylpropanové (Sloučenina 5)

[0352] (S)-benzyl-2-benzyl-2-(1-(benzyloxy)-3-(3-(benzyloxy)-4-(((bis(benzyloxy)fosforyl)oxy)methoxy)fenyl)-2-methyl-1-oxopropan-2-yl)hydrazinkarboxylát, Sloučenina 3, (240 mg, 0,261 mmol), 10 ml tetrahydrofuran a 5 ml vody se přidají k 20% Pd(OH)₂/C, mokrému (50 mg, 0,036 mmol) v 50ml tlakové lahvi. Směs se míchá po dobu 1 hodiny při 50 psi a teplotě místnosti. Reakční směs se filtruje. Filtrát se míchá s vodou, extrahuje se s methyl-t-butyl-etherem dvakrát. Vodná fáze se suší lyofilizerem. Koncentrát se čistí pomocí RP-HPLC (0-10% 0,1% kyselina mravenčí / acetonitril v 0,1% kyselině mravenčí / vodě na koloně Kromacil Fenyl 3.0 cm IDx25 cm, 5u). Oddělí se dva isomery. Odebrané frakce se spojí v uvedeném pořadí a suší se lyofilizerem, čímž se získá Sloučenina 4 a Sloučenina 5, každá jako volná bílá tuhá látka.

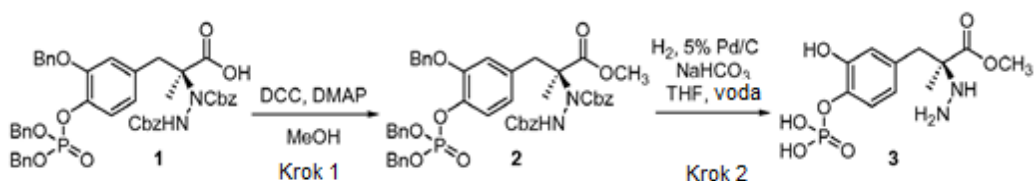
[0353] Sloučenina 4 (16,5 mg, 16,1%): ¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ 6,94 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,62 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 6,54 (dd, *J* = 8,1, 2,1 Hz, 1H), 5,28 (d, *J* = 14,6 Hz, 2H), 2,86 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 2,78 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 1,26 (s, 3H), MS (ESI+) 337,0

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

Příklad 11: Syntéza karbidopa 4'-monofosfát methylesteru

[0355] Karbidopa 4'-monofosfát methylester se připraví tak, jak je znázorněno ve Schématu 11 níže:

Schéma 11

Krok 1

[0356] 100ml baňka s kulatým dnem se naplní kyselinou (S)-3-(3-(benzyloxy)-4-((bis(benzyloxy)fosforyl)oxy)fenyl)-2-(1,2-bis((benzyloxy)karbonyl)hydrazinyl)-2-methylpropanovou (3,03 g, 3,59 mmol) (**1**), DCC (,889 g, 4,31 mmol), 25 ml methanolu a míchá se tyčinkou. K této míchané směsi se přidá 4-(dimethylamino)pyridin (88 mg, 0,720 mmol) v jednom dílu a reakce se míchá dalších 48 h. Po této době se rozpouštědlo odstraní na rotační odparce a zůstane světle žlutý zbytek. Zbytek se suspenduje v acetonitrilu (40 ml) a míchá se při 5 °C po dobu 2 h. Suspenze se pak filtruje přes vrstvu silikagelu, elucí s 400 ml acetonitrilu. Odstraněním acetonitrilu na rotační odparce se získá 94% výtěžek jako světle žlutý olej, který se použije přímo v následujícím kroku. LC/MS [M+H]: 859,40.

Krok 2

[0357] 150ml Parrův reaktor se naplní s 5% Pd/C (0,794 mg, 3,36 mmol). Katalyzátor se suspenduje ve vodě (4,83 ml) a 5 % hmotn. vodném roztoku hydrogenuhličitanu sodného (5,61 ml, 3,36 mmol). K této suspenzi se přidá tetrahydrofuranový (29 ml) roztok (S)-dibenzyl-1-(3-(3-(benzyloxy)-4-((bis(benzyloxy)fosforyl)oxy)fenyl)-1-methoxy-2-methyl-1-oxopropan-2-yl)hydrazin-1,2-dikarboxylátu (2,89 g, 3,36 mmol) (**2**). Reaktor se utěsňuje a propláchně s argonem (4 x 40 psig), pak H₂ (4 x 50 psig). Reaktor se pak opět natlakuje na 50 psig H₂ a míchá se při teplotě okolí po dobu 60 min. Po této době se dvoufázová reakční směs filtruje přes křemelinu Celite®, za použití vody (2,2 ml) k propláchnutí a filtrování zbytků v reaktoru. Dvoufázová směs se ředí s MTBE (8 ml), míchá se po dobu 5 min. a nalije se do dělicí nálevky. Vodná vrstva se oddělí a promyje se s DCM (3 x 30 ml). Vodná vrstva se odebere a suší se na lyofilizeru, čímž se získá 68% výtěžek sloučeniny **3** ve formě špinavě bílé tuhé látky. ¹H NMR (400 MHz, D₂O): δ 1,46 (s, 3H), 2,92 (d, J = 12 Hz, 1H), 3,05 (d, J = 12 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 6,65-6,72 (m, 2H), 7,11 (d, J = 8,0 Hz, 1H).

Příklad 12: Studie stability proléčiv fosfátů1denní studie stability

[0358] Proléčiva L-dopa fosfátů a proléčiva karbidopa fosfátů byla hodnocena ve studii stability. Vodné roztoky proléčiv (80 µg/ml) byly monitorovány v rozmezí hodnot pH při podmínkách skladování během jednoho dne, aby se prokázala proveditelnost dávkování v průběhu infuze. Tabulka 12-A níže uvádí výsledky této studie, které potvrzují, že proléčiva mají dobrou stabilitu při teplotě místnosti po dobu jednoho dne.

Tabulka 12-A: Studie stability (proléčiva)

Sloučenina	pH	% zbývající po jednom dni
L-dopa 3'-fosfát	7,0	> 99 %

L-dopa 4'-fosfát	7,0	> 99 %
L-dopa 3',4'-difosfát	7,0	> 99 %
Karbidopa 3'-fosfát	6,5	> 94 %
Karbidopa 4'-fosfát	6,8	> 98 %
Karbidopa 3',4'-difosfát	6,8	> 97 %

[0359] Navíc byl během jednoho dne při teplotě místnosti monitorován roztok kombinující difosfáty každé sloučeniny (L-dopa 3',4'-difosfát s 35 mg/ml a karbidopa 3',4'-difosfát s 8,7 mg/ml). Tento vzorek byl propláchnut dusíkem, aby se odstranil kyslík. Tabulka 12-B níže uvádí výsledky této studie, které potvrzují dobrou stabilitu kombinovaného roztoku při teplotě místnosti s proplachováním dusíkem po dobu jednoho dne.

Tabulka 12-B: Studie stability (kombinace difosfátů)

Sloučenina	pH	% zbývající po jednom dni
L-dopa 3',4'-difosfát	6,2	> 99 %
Karbidopa 3',4'-difosfát		> 99 %

7denní studie stability

[0360] Navíc byl během 7 dnů při teplotě místnosti monitorován roztok kombinující 4'-monofosfát L-dopa s 200 mg/ml a 4'-monofosfát karbidopa s 50 mg/ml. Tyto vzorky byly připraveny s propláchnutím dusíkem pro odstranění kyslíku a bez něj. Tabulka 12-C níže uvádí výsledky této studie, které potvrzují dobrou stabilitu kombinovaného roztoku při teplotě místnosti po dobu 7 dnů.

Tabulka 12-C: Studie stability (4' monofosfátová kombinace)

Sloučenina	pH	Propláchnutá nebo nepropláchnutá	% zbývající po 7 dnech
L-dopa 4'-monofosfát	7,4	Propláchnutá dusíkem	> 99 %
Karbidopa 4'-monofosfát			> 99 %
L-dopa 4'-monofosfát		Nepropláchnutá	> 99 %
Karbidopa 4'-monofosfát			> 97 %

Příklad 13: Studie rozpustnosti proléčiv fosfátů

[0361] Proléčiva L-dopa fosfátů a proléčiva karbidopa fosfátů byla hodnocena ve studii rozpustnosti. Hodnoty rozpustnosti proléčiv fosfátů ve vodě za podmínek okolí byly stanoveny vizuálním hodnocením. Tabulka 13-A uvádí výsledky studie, včetně naměřených hodnot pro L-dopa a karbidopa.

Tabulka 13-A: Studie rozpustnosti

Sloučenina	pH	Forma v tuhém stavu	Rozpustnost (mg/ml)
L-dopa	4-7	Krystalická	< 6
L-dopa 3'-fosfát	7,0	Krystalická	> 161
L-dopa 4'-fosfát	7,4	Krystalická	> 400
L-dopa 3',4'-difosfát	5,5	Amorfní	> 330
Karbidopa	4-7	Krystalický monohydrát	< 4
Karbidopa 3'-fosfát	7,1	Amorfní	> 96
Karbidopa 4'-fosfát	7,4	Amorfní	>200
Karbidopa 3',4'-difosfát	5,5	Amorfní	> 247

[0362] Obrázek 1 ukazuje zvýšenou rozpustnost L-dopa 4'-monofosfátu a karbidopa 4'-monofosfátu ve srovnání s L-dopa a karbidopa.

Příklad 14: Studie uvolňování hydrazinu

[0363] Roztoky kombinující L-dopa 4'-monofosfát s 50 mg/ml a karbidopa 4'-monofosfát s 12,5 mg/ml byly monitorovány na uvolňování hydrazinu v průběhu 7 dnů. Tyto roztoky byly připraveny od pH 5 do pH 8, byly propláchnuty dusíkem pro odstranění kyslíku a byly udržovány při teplotě místnosti. Bylo zjištěno, že došlo k velkému snížení uvolňování hydrazinu při pH přibližně 7,4, jak je znázorněno na obrázku. 2. Množství hydrazinu uvolněného z přípravku Duopa® bylo rovněž stanoveno pro účely srovnání. Jak je znázorněno na obrázku 3, poměr 4:1 roztoku L-dopa 4'-monofosfátu a karbidopa 4'-monofosfátu při pH přibližně 7,4 má neočekávaně mnohem nižší uvolňování hydrazinu ve srovnání s Duopa®.

Příklad 15: Studie *in vitro* biokonverze

[0364] *In vitro* biokonverze proléčiv L-dopa fosfátů na L-dopa a proléčiv karbidopa fosfátů na karbidopa byla hodnocena v několika studiích. Ve stručnosti, proléčiva L-dopa a karbidopa fosfátů (2,5 µg/ml) byly inkubovány s tkáňovým homogenátem nebo frakcemi z potkanů, miniprasat nebo člověka, včetně krve, homogenátu kůže (3 mg/ml), jaterních mikrozomů (1 mg/ml), jaterní frakce S9 (1 mg/ml), ledvinové frakce S9 (1 mg/ml) a střevní frakce S9 (1 mg/ml). Reakční směsi byly inkubovány při 37 °C po dobu 5 až 6 časových bodů během 1 až 2 hodin. Na konci každého časového bodu se reakční směsi uhasily 2 až 3 objemy 5% kyseliny trichloroctové ve vodě. Po ukončení reakce byly směsi centrifugovány při 3000 ot./min. po dobu 20 minut a supernatanty byly analyzovány pomocí LC-MS pro kvantifikaci proléčiva, L-dopa nebo karbidopa. *In vitro* biokonverze byla hodnocena sledováním časově závislé deplece proléčiva a tvorby odpovídajícího L-dopa nebo karbidopa.

[0365] Tabulka 15-A níže uvádí výsledky studie v krvi. V krvi byly všechna čtyři proléčiva monofosfátu rychle defosforylována u potkanů, miniprasat a člověka, s odpovídající časově závislou tvorbou L-dopa nebo karbidopa. Obecně platí, že $t_{1/2}$ je nejkratší u miniprasete, následuje potkan, a pak člověk. Difosfátová proléčiva karbidopa a L-dopa byla také rychle defosforylována v krvi potkanů s $t_{1/2}$ 53 minut a 6 minut, s odpovídající tvorbou L-dopa nebo karbidopa. Defosforylace difosfátového proléčiva L-dopa byla pomalejší v krvi člověka a miniprasat s $t_{1/2}$ 138 minut a 125 minut. Odpovídající časově závislá tvorba L-dopa byla

pozorována jak v inkubacích krve miniprasat, tak i v lidské krvi. Difosfátové proléčivo karbidopa však nebylo defosforylováno v krvi miniprasete a lidské krvi. V inkubacích krve nebyla pozorována tvorba karbidopa.

Tabulka 15-A: Studie *in vitro* biokonverze (krev)

Proléčivo	Druh	T _{1/2} (min.)	Tvorba L-Dopa nebo karbidopa
Proléčivo L-dopa 3'-monofosfátu	Člověk	28	Ano
	Potkan	20,6	Ano
	Mini-prase	8,8	Ano
Proléčivo L-dopa 4'-monofosfátu	Člověk	30,9	Ano
	Potkan	15	Ano
	Mini-prase	8,8	Ano
Proléčivo L-dopa 3',4'-fosfátu	Člověk	138	Ano
	Potkan	6	Ano
	Mini-prase	125	Ano
Proléčivo karbidopa 3'-monofosfátu	Člověk	58	Ano
	Potkan	20,5	Ano
	Mini-prase	8,9	Ano
Proléčivo karbidopa 4'-monofosfátu	Člověk	64,7	Ano
	Potkan	14,9	Ano
	Mini-prase	8,8	Ano
Proléčivo karbidopa 3',4'-difosfátu	Člověk	stabilní	Ne
	Potkan	53	Ano
	Mini-prase	stabilní	Ne

[0366] Tabulka 15-B níže uvádí výsledky studie v kožních homogenátech. V kožních homogenátech se čtyři proléčiva monofosfátu pomalu defosforylovala s t_{1/2} v rozmezí od 114 minut do 992 minut, s odpovídající tvorbou L-dopa nebo karbidopa. Dvě proléčiva difosfátu byla stabilní v kožních homogenátech potkanů, miniprasat a člověka. V inkubacích nebyla pozorována tvorba L-dopa nebo karbidopa.

Tabulka 15-B: Studie *in vitro* biokonverze (kožní homogenáty)

Proléčivo	Druh	T _{1/2} (min.)	Tvorba L-Dopa nebo karbidopa
Proléčivo L-dopa 3'-monofosfátu	Člověk	673	Ano
	Potkan	737	Ano
	Mini-prase	885	Ano

Proléčivo	Druh	T _{1/2} (min.)	Tvorba L-Dopa nebo karbidopa
Proléčivo L-dopa 4'-monofosfátu	Člověk	592	Ano
	Potkan	992	Ano
	Mini-prase	424	Ano
Proléčivo L-dopa 3',4'-fosfátu	Člověk	stabilní	Ne
	Potkan	stabilní	Ne
	Mini-prase	stabilní	Ne
Proléčivo karbidopa 3'-monofosfátu	Člověk	602	Ano
	Potkan	724	Ano
	Mini-prase	413	Ano
Proléčivo karbidopa 4'-monofosfátu	Člověk	138	Ano
	Potkan	271	Ano
	Mini-prase	114	Ano
Proléčivo karbidopa 3',4'-difosfátu	Člověk	stabilní	Ne
	Potkan	stabilní	Ne
	Mini-prase	stabilní	Ne

[0367] V lidských jaterních mikrozomech byla čtyři proléčiva (3'-fosfátová a difosfátová proléčiva L-dopa a 4'-fosfátová a difosfátová proléčiva karbidopa) stabilní bez pozorování tvorby L-dopa nebo karbidopa.

[0368] V jaterních frakcích S9 potkana, miniprasete a člověka byla čtyři proléčiva (4'-fosfátová a difosfátová proléčiva L-dopa a 4'-fosfátová a difosfátová proléčiva karbidopa) stabilní bez pozorování tvorby L-dopa nebo karbidopa.

[0369] V ledvinových frakcích S9 potkana a člověka byla čtyři proléčiva (4'-fosfátová a difosfátová proléčiva L-dopa a 4'-fosfátová a difosfátová proléčiva karbidopa) stabilní bez pozorování tvorby L-dopa nebo karbidopa.

[0370] Tabulka 14-C níže uvádí výsledky studie ve střevních frakcích S9. Ve střevních frakcích S9 potkana a člověka byla čtyři proléčiva (4'-fosfátová a difosfátová proléčiva L-dopa a 4'-fosfátová a difosfátová proléčiva karbidopa) rychle defosforylována. T_{1/2} se zdá být kratší u lidského střeva S9 než u potkaního střeva S9. Odpovídající časově závislá tvorba L-dopa nebo karbidopa byla pozorována v inkubacích proléčiv se střevními frakcemi S9 potkana nebo člověka. Výsledky naznačují významné aktivity fosfatázy ve střevech potkanů a lidí.

Tabulka 15-C: Studie *in vitro* biokonverze (střevní frakce S9)

Proléčivo	Druh	T _{1/2} (min.)	Tvorba L-Dopa nebo karbidopa
Proléčivo L-dopa 4'-monofosfátu	Člověk	34,3	Ano
	Potkan	158	Ano
Proléčivo L-dopa 3',4'-fosfátu	Člověk	92	Ano

	Potkan	54,2	Ano
Proléčivo karbidopa 4'-monofosfátu	Člověk	24,1	Ano
	Potkan	73,6	Ano
Proléčivo karbidopa 3',4'-difosfátu	Člověk	31,5	Ano
	Potkan	79	Ano

Příklad 16: Farmakokinetické studie u potkanů

[0371] *In vivo* konverze proléčiv L-dopa fosfátů na L-dopa a proléčiv karbidopa fosfátů na karbidopa byla hodnocena ve farmakokinetické studii na potkanech, ve které bylo proléčivo podáváno potkanům intravenózně nebo subkutánně. Pro srovnání byla provedena farmakokinetická studie na potkanech s L-dopa a karbidopa, aby se pomohla vyhodnotit *in vivo* konverze proléčiv. Návrh studie a měření expozice L-dopa a karbidopa jsou shrnuty v tabulkách 16-A a 16-B. Ve stručnosti, skupiny tři samců potkanů Sprague-Dawley dostaly (1) L-dopa a karbidopa ve vodném roztoku, nebo (2) individuální proléčivo ve vodném roztoku intravenózně nebo subkutánně. Vzorky krve byly odebírány ve více časových bodech po dobu 24 hodin do sběrné zkumavky obsahující NaAsO₄, EDTA a kyselinu askorbovou. Plazma byla oddělena od krve a podrobena vysrážení proteinů s 2 až 3 objemy 5% kyseliny trichloroctové ve vodě, následované centrifugací. Supernatanty byly podrobeny LC-MS analýze pro kvantifikaci proléčiva, L-dopa nebo karbidopa.

Tabulka 16-A: *In Vitro* expozice u potkanů (L-dopa)

Dávka sloučeniny	Způsob dávkování	Dávka (mg/kg)	L-dopa AUC _{0-8h} (ng.h/ml)	Odhadované % konverze (na základě L-dopa AUC)
Proléčivo L-dopa 3'-monofosfátu	SC	7,05	645	96
	IV	7,05	768	66
Proléčivo L-dopa 4'-monofosfátu	SC	7,05	1280	>100
	IV	7,05	1540	>100
Proléčivo L-dopa 3',4'-difosfátu	SC	8,5	1480	>100
	IV	8,5	1700	>100
L-dopa	SC	5	669	-
	IV	5	1170	-

Tabulka 16-B: *In Vitro* expozice u potkanů (karbidopa)

Dávka sloučeniny	Způsob dávkování	Dávka (mg/kg)	L-dopa AUC _{0-8h} (ng.h/ml)	Odhadované % konverze (na základě L-dopa AUC)
Proléčivo karbidopa 3'-monofosfátu	SC	1,7	605	88
	IV	1,7	861	100

Dávka sloučeniny	Způsob dávkování	Dávka (mg/kg)	L-dopa AUC _{0-8h} (ng.h/ml)	Odhadované % konverze (na základě L-dopa AUC)
Proléčivo karbidopa 4'-monofosfátu	SC	1,7	863	>100
	IV	1,7	757	88
Proléčivo karbidopa 3',4'-difosfátu	SC	2,1	615	90
	IV	2,1	808	94
L-dopa	SC	1,25	685	-
	IV	1,25	860	-

[0372] Srovnáním *in vivo* expozičních L-dopa nebo karbidopa získaných podáváním proléčiv s těmi, které byly získány z podávání samotného L-dopa nebo karbidopa, byly *in vivo* konverze proléčiv na odpovídající L-dopa nebo karbidopa odhadnuty na vyšší než 66 %.

Příklad 17: Studie poměru L-dopa difosfátu / karbidopa difosfátu

[0373] Vliv různých poměrů dávek karbidopa difosfátu a L-dopa difosfát na hladiny L-dopa v ustáleném stavu byl hodnocen ve farmakokinetické studii na potkanech. Ve studii dostaly potkani 16hodinovou subkutánní infuzi kombinace L-dopa difosfátu (fixní dávka) a karbidopa difosfátu (různé dávky) společně ve vodném roztoku. Ve stručnosti, skupiny tří samců potkanů Sprague-Dawley dostaly kombinaci L-dopa difosfátu a karbidopa difosfátu s různými poměry dávek. Tabulka 17-A poskytuje souhrn návrhu studie. Potkanům byly nejprve podány subkutánní bolusové dávky po dobu jedné minuty v dávkovém objemu 1 ml/kg. Po 1,5 hodině byly v následujících 14,5 hodinách podávány kontinuální infuzní dávky v dávkovém objemu 10 ml/kg. Vzorky krve byly odebrány v čase 0,25, 0,5, 1, 6, 16 a 20 hodin po bolusové dávce. Vzorky krve byly zpracovány stejným způsobem, jako je popsáno v příkladu 16. Pro měření hydrazinu byly odebrány oddělené alikvoty vzorků krve.

Tabulka 17-A: Návrh studie poměru proléčiv u potkanů

Dávková skupina	Subkutánní bolusová dávka (mg/kg) během 1 min.		Subkutánní infuzní dávka (mg/kg) během 14,5 hodiny	
	Proléčivo L-dopa difosfátu	Proléčivo karbidopa difosfátu	Proléčivo L-dopa difosfátu	Proléčivo karbidopa difosfátu
LD samotný	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] Hladiny L-dopa i karbidopa byly v průběhu kontinuální infuzní periody mezi časovým bodem 1 hodina a 16 hodin v každé dávkové skupině dobře udržovány. Obrázek 4 poskytuje profil čas-koncentrace pro hladiny L-dopa v krvi po podání kombinace proléčiv difosfátů v

různých poměrech. Obrázek 5 poskytuje profil čas-koncentrace pro hladiny karbidopa v krvi po podání kombinace proléčiv difosfátů v různých poměrech.

[0375] Tabulka 17-B níže uvádí naměřené hladiny L-dopa ("LD") a karbidopa ("CD") v krvi v ustáleném stavu. Na obrázku 6 jsou graficky znázorněna stejná data. Poměr L-dopa difosfátu ke karbidopa fosfátu měl významný vliv na ustálený stav L-dopa. Například po podání samotného L-dopa difosfátu byla průměrná plazmatická koncentrace L-dopa v čase 6 hodin (C_{6h}) 0,164 $\mu\text{g/ml}$. Pokud byla kombinace L-dopa difosfátu a karbidopa difosfátu podávána v poměru 50:1, průměrná plazmatická koncentrace L-dopa v čase 6 hodin (C_{6h}) vzrostla na 0,55 $\mu\text{g/ml}$. Pokud byla kombinace L-dopa difosfátu a karbidopa difosfátu podávána v poměru 1:1, průměrná plazmatická koncentrace L-dopa v čase 6 hodin (C_{6h}) dále vzrostla na 1,47 $\mu\text{g/ml}$. Ve všech skupinách byly hladiny hydrazinu pod limitem kvantifikace (0,5 ng/ml).

Tabulka 17-B: Hladiny L-dopa a karbidopa v ustáleném stavu (různé poměry proléčiv)

Skupina	Koncentrace LD v čase 6 h ($\mu\text{g/ml}$)	Koncentrace CD v čase 6 h ($\mu\text{g/ml}$)
LD samotný	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

Příklad 18: Farmakokinetické studie L-dopa 4'-monofosfátu / karbidopa 4'-monofosfátu na potkanech

[0376] Účinek poměru 4:1 L-dopa 4'-monofosfátu na karbidopa 4'-fosfátu na L-dopa v ustáleném stavu byl hodnocen ve farmakokinetické studii na potkanech.

16hodinová subkutánní infuze

[0377] V této studii byla potkanům nejprve podána subkutánní dávka L-dopa 4'-monofosfátu a karbidopa 4'-monofosfátu ve vodném roztoku v dávkovém poměru 4:1 v dávce 60/14 mg/kg během 1 min. Po 1,5 hodině byla kombinace znovu podávána kontinuální infuzí v dávce 300/71 mg/kg během následujících 14,5 hodin. Vzorky krve byly odebrány v čase 1, 0,25, 1, 6, 16 a 24 hodin po dávce. Vzorky krve byly zpracovány stejným způsobem, jako je popsáno v příkladu 15. Pro měření hydrazinu byly odebrány oddělené alikvoty vzorků krve. Obrázek 7 poskytuje profil čas-koncentrace pro hladiny L-dopa a L-dopa 4'-monofosfátu v krvi po podání kombinace proléčiv 4'-monofosfátu v poměru 4:1. Jak je ukázáno na obrázku 7, kontinuální subkutánní infuze 4:1 L-dopa 4'-monofosfátu a karbidopa 4'-monofosfátu přinesla vysoké systematické hladiny L-dopa (např. $\sim 10 \mu\text{g/ml}$), což splňuje a/nebo překračuje plazmatické hladiny (např. $\sim 3 \mu\text{g/ml}$) dosažené pomocí přípravku Duopa®, jak je znázorněno na obrázku 8. Koncentrace v ustáleném stavu $\sim 1 \mu\text{g/ml}$ byla udržována po dobu infuze pro karbidopa. Expozice zbývajících L-dopa 4'-monofosfátu a karbidopa 4'-monofosfátu byly $\sim 22\%$ a $\sim 8\%$ levodopa a karbidopa. Dávky byly u potkanů dobře snášeny a ve vzorcích plazmy potkanů nebyl detekován žádný hydrazin. Obrázek 9 poskytuje profil

čas-koncentrace pro hladiny karbidopa a karbidopa 4'-monofosfátu v krvi po podání kombinace 4'-monofosfátových proléčiv v poměru 4:1.

7denní 24hodinová subkutánní infuze

[0378] V této studii potkani dostávali 24hodinovou subkutánní infuzi kombinace L-dopa (LD) 4'-monofosfátu a karbidopa (CD) 4'-monofosfátu společně ve vodném roztoku v dávkovém poměru 4:1 po dobu 7 dnů. Tabulka 18-A níže uvádí naměřenou koncentraci levodopa v ustáleném stavu v různých množstvích L-dopa 4'-monofosfátu a karbidopa 4'-monofosfátu v poměru 4:1.

Tabulka 18-A: Koncentrace L-dopa v ustáleném stavu

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

Příklad 19: Farmakokinetické studie L-dopa difosfátu a karbidopa difosfátu u miniprasat

[0379] *In vivo* konverze karbidopa difosfátu na karbidopa byla hodnocena ve farmakokinetické studii u miniprasat, ve které bylo proléčivo podáno ve vodném roztoku subkutánně skupině tří miniprasat. Pro srovnání byla také provedena farmakokinetická studie s karbidopa, která má pomoci posoudit *in vivo* konverzi proléčiv karbidopa. Tabulka 19-A uvádí naměřené expozice karbidopa. Odhad *in vivo* konverze karbidopa difosfátu na karbidopa byl přibližně 100%, na základě expozic karbidopa.

Tabulka 19-A: In vivo expozice karbidopa u mini-prasat

Dávkovaná sloučenina	Způsob dávkování	Dávka (mg/kg)	AUC karbidopa _{0-8h} (ng.h/ml)	Odhadované % konverze (na základě AUC karbidopa)
Proléčivo karbidopa 3',4'-difosfátu	SC	8,5	6870	100
Karbidopa	SC	2	1610	-

[0380] Vliv různých dávkových poměrů karbidopa difosfátu k L-dopa difosfátu na hladiny L-dopa v ustáleném stavu byl hodnocen ve farmakokinetické studii u miniprasat. Ve studii dostalo miniprase 16hodinovou subkutánní infuzi kombinace L-dopa difosfátu a karbidopa difosfátu společně ve vodném roztoku ve specifikovaném dávkovém poměru. Po každém dávkovém poměru následovalo vymývací období. Návrh studie je shrnut v tabulce 19-B níže a byl podobný designu dříve popsané studie na potkanech s tou výjimkou, že nebyly žádné počáteční subkutánní bolusové dávky. Vzorky krve byly odebírány v čase 1, 2, 4, 6, 8, 10, 14, 16 a 24 hodin po dávce. Vzorky krve byly zpracovány stejným způsobem, jaký je popsán v příkladu 12. Pro měření dopaminu byly odebrány oddělené alikvoty vzorků krve.

Tabulka 19-B: Návrh studie poměru proléčiv v mini-prasatech

Dávková skupina	Dávka subkutánní infuze (mg/kg) během 16 hodin	
	Proléčivo L-Dopa difosfátu	Proléčivo karbidopa difosfátu

LD samotný	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] Obrázek 10 poskytuje profil čas-koncentrace pro hladiny L-dopa v krvi po podání kombinace difosfátových proléčiv v různých poměrech. Ve vzorcích krevní plazmy miniprasat nebyl zjištěn žádný dopamin.

Příklad 20: Farmakokinetické studie L-dopa 4'-monofosfátu / karbidopa 4'-monofosfátu v poměru 15:1 u miniprasat

[0382] Vliv poměru L-dopa 4'-monofosfátu ke karbidopa 4'-fosfátu 15:1 na hladiny L-dopa v ustáleném stavu byl hodnocen ve farmakokinetické studii miniprasat.

[0383] V této studii prase dostalo 16hodinovou subkutánní infuzi kombinace L-dopa 4'-monofosfátu a karbidopa 4'-monofosfátu společně ve vodném roztoku v dávkovém poměru 15:1 bez počáteční bolusové dávky. Dávky byly 48/3,2 mg/kg pro L-dopa 4'-monofosfát a karbidopa 4'-monofosfát, v uvedeném pořadí. Vzorky krve byly odebírány v čase 1, 3, 6, 8, 10, 14 a 24 hodin po dávce. Vzorky krve byly zpracovány stejným způsobem, jako je popsáno v příkladu 12. Pro měření hydrazinu byly odebrány oddělené alikvoty vzorků krve. Tabulka 20-A poskytuje souhrn měřených expozičních L-dopa 4'-monofosfátu a L-dopa u miniprasat.

Tabulka 20-A

Počet miniprasat	Proléčivo 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>
Průměr	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] Obrázek 11 poskytuje profil čas-koncentrace pro hladiny L-dopa a L-dopa 4'-monofosfátu v krvi po podání kombinace 4'-monofosfátových proléčiv v poměru 15:1. Jak je ukázáno na obrázku 11, kontinuální subkutánní infuze 15:1 L-dopa 4'-monofosfátu a karbidopa 4'-fosfátu přinesla vysoké systematické hladiny L-dopa (např. ~55,5 µg/ml), což splňuje a/nebo překračuje plazmatické hladiny (např. ~3 µg/ml) dosažené s přípravkem Duopa®, jak je znázorněno na obrázku 8. Plazmatická koncentrace levodopa se v průběhu času zvyšovala a byla blízko ustáleného stavu po ~10 hodinách po podání dávky. Plazmatické koncentrace levodopa v ustáleném stavu bylo dosaženo s ~5,5 µg/ml. Expozice zbývajícího L-dopa 4'-monofosfátu byla ~10 % expoziční levodopa. Plazmatická koncentrace karbidopa dosáhla rovnovážného stavu po 3 hodinách po dávce s koncentrací v ustáleném stavu ~0,2 µg/ml. Expozice zbývajícího karbidopa 4'-monofosfátu byla ~22 % expoziční karbidopa. Dávky byly u miniprasat dobře tolerovány a ve vzorcích plazmy

miniprasat nebyl detekován žádný hydrazin. Obrázek 12 poskytuje profil čas-koncentrace pro hladiny karbidopa a karbidopa 4'-monofosfátu v krvi po podání kombinace 4'-monofosfátových proléčiv v poměru 15:1.

Příklad 21: Farmakokinetické studie L'-dopa 4'-monofosfátu a karbidopa 4'-monofosfátu u psů

[0385] V této studii dostal pes 24hodinovou subkutánní infuzi kombinace L-dopa (LD) 4'-monofosfátu a karbidopa (CD) 4'-monofosfátu společně ve vodném roztoku v dávkovém poměru 4:1. Tabulka 21-A níže uvádí naměřenou koncentraci levodopa v ustáleném stavu (L-dopa) v různých množstvích L-dopa 4'-monofosfátu a karbidopa 4'-monofosfátu v poměru 4:1. Nevyskytla se žádná mortalita a všichni psi přežili do konce studie. Léčiva (LD) 4'-monofosfátu a karbidopa (CD) 4'-monofosfátu byla dobře snášena. Klinické příznaky související s testovanou látkou v dávce 400/100 mg/kg spočívaly ve zvracení u obou psů, ke kterému došlo počátkem časového intervalu dávkování. Klinické patologické nálezy u proléčiv levodopa a karbidopa 4'-monofosfát spočívaly v mírně zvýšených počtech neutrofilů a monocytů při 400/100 mg/kg; mírně snížených triglyceridů u zvířat s podáním > 200/50 mg/kg; mírně zvýšeném bilirubinu u zvířat s podáním ≥ 200/50 mg/kg; zvýšené specifické hmotnosti moči u všech dávek; minimálně zvýšeném poměru fosforu a kreatininu v moči a frakčním vylučování fosforu při 400/100 mg/kg. Závěry: Podávání L-dopa (LD) 4'-monofosfátu a karbidopa (CD) 4'-monofosfátu v dávkách do 400/100 mg/kg nemělo za následek žádné nepříznivé nálezy. Výsledkem byla koncentrace levodopa 18,3 µg/ml a koncentrace karbidopa 2,88 µg/ml.

Tabulka 21-A: Koncentrace L-dopa v ustáleném stavu

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

Příklad 22: Fosforové zatížení

[0386] Když byly potkanům podávány kompozice proléčiva L-dopa difosfátu / karbidopa difosfátu (tj. difosfátové kompozice), došlo k nárůstu sérového fosfátu v dávkách ≥ 300/75 mg/kg/den. Toto zvýšení sérového fosfátu se nevyskytlo u potkanů, kterým byla podávána kompozice L-dopa 4'-monofosfátu / karbidopa 4'-monofosfátu (tj. monofosfátová kompozice) v dávkách do 750/187,5 mg/kg/den.

Příklad 23: Bezpečnost a tolerance

[0387] Bylo studováno lokální podráždění a bolest v místě vpichu injekce.

LOKÁLNÍ TOLERABILITA:

[0388] Bolest při injekci byla hodnocena u králíků s použitím intravenózní, paravenózní a subkutánní bolusové injekce LD/CD difosfátu v koncentracích 200/50 mg/ml. Bezprostředně po injekci a během 24 hodin pozorování nebyla pozorována žádná bolest v místě vpichu injekce nebo místní podráždění tkáně. Nebyly zjištěny žádné nežádoucí klinické příznaky ani mikroskopické nálezy, které by svědčily o lokální intoleranci u potkanů, kterým byla

podávána jednorázová SC bolusová dávka LD difosfátu v koncentracích do 125 mg/ml nebo u miniprasat, kterým byla subkutánně podaná infuze LD/CD difosfátu v koncentracích 200/50 mg/ml po dobu 24 hodin.

[0389] V 7denních studiích s SC infuzí u potkanů nebyly pozorovány žádné známky podráždění nebo nesnášenlivosti v místě infuze buď u LD/CD difosfátů, nebo u LD/CD monofosfátů, pokud byly podávány v dávce 41/10 a 75 / 18,75 mg/ml, v uvedeném pořadí po dobu 18 nebo 24 hodin denně, v uvedeném pořadí. Když byl LD/CD monofosfát (200/50 mg/ml) subkutánně podáván psům po dobu 24 hodin, nebylo v místě vpichu injekce patrné žádné vizuální podráždění. Kumulativní údaje podporují nízké riziko bolesti při injekci nebo lokálním podráždění tkáně, pokud jsou podávány na stejném místě po dobu 24 hodin.

TOXICITA U POTKANŮ:

[0390] 7denní studie toxicity IV infuze byla provedena s proléčivou L-dopa a karbidopa difosfátu ve vodném roztoku. Potkanům Sprague-Dawley (n = 5/pohlaví/skupina) byly podávány dávky 80/20, 240/60 nebo 720/180 mg/kg po dobu 18 hodin denně po dobu 7 po sobě následujících dnů. I když potkani ve skupině 720/180 mg/kg vykazovaly zvýšení sérového fosforu, mimo úbytku tělesné hmotnosti a snížení spotřeby potravin nebyly pozorovány žádné nežádoucí klinické příznaky, klinické patologie nebo histopatologické nálezy. Výsledkem dávek proléčiv L-dopa difosfátu a karbidopa difosfátu 720/180 mg/kg byla plazmatická koncentrace levodopa 15,2 µg/ml.

[0391] Byla také provedena 7denní studie toxicity SC infuze s proléčivou L-dopa a karbidopa difosfátu ve vodném roztoku. Potkanům Sprague-Dawley (n = 5/pohlaví/skupina) byly podávány dávky 100/25, 300/75 nebo 750/187,5 mg/kg po dobu 18 hodin denně po dobu 7 po sobě následujících dnů. I když samci potkanů ve skupině 300/75 a samci a samice potkanů ve skupině 750/187,5 mg/kg vykazovali zvýšení sérového fosforu, s výjimkou ztráty tělesné hmotnosti a snížení příjmu potravy nebyly pozorovány žádné nežádoucí klinické příznaky, klinická patologie nebo pozorované histopatologické nálezy. Dávka 750/187,5 mg/kg vedla k plazmatické koncentraci levodopa 19,6 µg/ml.

[0392] 7denní studie toxicity byla také provedena se smíchaným L-dopa a karbidopa monofosfátem společně ve vodném roztoku. Samcům potkanů Sprague-Dawley (n = 4 nebo 5 / skupina) byly podávány dávky 100/25, 300/75 nebo 750/187,5 mg/kg po dobu 24 hodin denně po dobu 7 po sobě následujících dnů. Potkani ve skupině 750/187,5 mg/kg vykazovaly klinické příznaky, které zahrnovaly agresivní chování a zvýšenou aktivitu. Zjištění byla tak dostatečně zjevná, že ovlivnila umístění a průchodnost katétru SC a že některá zvířata byla vyřazena ze studie před dokončením režimu plné dávky. Průměrné tělesné hmotnosti na konci studie ve skupinách 300/75 mg/kg byly sníženy o – 18 % ve srovnání se začátkem podávání v den 1. Nebyly pozorovány žádné významné účinky na sérový nebo močový fosfát a nebyla pozorována žádná nežádoucí klinická nebo histopatologická zjištění. Plazmatická koncentrace levodopa byla ve skupině 300/75 mg/kg 9,4 µg/ml.

Příklad 24: Lidská predikce expozice L-dopa a L-dopa 4'-monofosfátu, karbidopa a karbidopa 4'-monofosfátu v ustáleném stavu, jakož i denního zatížení fosforem

[0393] Klíčové faktory lidské predikce zahrnují:

- 1) lineární lidská farmakokinetika;

2) poměry biokonverze proléčiv u člověka se odhadují při průměrných poměrech biokonverze pozorovaných u preklinických zvířat (0,9 pro L-dopa 4'-monofosfát a 0,7 pro karbidopa 4'-monofosfát);

3) vysoká biologická dostupnost (F) proléčiv monofosfátů po subkutánním (SC) dávkování (0,75 pro L-dopa 4'-monofosfát a 0,65 pro karbidopa 4'-monofosfát);

4) uvolňování fosfátů z proléčiva je dokončeno po SC podání. Předpokládané PK parametry pro monofosfátové proléčivo a aktivní léčiva jsou uvedeny v tabulce 24-A.

Tabulka 24-A. Předpokládané lidské PK parametry pro monofosfátová proléčiva a aktivní léčiva

	CLp (l/h)		SC F		Poměr biokonverze		
	Hodnota	Rozsah	Hodnota	Rozsah	z na	Hodnota	Rozsah
L-dopa 4'-monofosfát	100	2násobek	0,75	0,7-1	L-dopa 4'-monofosfátu na levodopa	0,9	0,8-1
Levodopa	24	2násobek					
Karbidopa 4'-monofosfát	141	2násobek	0,65	0,5-0,9	Karbidopa 4'-monofosfátu na karbidopa	0,7	0,5-1
Karbidopa	18	2násobek					

CLp, plazmatický clearance; SC: subkutánní; F: biologická dostupnost

[0394] Pomocí hodnot bodových odhadů poskytuje simulace 150/38 mg/h (L-dopa 4'-monofosfát / karbidopa 4'-monofosfát) kontinuální SC infuze koncentraci (C_{ss}) levodopa v ustáleném stavu s 3000 ng/ml, se zatížením fosforem 427 mg/den, jak je uvedeno v tabulce 24-B.

Tabulka 24-B. Bodový odhad PK parametrů L-dopa 4'-monofosfátu, levodopa, karbidopa 4'-monofosfátu a karbidopa

CLp	Dávkování		C _{ss}	C _{ss}	C _{ss}	C _{ss}
Levodopa	L-dopa 4'-monofosfát, karbidopa 4'-monofosfát	fosforové zatížení	levodopa	L-dopa 4'-monofosfát	karbidopa	Karbidopa 4'-monofosfát
(l/h)	(mg/den)	(mg/den)	(ng/ml)	(ng/ml)	(ng/ml)	(ng/ml)
24	3600/912	427	3000	1200	722	186

[0395] Rozpustnost L-dopa 4'-monofosfátu ve vodě může dosáhnout až > 300 mg/ml. Jedna 20ml lahvička s dávkovacím roztokem denně by mohla dodávat > 6000 mg L-dopa 4'-monofosfátu denně, což by mohlo vést k C_{ss} levodopa > 5 µg/ml za předpokladu lineární lidské farmakokinetiky.

Příklad 25: Příprava krystalického trihydrátu karbidopa-4'-monofosfátu

[0396] 95 mg vzorek amorfního karbidopa-4'-monofosfátu se navážil v 8ml lahvičce a rozpustil se ve 200 μ l vody. Po rozpuštění veškeré tuhé látky bylo přidáno 500 μ l isopropylalkoholu. Po přidání isopropanolu se roztok zakalil. Zakalená suspenze se míchala magnetickým míchadlem při teplotě místnosti po dobu 15 minut. Poté bylo přidáno 200 μ l IPA. Suspenze se míchala hodinu a poté se filtrovala. Vlhký koláč byl promyt 1 ml IPA. Tuhá látka byla sušena na vzduchu přes noc a poté analyzována práškovou rentgenovou difrakcí (PXRD) následující den. Vzor PXRD pro krystalický trihydrát karbidopa-4'-monofosfátu je znázorněn na obrázku 17.

Příklad 26a: Příprava krystalického dihydrátu karbidopa-4'-monofosfátu

[0397] 420 mg trihydrátu karbidopa-4'-monofosfátu se navážilo do 20ml lahvičky. Do lahvičky bylo přidáno 8,4 ml n-butanolu a obsah byl míchán přes noc při 30 °C s magnetickým míchadlem. Vzorek vlhkého koláče byl izolován a analyzován pomocí PXRD. Vzor PXRD pro krystalický dihydrát karbidopa-4'-monofosfátu je znázorněn na obrázku 18.

Příklad 26b: Příprava krystalického dihydrátu karbidopa-4'-monofosfátu

[0398] Do 4 ml lahvičky bylo naváženo 103 mg amorfního karbidopa-4'-monofosfátu. Přidalo se 200 μ l vody. Po rozpuštění všech tuhých látek se přidalo 500 μ l isopropylalkoholu a roztok se míchal při teplotě místnosti za použití magnetického míchadla. Po 30 minutách byly v lahvičce pozorovány tuhé látky. V tomto okamžiku bylo přidáno 200 μ l IPA a suspenze byla míchána dalších 30 minut. Tuhé látky se pak izolovaly a analyzoval se vzor PXRD vlhkého koláče. Vzor PXRD vlhkého koláče byl konzistentní se vzorem PXRD znázorněným na obrázku 18.

Příklad 27: Příprava krystalického dehydrátu karbidopa-4'-monofosfátu

[0399] Přibližně 10 mg trihydrátu karbidopa-4'-monofosfátu bylo nanášeno na tárovanou hliníkovou misku DVS Advantage (Surface Measurement Systems Ltd, Alperton, Spojené království). Vzorek byl podroben následujícím vlhkostním podmínkám při 25 °C: 30-0-90-0-30% relativní vlhkosti (RH) v 10% intervalech RH. Pro každý krok bylo kritérium dm/dt (změna hmotnosti oproti změně času) 0,001 % během 5 minut a minimální doba dm/dt 30 minut a maximální dm/dt 120 minut. Průtok dusíku během analýzy byl 200 cc/min. Vzorek post-DVS byl udržován při 30% RH před analýzou PXRD. Vzor PXRD pro krystalický dehydrát karbidopa-4'-monofosfátu je znázorněn na obrázku 19.

Příklad 28: Příprava krystalického L-dopa-3'-monofosfátu

[0400] Krystalický L-dopa-3'-monofosfát byl připraven podle příkladu 1 (kroky 1, 2, 3, 4b, 5b) popsaného výše. Vzor PXRD pro krystalický L-dopa-3'-monofosfát je znázorněn na obrázku 15.

Příklad 29: Příprava krystalického anhydrátu L-dopa-4'-monofosfátu (i)

[0401] Krystalický anhydrát L-dopa-4'-monofosfátu (i) byl připraven podle příkladu 5 popsaného výše. Vzor PXRD pro krystalický anhydrát L-dopa-4'-monofosfátu (i) je znázorněn na obrázku 13.

Příklad 30: Příprava krystalického anhydrátu L-dopa-4'-monofosfátu (ii)

[0402] 204 mg anhydrátu L-dopa-4'-monofosfátu (i) bylo naváženo ve 4ml lahvičce. Přidal se 1 ml dimethylsulfoxidu a 1 ml vody. Výsledná suspenze se míchala při 24 °C. Tuhá látka se potom filtrovala, sušila se vzduchem a analyzovala se pomocí PXRD. Vzor PXRD pro krystalický anhydrát L-dopa-4'-monofosfátu (ii) je znázorněn na obrázku 14.

Příklad 31: Příprava krystalického karbidopa-3'-monofosfátu (i)

[0403] 100 mg amorfního karbidopa-3'-monofosfátu bylo naváženo ve 4ml lahvičce. Přidalo se 300 µl vody. Po rozpuštění tuhé látky bylo přidáno 600 µl isopropanolu. Výsledný čirý roztok byl míchán magnetickým míchadlem při teplotě místnosti přes noc, dokud se z roztoku nevysrážely tuhé látky. Přidalo se 300 µl isopropanolu a suspenze se míchala 15 minut. Suspenze se potom filtrovala a výsledná tuhá látka se sušila ve vakuové sušičce při teplotě místnosti. Sušená tuhá látka byla analyzována pomocí PXRD. Vzor PXRD pro krystalický karbidopa-3'-monofosfát (i) je znázorněn na obrázku 20.

Příklad 32: Příprava krystalického karbidopa-3'-monofosfátu (ii)

[0404] 25 mg karbidopa-3'-monofosfátu (i) bylo naváženo ve 2ml lahvičce. Přidalo se 100 µl vody pro rozpuštění tuhé látky. Lahvička byla umístěna do přístroje Crystal 16 (Avantium Technologies, Amsterdam, Nizozemí) a podrobena následujícímu cyklu zahřívání/chlazení za současného míchání magnetickým míchadlem: nárůst 10 °C/h po 50 °C, udržování po dobu 4 hodin, pokles 20 °C/h na -15 °C, udržování po dobu 4 hodin, nárůst 10 °C/h na 50 °C, udržování po dobu 4 hodin, pokles 10 °C/h na -15 °C, udržování po dobu 4 hodin, nárůst 10 °C/h na 50 °C, udržování po dobu 4 h, pokles 5 °C/h na -15 °C, udržování po dobu 4 h, nárůst 10 °C/h na 25 °C a udržování až do analýzy PXRD. Tuhá látka se potom filtruje a vlhký koláč se analyzuje pomocí PXRD. Vzor PXRD pro krystalický karbidopa-3'-monofosfát (ii) je znázorněn na obrázku 21.

Příklad 33: Příprava sodné soli krystalického karbidopa-3',4'-difosfátu

[0405] 46 mg amorfního karbidopa 3',4'-difosfátu a 5,6 mg pelet hydroxidu sodného bylo rozpuštěno v 500 µl dimethylsulfoxidu a 200 µl vody. Přidalo se 400 mg IPA. Roztok se potom zahřál na 35 °C a poté se nechal ochladit na teplotu místnosti. Roztok byl míchán magnetickým míchadlem až do vysrážení jehliček. Tuhá látka se poté odfiltrovala a analyzovala pomocí PXRD. Vzor PXRD pro sodnou sůl krystalického karbidopa-3',4'-difosfátu je znázorněn na obrázku 22.

Příklad 34: Příprava krystalického trihydrátu L-dopa-3',4'-difosfátu

[0406] 62,1 mg amorfního L-dopa 3',4'-difosfátu bylo zváženo v 2ml lahvičce. Přidalo se 200 µl vody pro rozpuštění tuhé látky. Lahvička byla umístěna do přístroje Crystal 16 (Avantium Technologies, Amsterdam, Nizozemí) a podrobena následujícímu cyklu zahřívání/chlazení za současného míchání magnetickým míchadlem: nárůst 10 °C/h po 50 °C, udržování po dobu 4 hodin, pokles 20 °C/h na -15 °C, udržování po dobu 4 hodin, nárůst 10 °C/h na 50 °C, udržování po dobu 4 hodin, pokles 10 °C/h na -15 °C, udržování po dobu 4 hodin, nárůst 10 °C/h na 50 °C, udržování po dobu 4 h, pokles 5 °C/h na -15 °C, udržování po dobu 4 h, nárůst 10 °C/h na 25 °C a udržování až do analýzy PXRD. Tuhá látka se potom filtruje a vlhký koláč se analyzuje pomocí PXRD. Vzor PXRD pro krystalický trihydrát L-dopa-3',4'-difosfátu (ii) je znázorněn na obrázku 21.

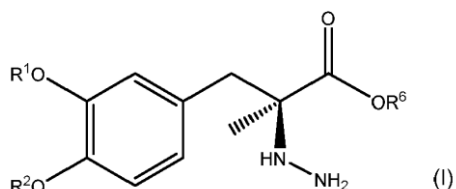
[0407] Alternativně může být jako rozpouštědlo použit také ethylacetát, isopropanol, vodou nasycený ethylacetát, methylethylketon, aceton, tetrahydrofuran, toluen, 2-methyl THF, dichlormethan, terc-tributylamin, isobutylacetát, 1,4-dioxan pro krystalizaci trihydrátu L-

dopa-3',4'-difosfátu. Rovněž mohou být použity následující směsi rozpouštědel v objemovém poměru 1:1: aceton/voda, isopropylacetát/heptan.

X. Další provedení

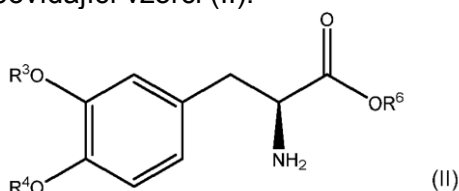
[0408]

Provedení 1. Farmaceutická kombinace obsahující první sloučeninu odpovídající struktuře vzorce (I):



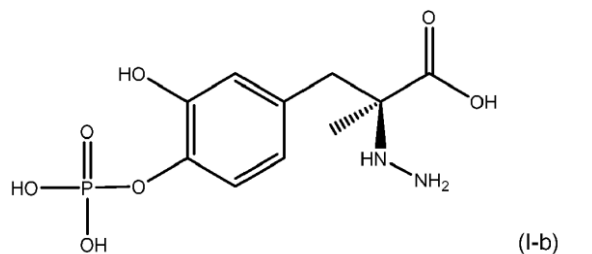
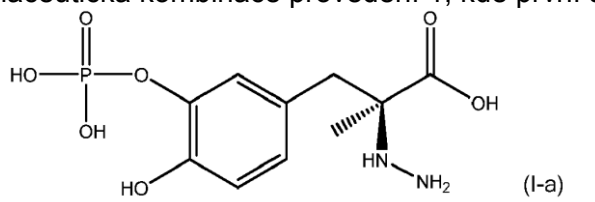
nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl, kde R^1 a R^2 jsou nezávisle zvoleny ze skupiny, kterou tvoří vodík, $-P(O)(OH)_2$, a $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; R^5 je C_1-C_4 -alkyl; R^6 je vodík nebo C_1-C_4 -alkyl; a za předpokladu, že alespoň jedno z R^1 a R^2 je $-P(O)(OH)_2$ nebo $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; a

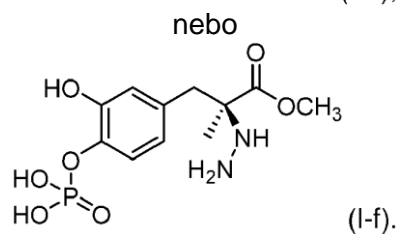
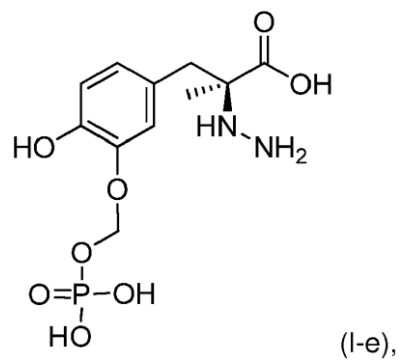
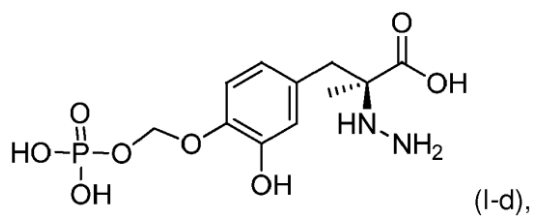
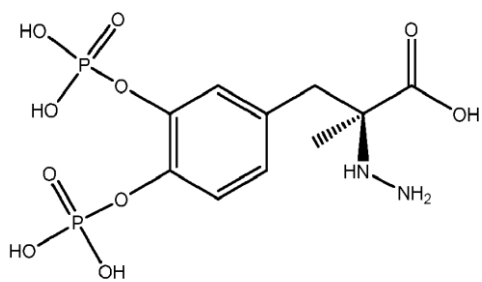
druhou sloučeninu odpovídající vzorci (II):



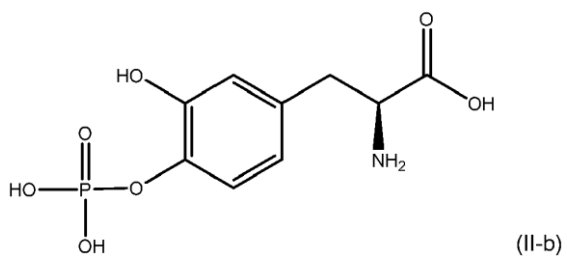
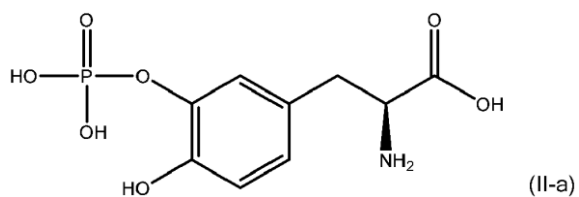
nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl, kde R^3 a R^4 jsou nezávisle zvoleny ze skupiny, kterou tvoří vodík, $-P(O)(OH)_2$, a $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; R^5 je C_1-C_4 -alkyl; R^6 je vodík nebo C_1-C_4 -alkyl; a za předpokladu, že alespoň jedno z R^3 a R^4 je $-P(O)(OH)_2$ nebo $-R^5-O-P(O)(OH)_2$.

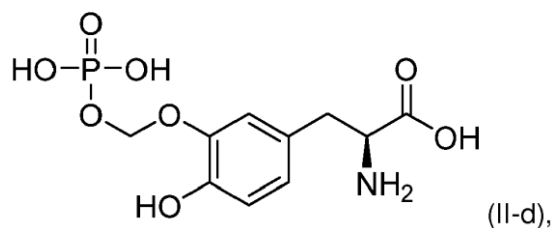
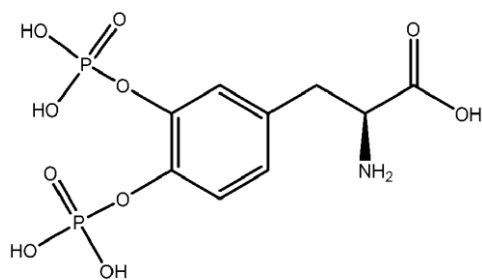
Provedení 2. Farmaceutická kombinace provedení 1, kde první sloučenina je



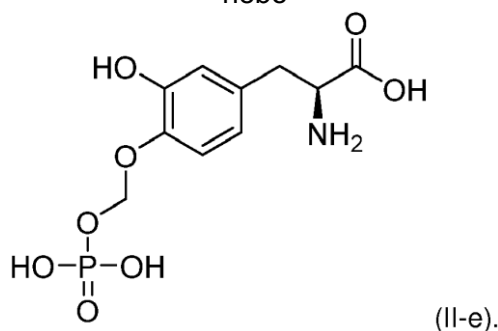


Provedení 3. Farmaceutická kombinace provedení 1 nebo 2, kde druhá sloučenina je





nebo



Provedení 4. Farmaceutická kombinace podle kteréhokoliv z předchozích provedení, kde první sloučenina nebo její farmaceuticky přijatelná sůl a druhá sloučenina nebo její farmaceuticky přijatelná sůl jsou přítomny v oddělených farmaceutických kompozicích nebo jsou přítomny ve stejné farmaceutické kompozici.

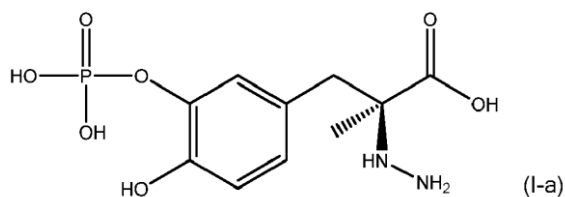
Provedení 5. Farmaceutická kombinace podle kteréhokoliv z předchozích provedení, kde hmotnostní poměr první sloučeniny nebo její farmaceuticky přijatelné soli k druhé sloučenině nebo její farmaceuticky přijatelné soli je přibližně 1:1 až přibližně 1:50, s výhodou přibližně 1:2 až 1:15, s výhodou 1:4 až 1:10 a výhodněji 1:4.

Provedení 6. Farmaceutická kombinace podle kteréhokoliv z předchozích provedení, kde první sloučenina nebo její farmaceuticky přijatelná sůl má rozpustnost alespoň přibližně 200 mg/ml ve vodném roztoku při přibližně neutrálním pH a druhá sloučenina nebo farmaceuticky přijatelná sůl má rozpustnost alespoň přibližně 400 mg/ml ve vodném roztoku při přibližně neutrálním pH.

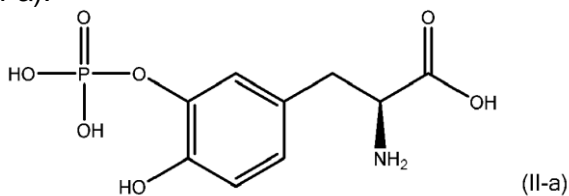
Provedení 7. Farmaceutická kombinace podle kteréhokoliv z předchozích provedení, kde tato kombinace je vodná kombinace vhodná pro intragastrické, subkutánní, intramuskulární, intražejunální, orální, intranasální nebo intravenózní podání.

Provedení 8. Farmaceutická kombinace podle kteréhokoliv z předchozích provedení, kde tato kombinace je vodná kombinace vhodná pro subkutánní podávání.

Provedení 9. Farmaceutická kombinace podle kteréhokoliv z předchozích provedení, kde první sloučenina je sloučenina odpovídající struktuře vzorce (I-a):

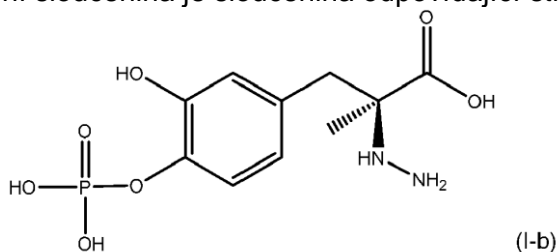


nebo její farmaceuticky přijatelná sůl; a druhá sloučenina je sloučenina odpovídající struktuře vzorce (II-a):

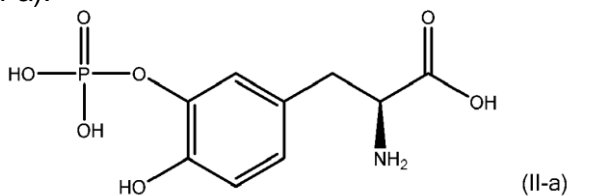


nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

Provedení 10. Farmaceutická kombinace podle kteréhokoliv z předchozích provedení, kde první sloučenina je sloučenina odpovídající struktuře vzorce (I-b):

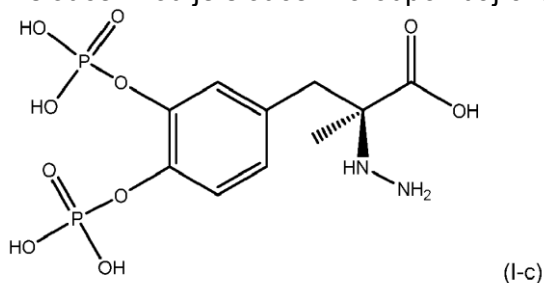


nebo její farmaceuticky přijatelná sůl; a druhá sloučenina je sloučenina odpovídající struktuře vzorce (II-a):

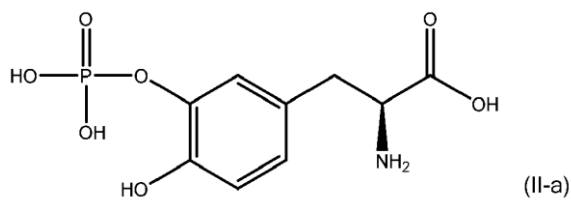


nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

Provedení 11. Farmaceutická kombinace podle kteréhokoliv z předchozích provedení, kde první sloučeninou je sloučenina odpovídající struktuře vzorce (I-c):

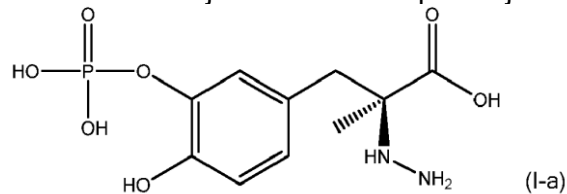


nebo její farmaceuticky přijatelná sůl; a druhá sloučenina je sloučenina odpovídající struktuře vzorce (II-a):

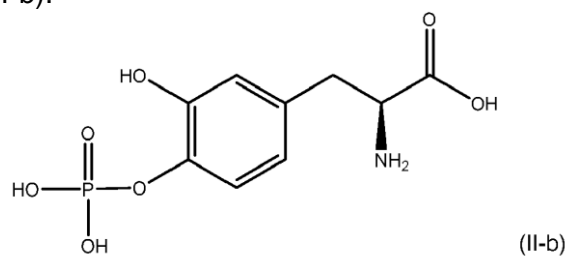


nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

Provedení 12. Farmaceutická kombinace podle kteréhokoliv z předchozích provedení, kde první sloučeninou je sloučenina odpovídající struktuře vzorce (I-a):

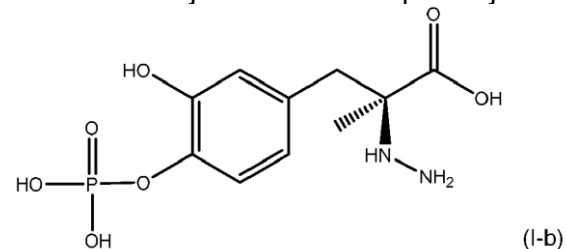


nebo její farmaceuticky přijatelná sůl; a druhá sloučenina je sloučenina odpovídající struktuře vzorce (II-b):

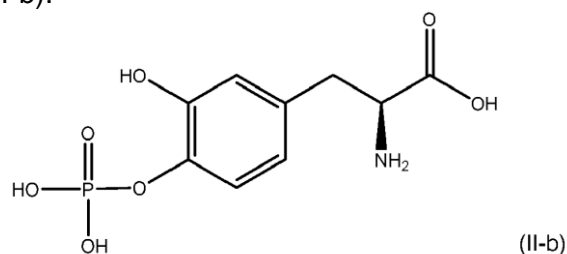


nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

Provedení 13. Farmaceutická kombinace podle kteréhokoliv z předchozích provedení, kde první sloučenina je sloučenina odpovídající struktuře vzorce (I-b):

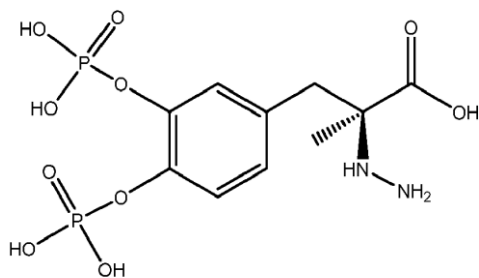


nebo její farmaceuticky přijatelná sůl; a druhá sloučenina je sloučenina odpovídající struktuře vzorce (II-b):



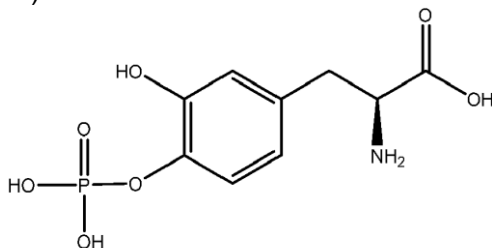
nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

Provedení 14. Farmaceutická kombinace podle kteréhokoliv z předchozích provedení, kde první sloučeninou je sloučenina odpovídající struktuře vzorce (I-c):



(I-c)

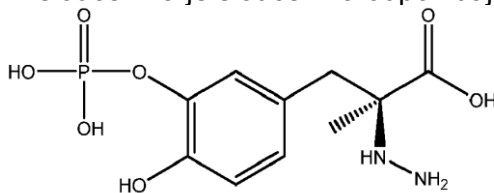
nebo její farmaceuticky přijatelná sůl; a druhá sloučenina je sloučenina odpovídající struktuře vzorce (II-b):



(II-b)

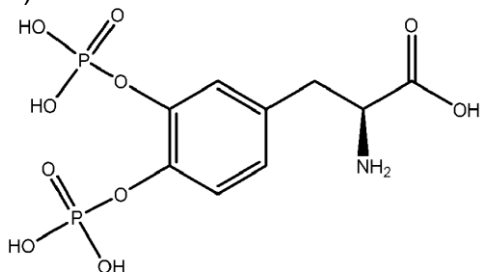
nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

Provedení 15. Farmaceutická kombinace podle kteréhokoliv z předchozích provedení, kde první sloučenina je sloučenina odpovídající struktuře vzorce (I-a):



(I-a)

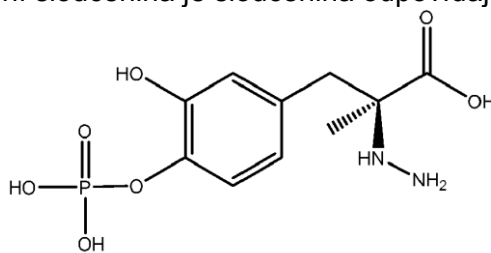
nebo její farmaceuticky přijatelná sůl; a druhá sloučenina je sloučenina odpovídající struktuře vzorce (II-c):



(II-c)

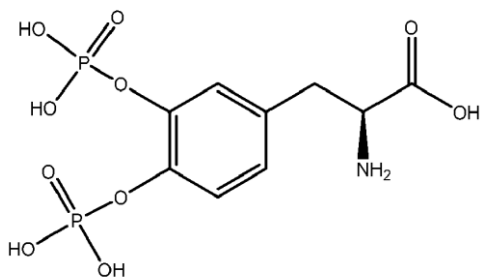
nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

Provedení 16. Farmaceutická kombinace podle kteréhokoliv z předchozích provedení, kde první sloučenina je sloučenina odpovídající struktuře vzorce (I-b):



(I-b)

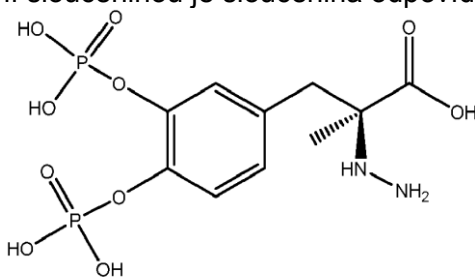
nebo její farmaceuticky přijatelná sůl; a druhá sloučenina je sloučenina odpovídající struktuře vzorce (II-c):



(II-c)

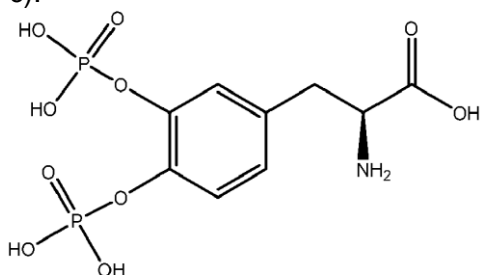
nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

Provedení 17. Farmaceutická kombinace podle kteréhokoliv z předchozích provedení, kde první sloučeninou je sloučenina odpovídající struktuře vzorce (I-c):



(I-c)

nebo její farmaceuticky přijatelná sůl; a druhá sloučenina je sloučenina odpovídající struktuře vzorce (II-c):



(II-c)

nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

Provedení 18. Způsob léčení Parkinsonovy choroby u subjektu, který to potřebuje, a/nebo způsob poskytování záchranné terapie u subjektu, který má Parkinsonovu chorobu, přičemž tento způsob zahrnuje podávání subjektu terapeuticky účinného množství farmaceutické kombinace podle kteréhokoli z předchozích provedení.

Provedení 19. Způsob provedení 18, ve kterém se první sloučenina a druhá sloučenina podávají subjektu v oddělených farmaceutických kompozicích, nebo se první sloučenina a druhá sloučenina podávají subjektu ve stejné farmaceutické kompozici obsahující první sloučeninu a druhou sloučeninu.

Provedení 20. Způsob provedení 18 nebo 19, kde tento způsob zahrnuje intragastrické, subkutánní, intrajejunální, orální, intranasální, intramuskulární nebo intravenózní podání první sloučeniny a druhé sloučeniny.

Provedení 21. Způsob podle kteréhokoliv z provedení 18-20, kde způsob zahrnuje subkutánní podání první sloučeniny a druhé sloučeniny.

Provedení 22. Způsob podle kteréhokoliv z provedení 18-21, kde způsob zahrnuje v podstatě kontinuální podávání první sloučeniny a druhé sloučeniny po dobu alespoň přibližně 12 hodin.

Provedení 23. Způsob podle kteréhokoliv z provedení 18-22, kde hmotnostní poměr první podávané sloučeniny k druhé podávané sloučenině je od přibližně 1:1 do přibližně 1:50.

Provedení 24. Způsob podle kteréhokoliv z provedení 18-23, kde hmotnostní poměr první podávané sloučeniny k druhé podávané sloučenině je od přibližně 1:2 do přibližně 1:15.

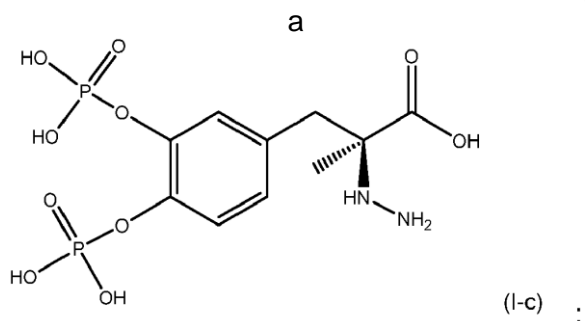
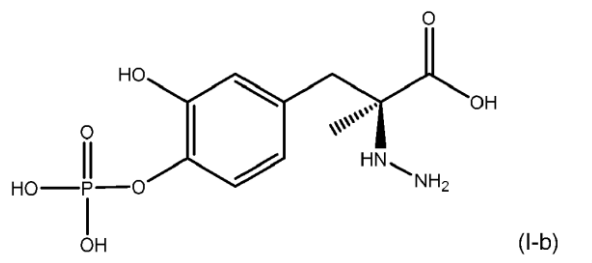
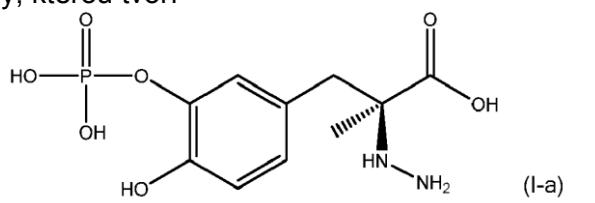
Provedení 25. Způsob podle kteréhokoliv z provedení 18-24, kde hmotnostní poměr první podávané sloučeniny k druhé podávané sloučenině je od přibližně 1:4 do přibližně 1:10.

Provedení 26. Způsob podle kteréhokoliv z provedení 18-25, kde hmotnostní poměr první podávané sloučeniny k druhé podávané sloučeniny je přibližně 1:4.

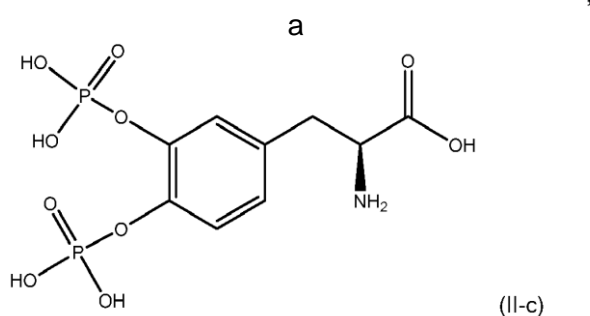
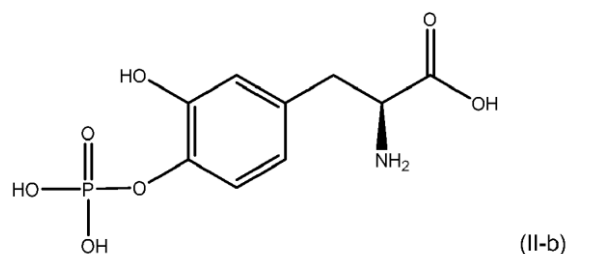
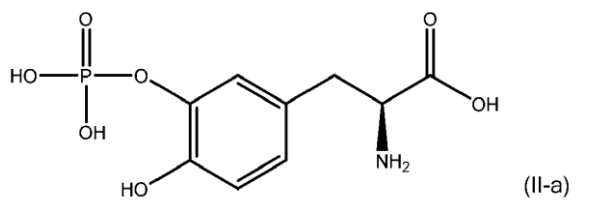
Provedení 27. Způsob podle kteréhokoliv z provedení 18-26, kde hmotnostní poměr první podávané sloučeniny k druhé podávané sloučeniny je přibližně 1:7,5.

Provedení 28. Způsob podle kteréhokoliv z provedení 18-27, kde hmotnostní poměr první podávané sloučeniny k druhé podávané sloučeniny je přibližně 1:10.

Provedení 29. Způsob podle kteréhokoliv z provedení 18-28, kde první sloučenina je vybrána ze skupiny, kterou tvoří



a druhá sloučenina je vybrána ze skupiny, kterou tvoří



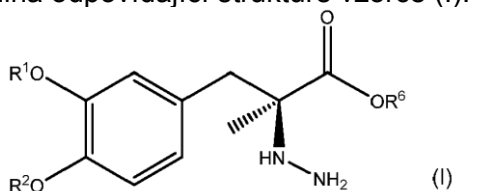
Provedení 30. Způsob podle kteréhokoliv z provedení 18-29, který dále zahrnuje podání dalšího antiparkinsonika subjektu.

Provedení 31. Způsob podle kteréhokoliv z provedení 18-30, kde farmaceutickou kombinací je vodná kombinace.

Provedení 32. Způsob provedení 31, kde vodná farmaceutická kombinace je podávána intragastrickým, subkutánním, intramuskulárním, intranasálním, intraejunálním, perorálním nebo intravenózním podáváním.

Provedení 33. Způsob provedení 31 nebo 32, kde se vodná farmaceutická kombinace podává subkutánně.

Provedení 34. Sloučenina odpovídající struktuře vzorce (I):



nebo její farmaceuticky přijatelná sůl, kde R^1 a R^2 jsou nezávisle zvoleny ze skupiny, kterou tvoří vodík, $-P(O)(OH)_2$, a $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; R^5 je C_1 - C_4 -alkyl; R^6 je vodík nebo C_1 - C_4 -alkyl; a za předpokladu, že alespoň jedno z R^1 a R^2 je $-P(O)(OH)_2$ nebo $-R^5-O-P(O)(OH)_2$.

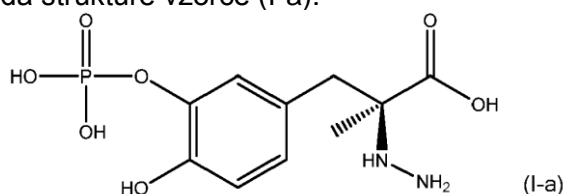
Provedení 35. Sloučenina nebo farmaceuticky přijatelná sůl provedení 34, kde R^1 a R^2 jsou nezávisle zvoleny ze skupiny, kterou tvoří vodík, $-P(O)(OH)_2$, a $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; R^5 je C_1 - C_2 -alkyl; R^6 je vodík; a za předpokladu, že alespoň jedno z R^1 a R^2 je $-P(O)(OH)_2$ nebo $-R^5-O-P(O)(OH)_2$.

Provedení 36. Sloučenina nebo farmaceuticky přijatelná sůl provedení 34 nebo 35, kde R^1 a R^2 jsou každé nezávisle vodík nebo $-P(O)(OH)_2$; R^6 je vodík; a jeden z R^1 a R^2 je $-P(O)(OH)_2$.

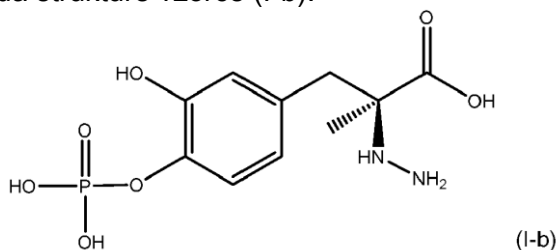
Provedení 37. Sloučenina nebo farmaceuticky přijatelná sůl provedení 34 nebo 35, kde R^1 a R^2 jsou každé nezávisle vodík nebo $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; R^5 je C_1 - C_2 -alkyl; R^6 je vodík; a za předpokladu, že jedno z R^1 a R^2 je $-R^5-O-P(O)(OH)_2$.

Provedení 38. Sloučenina nebo farmaceuticky přijatelná sůl provedení 34, kde R^1 a R^2 jsou každé nezávisle vodík, $-P(O)(OH)_2$ nebo $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; R^5 je C_1 - C_2 -alkyl; R^6 je C_1 - C_2 -alkyl; a za předpokladu, že jedno z R^1 a R^2 je $-P(O)(OH)_2$ nebo $-R^5-O-P(O)(OH)_2$.

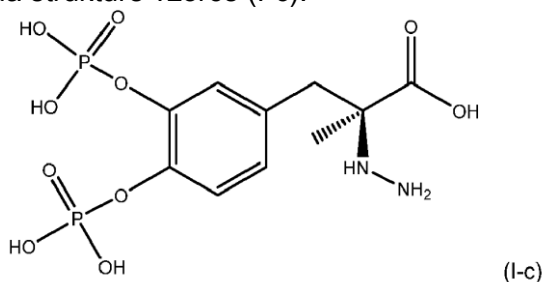
Provedení 39. Sloučenina nebo sůl podle kteréhokoliv z provedení 34-36, kde sloučenina odpovídá struktuře vzorce (I-a):



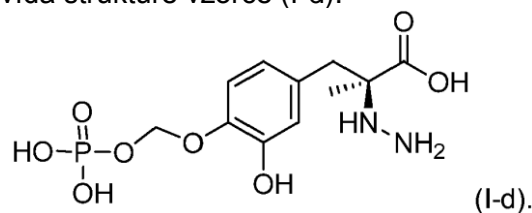
Provedení 40. Sloučenina nebo sůl podle kteréhokoliv z provedení 34-36, kde sloučenina odpovídá struktuře vzorce (I-b):



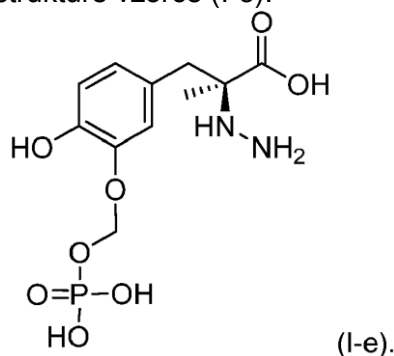
Provedení 41. Sloučenina nebo sůl podle kteréhokoliv z provedení 34-36, kde sloučenina odpovídá struktuře vzorce (I-c):



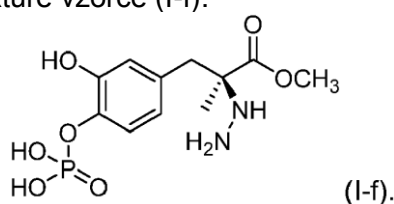
Provedení 42. Sloučenina nebo sůl podle kteréhokoliv z provedení 34, 35 nebo 37, kde sloučenina odpovídá struktuře vzorce (I-d):



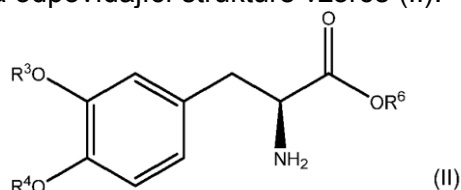
Provedení 43. Sloučenina nebo sůl podle kteréhokoliv z provedení 34, 35 nebo 37, kde sloučenina odpovídá struktuře vzorce (I-e):



Provedení 44. Sloučenina nebo sůl podle kteréhokoliv z provedení 34 nebo 38, kde sloučenina odpovídá struktuře vzorce (I-f):



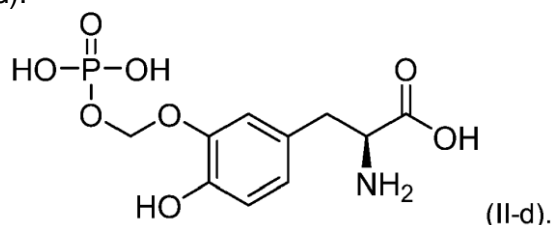
Příklad 45. Sloučenina odpovídající struktuře vzorce (II):



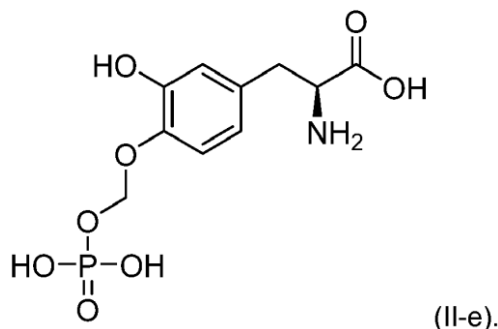
nebo její farmaceuticky přijatelná sůl, kde R^3 a R^4 jsou nezávisle zvoleny ze skupiny, kterou tvoří vodík, $-P(O)(OH)_2$, a $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; R^5 je C_1 - C_4 -alkyl; R^6 je vodík nebo C_1 - C_4 -alkyl; a za předpokladu, že alespoň jedno z R^3 a R^4 je $-P(O)(OH)_2$ nebo $-R^5-O-P(O)(OH)_2$.

Příklad 46. Sloučenina nebo sůl podle příkladu 45, kde R^3 a R^4 jsou každé nezávisle vodík nebo $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; R^5 je C_1 - C_2 -alkyl; R^6 je vodík; a za předpokladu, že jedno z R^3 a R^4 je $-R^5-O-P(O)(OH)_2$.

Příklad 47. Sloučenina nebo sůl sloučeniny 45 nebo 46, kde sloučenina odpovídá struktuře vzorce (II-d):



Příklad 48. Sloučenina nebo sůl podle příkladu 45 nebo 46, kde sloučenina odpovídá struktuře vzorce (II-e):



Provedení 57. Farmaceutická kompozice podle kteréhokoliv z provedení 37-39 a 41-44, kde hmotnostní poměr první sloučeniny k druhé sloučenině je od přibližně 1:1 do přibližně 1:50, s výhodou od přibližně 1:2 do přibližně 1:15, ještě výhodněji od přibližně 1:4 do přibližně 1:10.

Provedení 58. Farmaceutická kompozice podle provedení 57, kde hmotnostní poměr první sloučeniny k druhé sloučenině je přibližně 1:4.

Provedení 59. Farmaceutická kompozice podle provedení 57, kde hmotnostní poměr první sloučeniny k druhé sloučenině je přibližně 1:7,5.

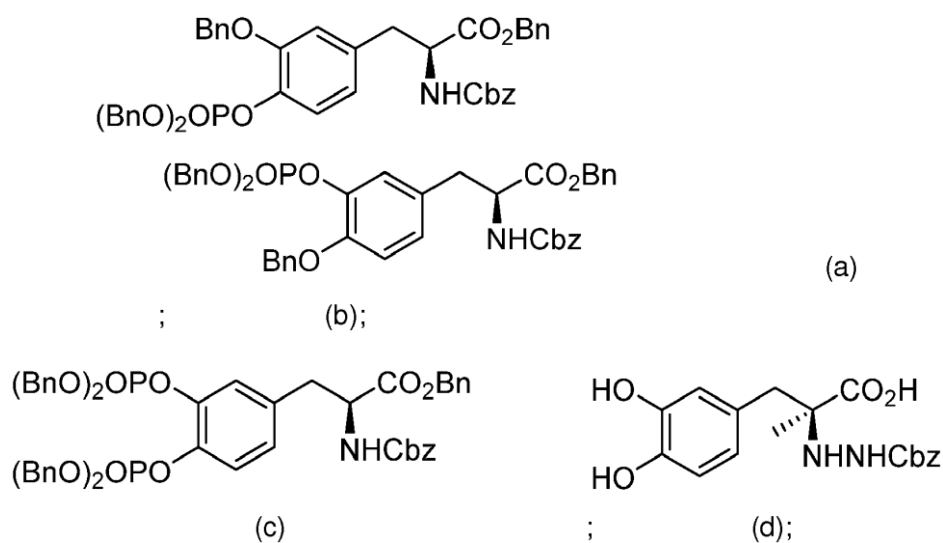
Provedení 60. Farmaceutická kompozice podle provedení 57, kde hmotnostní poměr první sloučeniny k druhé sloučenině je přibližně 1:10.

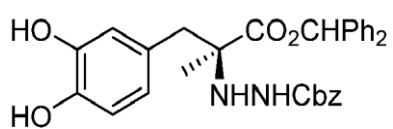
Provedení 61. Farmaceutická kompozice podle kteréhokoliv z provedení 57-60, kde kompozice dále obsahuje vodu a je vhodná pro infuzi.

Příklad 62. Souprava obsahující farmaceutickou kombinaci podle kteréhokoliv z provedení 1-17.

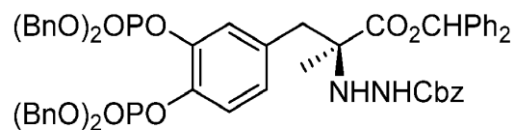
Příklad 63. Souprava obsahující farmaceutickou kompozici podle kteréhokoliv z provedení 57-62.

Příklad 64. Sloučenina vybraná ze skupiny sestávající z

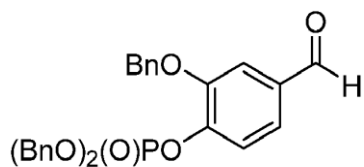




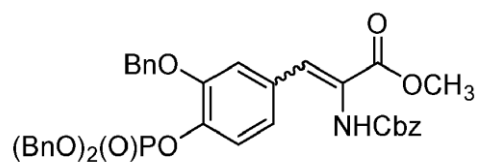
(e) ;



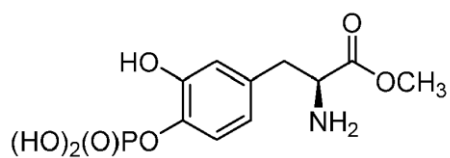
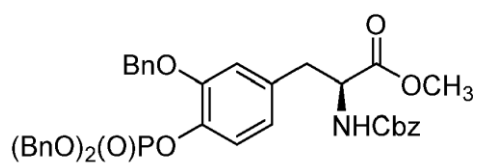
(f);



(g) ;

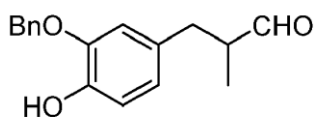


(h);

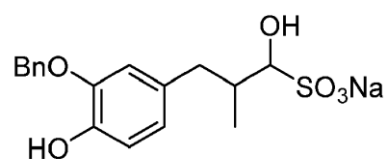


(j);

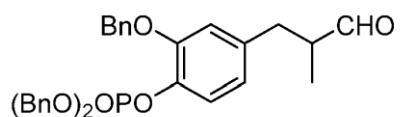
(i)



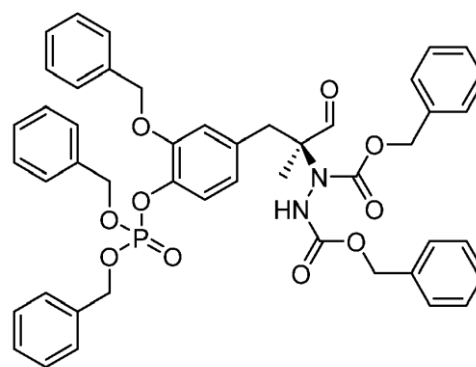
(k) ;



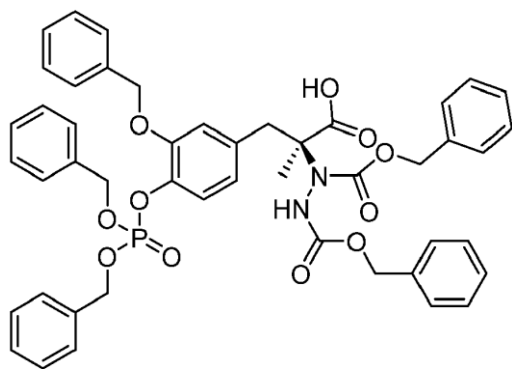
(l);



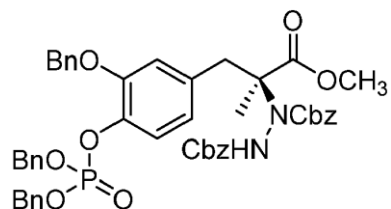
(m) ;



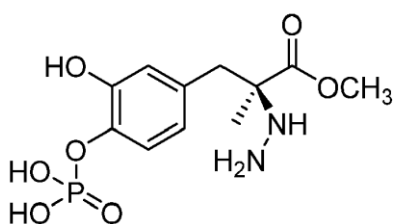
(n);



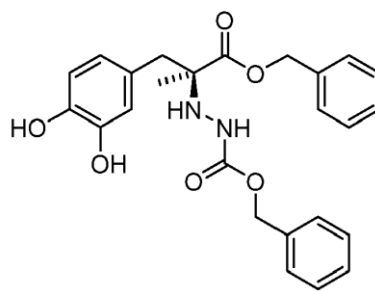
(o) ;



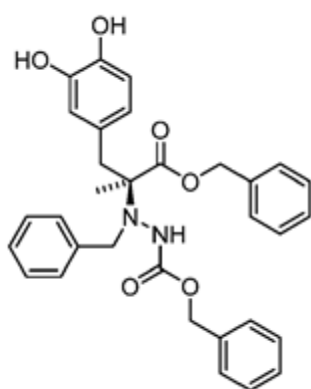
(p);



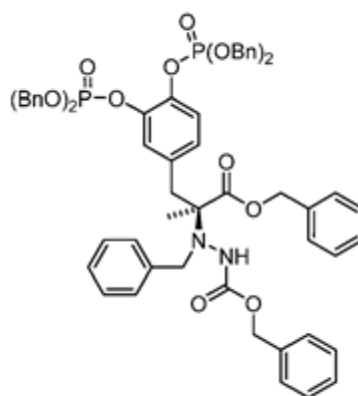
(q) ;



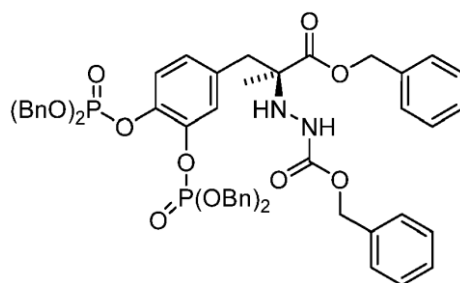
(r);



(s) ;



(t); a



(u).

Příklad 65. Krystalický polymorf L-dopa 4'-monofosfátu identifikovaný práškovou rentgenovou difrakcí, kde krystalický polymorf je:

krystalický anhydrát L-dopa 4'-monofosfátu (i) vykazující alespoň jeden charakteristický pík v práškovém rentgenovém difraktogramu při hodnotách dvou theta 10,261 ±0,20, 12,053±0,20, 13,759±0,20, 14,932±0,20, 16,147±0,20, 16,718±0,20, 17,34±0,20, 19,254±0,20, 20,654±0,20, 22,078±0,20, 23,599±0,20, 24,198±0,20, 25,898±0,20, 26,338±0,20, and 27,117±0,20; nebo

krystalický anhydrát L-dopa 4'-monofosfátu (ii) vykazující alespoň jeden charakteristický pík v práškovém rentgenovém difraktogramu při hodnotách dvou theta 8,468±0,20, 10,234±0,20, 11,821±0,20, 13,084±0,20, 13,503±0,20, 15,48±0,20, 15,848±0,20, 16,513±0,20, 18,447±0,20, 19,346±0,20, 20,239±0,20, 21,139±0,20, 24,221±0,20, 24,865±0,20, 25,647±0,20.

Příklad 66. Krystalický L-dopa 3-monofosfát, který vykazuje alespoň jeden charakteristický pík v práškovém rentgenovém difraktogramu při hodnotách dvou theta 8,662±0,20, 11,286±0,20, 15,079±0,20, 15,678±0,20, 16,786±0,20, 17,288±0,20, 18,438±0,20, 19,682±0,20, 20,946±0,20, 22,188±0,20, 22,671 ±0,20, 23,088±0,20, 24,144±0,20, 24,744±0,20, and 25,383±0,20.

Příklad 67. Krystalický trihydrát L-dopa 3',4'-difosfátu vykazující alespoň jeden charakteristický pík v práškovém rentgenovém difraktogramu při hodnotách dvou theta 7,118±0,20, 10,342±0,20, 11,355±0,20, 12,161±0,20, 14,201±0,20, 17,36±0,20, 17,632±0,20, 19,196±0,20, 19,444±0,20, 20,83±0,20, 21,504±0,20, 22,491±0,20, 23,085±0,20, 24,487±0,20, and 25,11±0,20.

Příklad 68. Krystalický polymorf karbidopa 4'-monofosfátu identifikovaný práškovou rentgenovou difrakcí, kde krystalický polymorf je:

krystalický trihydrát karbidopa 4'-monofosfátu, který vykazuje alespoň jeden charakteristický pík v práškovém rentgenovém difraktogramu při hodnotách dvou theta 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, and 23,822±0,20;

krystalický dihydrát karbidopa 4'-monofosfátu, který vykazuje alespoň jeden charakteristický pík v práškovém rentgenovém difraktogramu při hodnotách dvou theta 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, and 24,167±0,20; nebo

krystalický dehydrát karbidopa 4'-monofosfátu, který vykazuje alespoň jeden charakteristický pík v práškovém rentgenovém difraktogramu při hodnotách dvou theta 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, and 22,626±0,20,

Příklad 69. Krystalický polymorf karbidopa 3'-monofosfátu identifikovaný práškovou rentgenovou difrakcí, kde krystalický polymorf je:

krystalický karbidopa 3'-monofosfát (i) vykazující alespoň jeden charakteristický pík v práškovém rentgenovém difraktogramu při hodnotách dvou theta 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, and 22,81±0,20; nebo

krystalický karbidopa 3'-monofosfát (ii) vykazující alespoň jeden charakteristický pík v práškovém rentgenovém difraktogramu při hodnotách dvou theta 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, and 21,797,

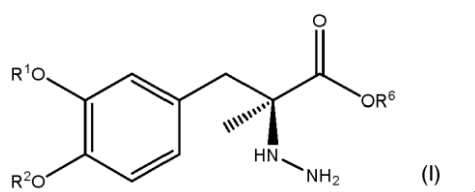
Příklad 70. Krystalická sodná sůl karbidopa 3',4'-difosfátu vykazující alespoň jeden charakteristický pík v práškovém rentgenovém difraktogramu při hodnotách dvou theta $5,852\pm 0,20$, $6,861\pm 0,20$, $7,338\pm 0,20$, $11,159\pm 0,20$, $11,729\pm 0,20$, $12,953\pm 0,20$, $13,714\pm 0,20$, $14,381\pm 0,20$, $14,686\pm 0,20$, $15,479\pm 0,20$, $16,676\pm 0,20$, $17,179\pm 0,20$, $17,592\pm 0,20$, $18,861\pm 0,20$ and $20,305\pm 0,20$.

[0409] Rozumí se, že předcházející podrobný popis a doprovodné příklady jsou pouze ilustrativní a nemají být považovány za omezení rozsahu vynálezu, který je definován pouze přiloženými nároky.

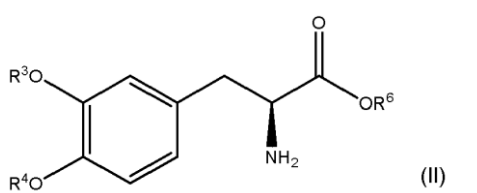
[0410] Odborníkům v oboru budou zřejmé různé změny a modifikace popsanych provedení a příkladů.

Patentové nároky

1. Farmaceutická kompozice obsahující první sloučeninu odpovídající struktuře vzorce (I):

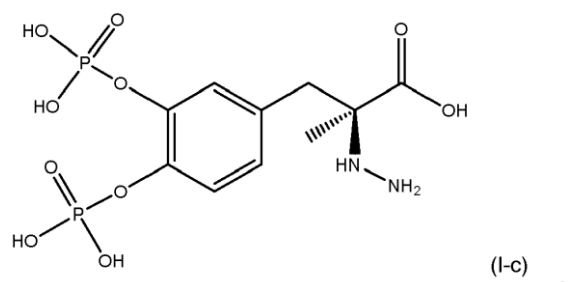
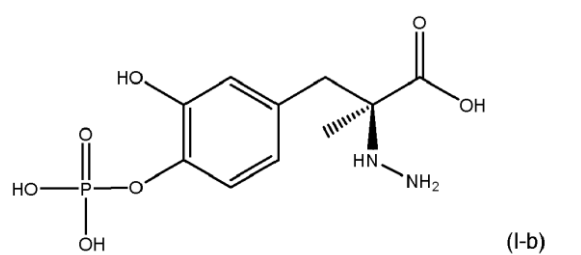
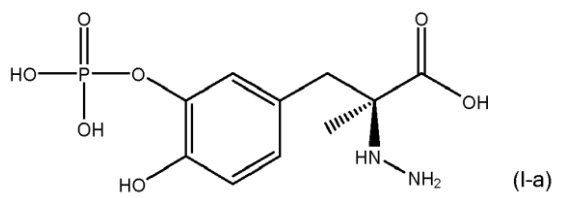


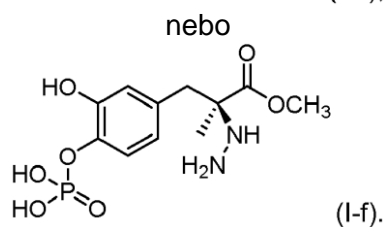
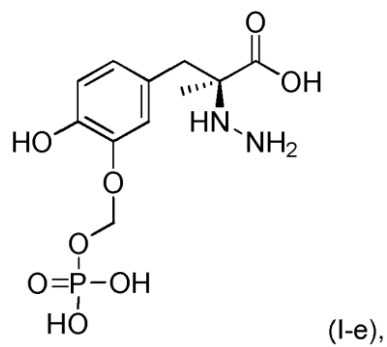
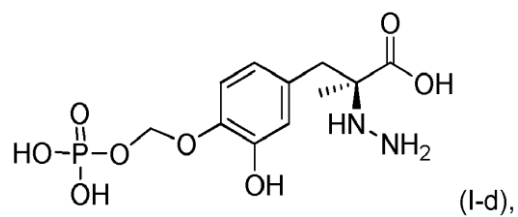
nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl, kde R^1 a R^2 jsou nezávisle zvoleny ze skupiny, kterou tvoří vodík, $-P(O)(OH)_2$, a $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; R^5 je C_1 - C_4 -alkyl; R^6 je vodík nebo C_1 - C_4 -alkyl; a za předpokladu, že alespoň jedno z R^1 a R^2 je $-P(O)(OH)_2$ nebo $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; a druhou sloučeninu odpovídající struktuře vzorce (II):



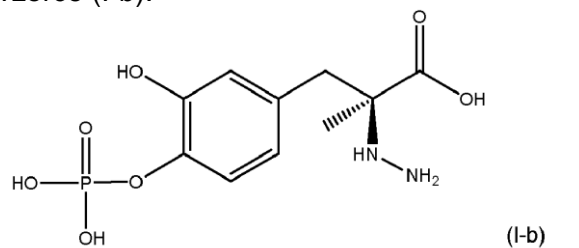
nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl, kde R^3 a R^4 jsou nezávisle zvoleny ze skupiny, kterou tvoří vodík, $-P(O)(OH)_2$, a $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; R^5 je C_1 - C_4 -alkyl; R^6 je vodík nebo C_1 - C_4 -alkyl; a za předpokladu, že alespoň jedno z R^3 a R^4 je $-P(O)(OH)_2$ nebo $-R^5-O-P(O)(OH)_2$.

2. Farmaceutická kompozice podle nároku 1, kde první sloučenina je



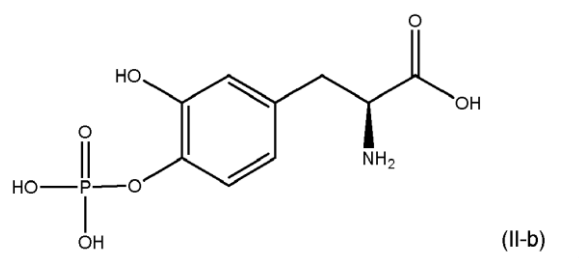
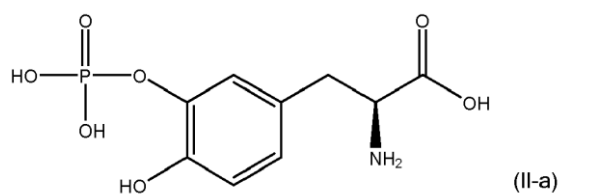


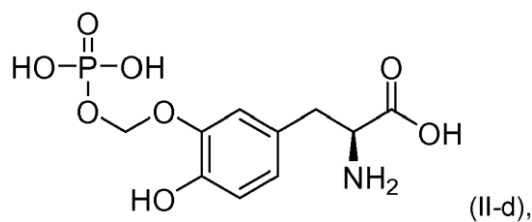
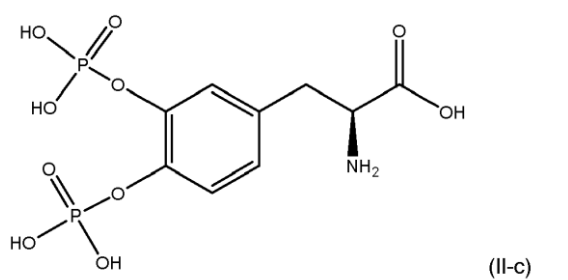
3. Farmaceutická kompozice podle nároku 1 nebo 2, kde první sloučeninou je sloučenina odpovídající struktuře vzorce (I-b):



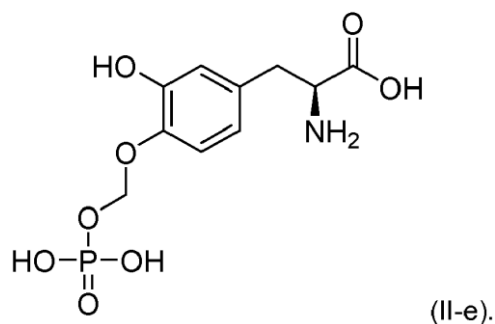
nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

4. Farmaceutická kompozice podle kteréhokoliv z nároků 1 až 3, kde druhá sloučenina je

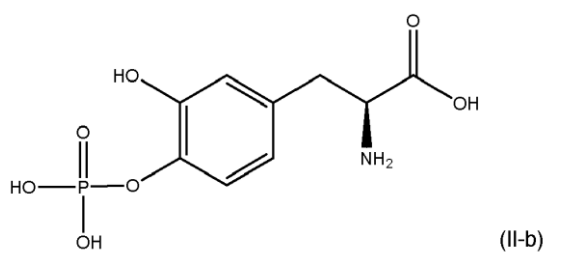




nebo



5. Farmaceutická kompozice podle kteréhokoliv z nároků 1 až 4, kde druhá sloučenina je sloučenina odpovídající struktuře vzorce (II-b):



nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

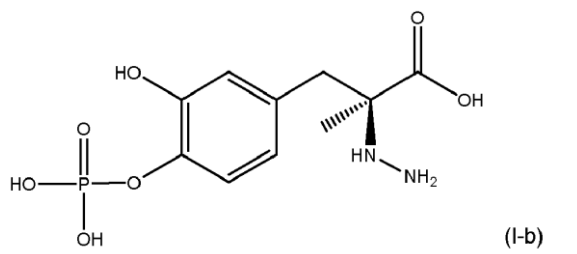
6. Farmaceutická kompozice podle kteréhokoliv z nároků 1 až 5, která dále obsahuje farmaceuticky přijatelný nosič.

7. Farmaceutická kompozice podle kteréhokoliv z nároků 1 až 6, kde první sloučenina nebo její farmaceuticky přijatelná sůl má rozpustnost alespoň přibližně 200 mg/ml ve vodném roztoku při přibližně neutrálním pH a druhá sloučenina nebo její farmaceuticky přijatelná sůl má rozpustnost alespoň přibližně 400 mg/ml ve vodném roztoku při přibližně neutrálním pH.

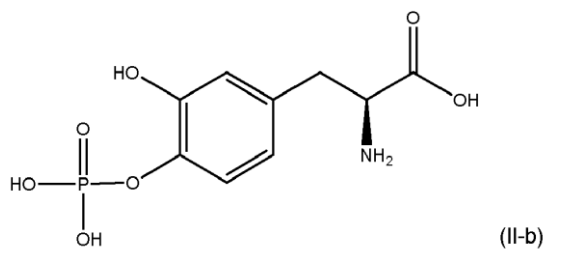
8. Farmaceutická kompozice podle kteréhokoliv z nároků 1 až 7, kde kompozice dále obsahuje vodu a je vhodná pro infuzi.

9. Farmaceutická kompozice podle kteréhokoliv z nároků 1 až 8, kde kompozice je vodná kompozice vhodná pro subkutánní podávání.

10. Farmaceutická kompozice obsahující první sloučeninu odpovídající struktuře vzorce (I-b):



nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl; a druhou sloučeninu odpovídající struktuře vzorce (II-b):



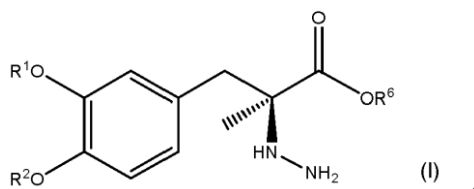
nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl,
kde kompozice je vodná kompozice vhodná pro subkutánní podávání.

11. Farmaceutická kompozice podle kteréhokoliv z nároků 1 až 10 pro použití ve způsobu léčení Parkinsonovy choroby u subjektu, který to potřebuje, a/nebo způsobu poskytování záchranné terapie u subjektu s Parkinsonovou chorobou, přičemž tento způsob zahrnuje podávání pacientovi, který trpí Parkinsonovou chorobou, terapeuticky účinného množství farmaceutické kompozice.

12. Kompozice pro použití podle nároku 11, kde způsob zahrnuje v podstatě kontinuální podávání první sloučeniny a druhé sloučeniny po dobu alespoň přibližně 12 hodin.

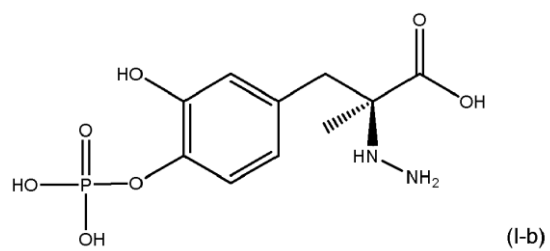
13. Kompozice pro použití podle nároku 11 nebo 12, přičemž způsob dále zahrnuje podávání jiného antiparkinsonika subjektu.

14. Sloučenina odpovídající struktuře vzorce (I):

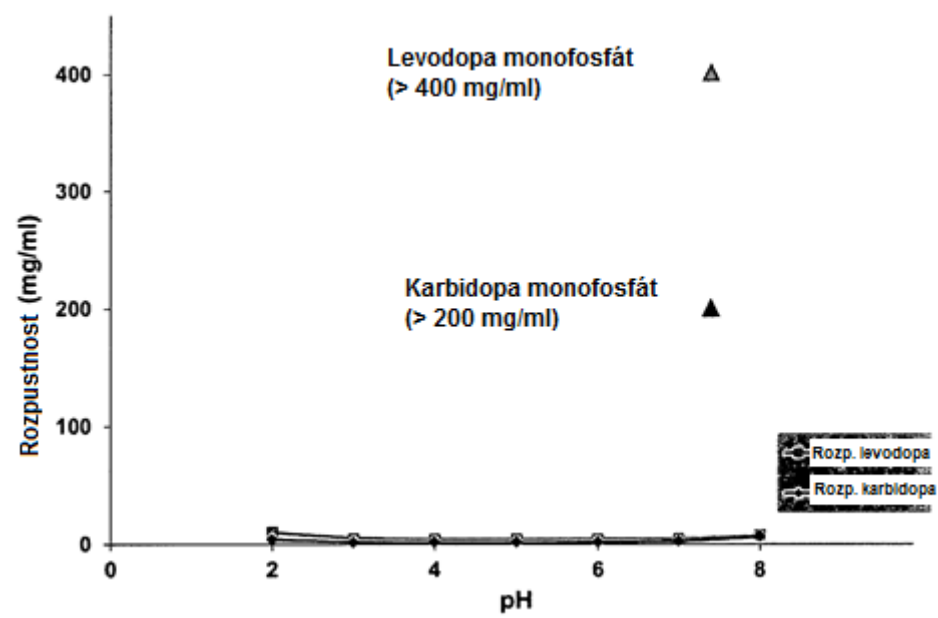


nebo její farmaceuticky přijatelná sůl, kde R^1 a R^2 jsou nezávisle zvoleny ze skupiny, kterou tvoří vodík, $-P(O)(OH)_2$, a $-R^5-O-P(O)(OH)_2$; R^5 je C_1 - C_4 -alkyl; R^6 je vodík nebo C_1 - C_4 -alkyl; a za předpokladu, že alespoň jedno z R^1 a R^2 je $-P(O)(OH)_2$ nebo $-R^5-O-P(O)(OH)_2$.

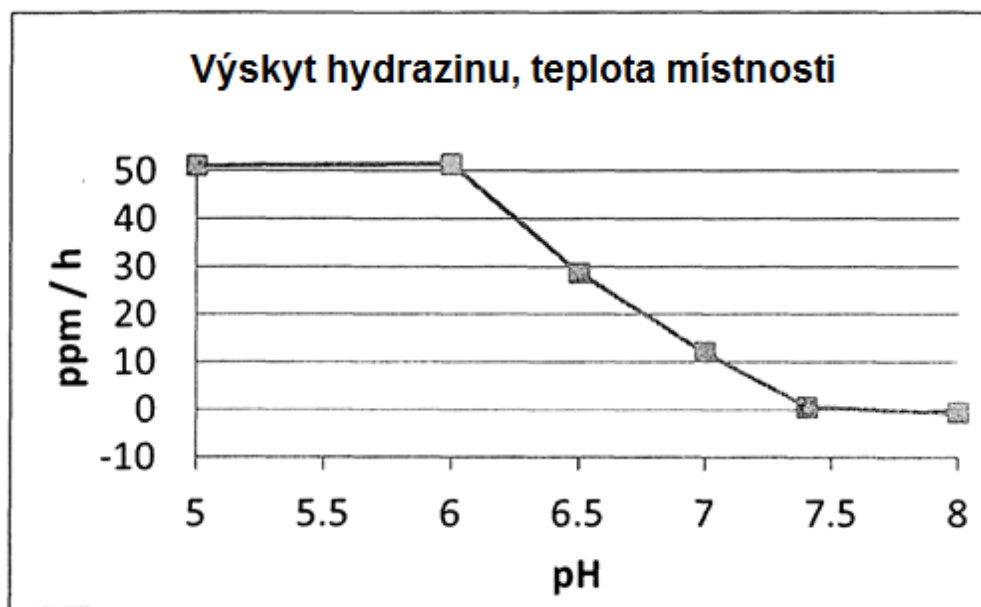
15. Sloučenina nebo sůl podle nároku 14, kde sloučenina odpovídá struktuře vzorce (I-b):



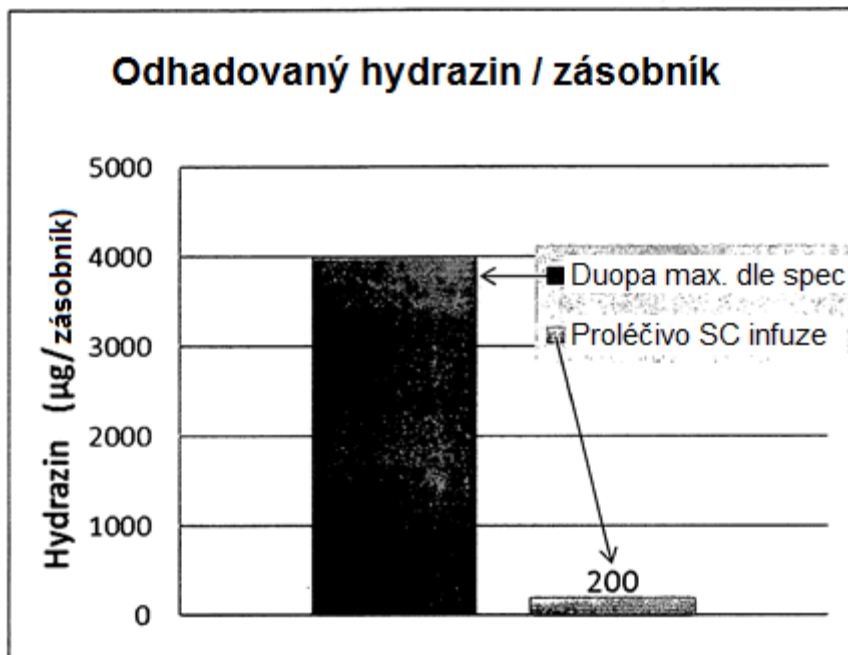
Obrázek 1: Rozpustnost L-dopa 4'-monofosfátu a karbidopa 4'-monofosfátu.



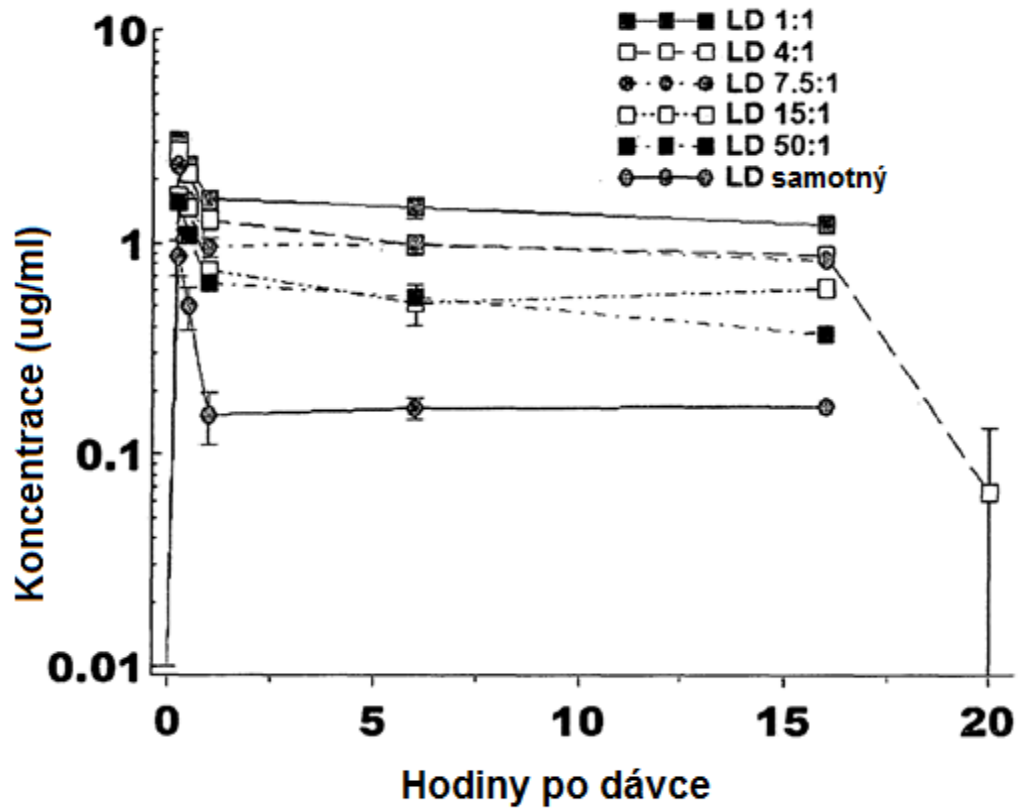
Obrázek 2: Uvolňování hydrazinu z roztoku L-dopa 4'-monofosfátu a karbidopa 4'-fosfátu (4:1) v pH



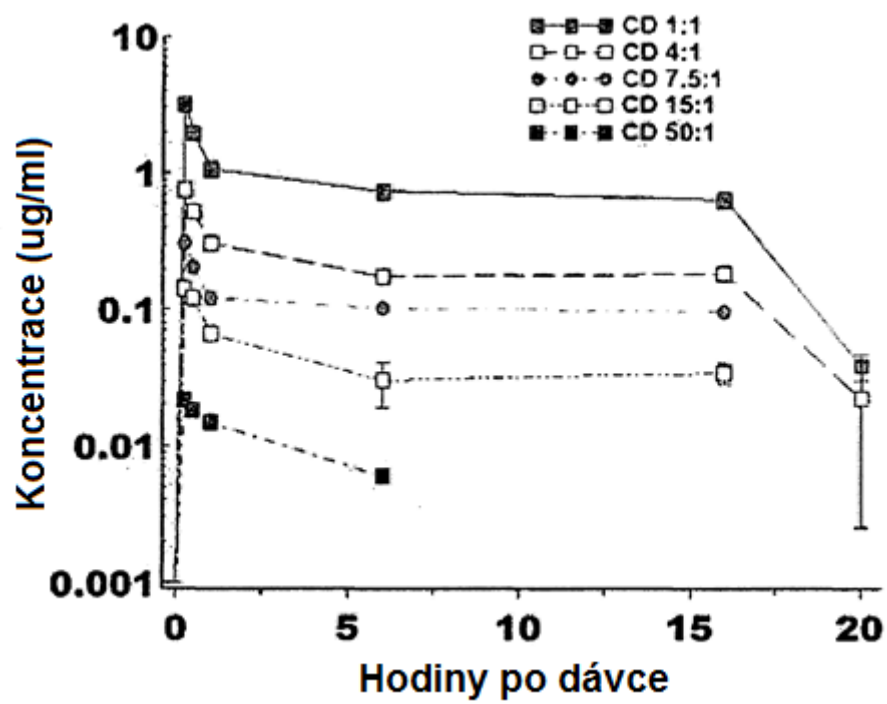
Obrázek 3: Uvolňování hydrazinu mezi Duopa® a roztokem L-dopa 4'-monofosfátu a karbidopa 4'-monofosfátu



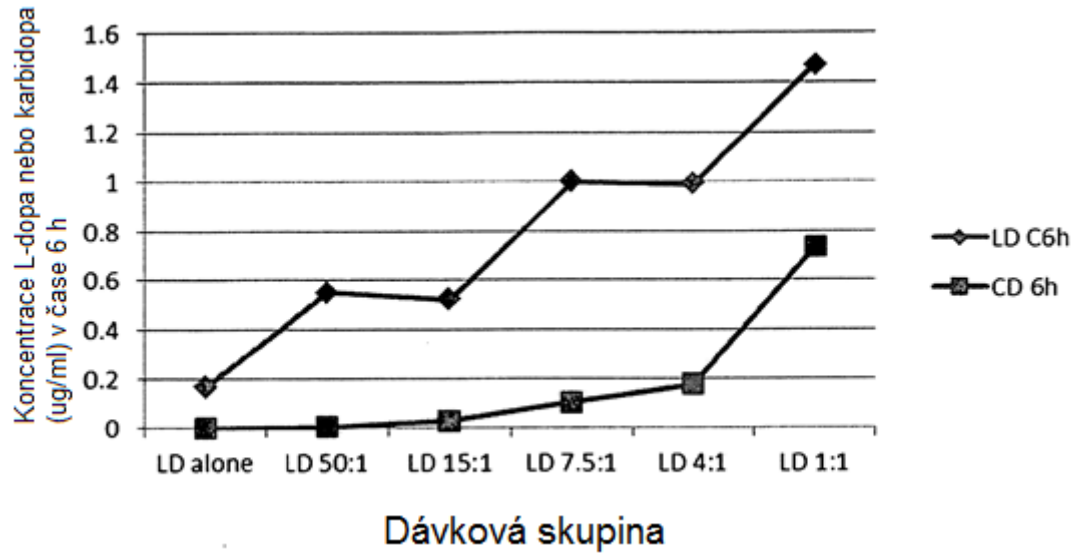
Obrázok 4: Profil čas-koncentrácia u potkanov (krevní hladiny L-dopa)



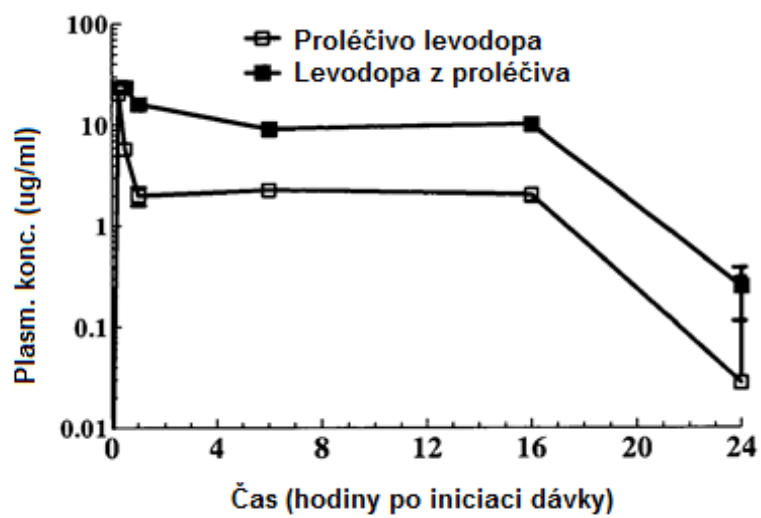
Obrázok 5: Profil čas-koncentrace u potkanů (krevní hladiny karbidopa)



Obrázok 6: Krvní hladiny L-dopa a karbidopa v ustáleném stavu

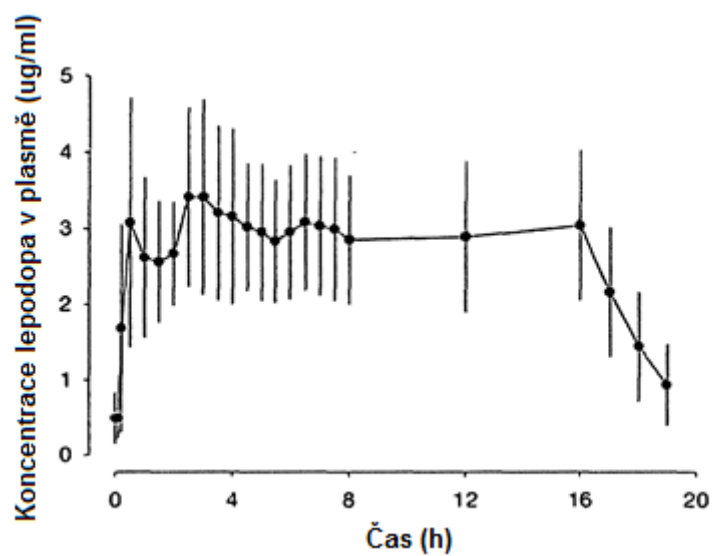


Obrázok 7: Profil čas-koncentrace u potkanů (krevní hladiny L-dopa a L-dopa 4'-monofosfátu)

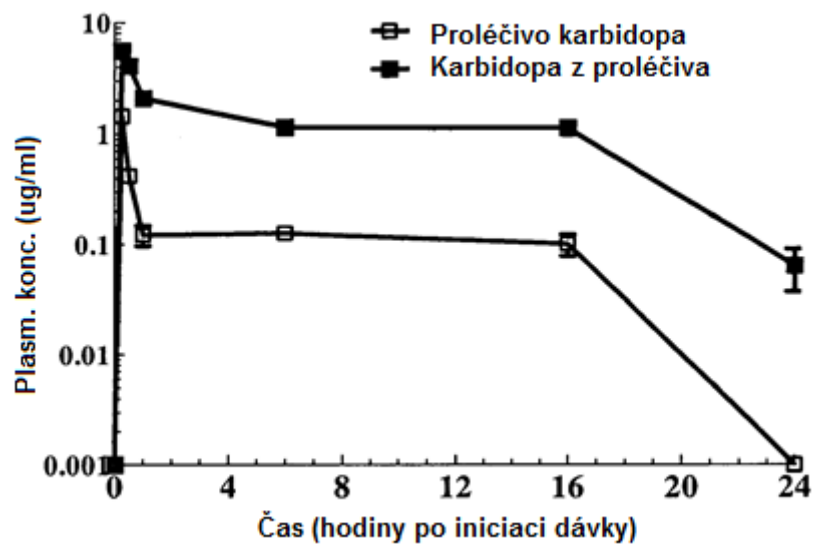


Obrázok 8: Profil čas-koncentrace u člověka pro L-dopa s intestinální infuzí Duopa®

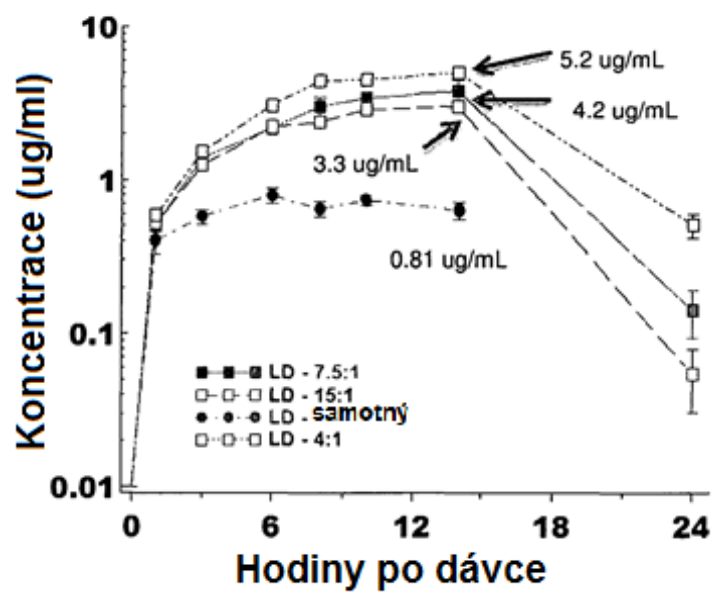
Plasmatické koncentrace (průměr ± standardní odchylka)
versus časový profil Levodopa plus DUOPA (levodopa,
 1580 ± 403 mg, 366 ± 92), 16h infuze



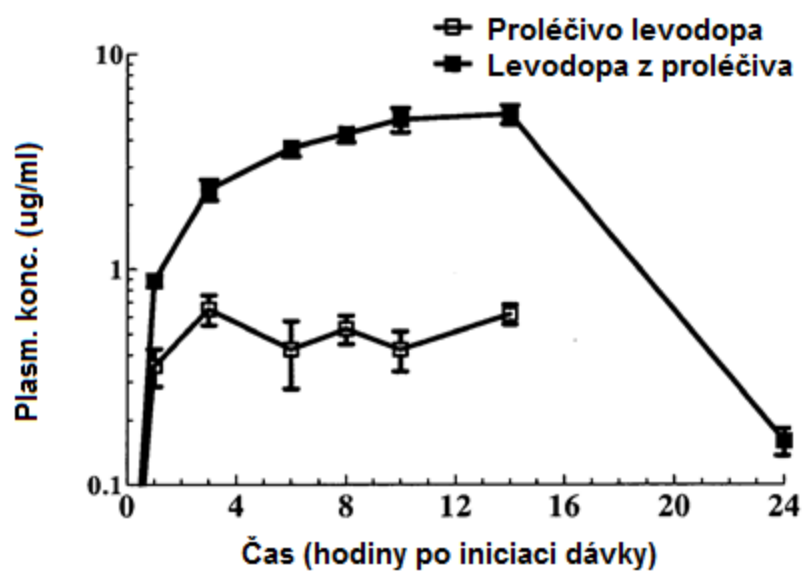
Obrázok 9: Profil čas-koncentrace u potkanů (krevní hladiny karbidopa a karbidopa 4'-monofosfátu)



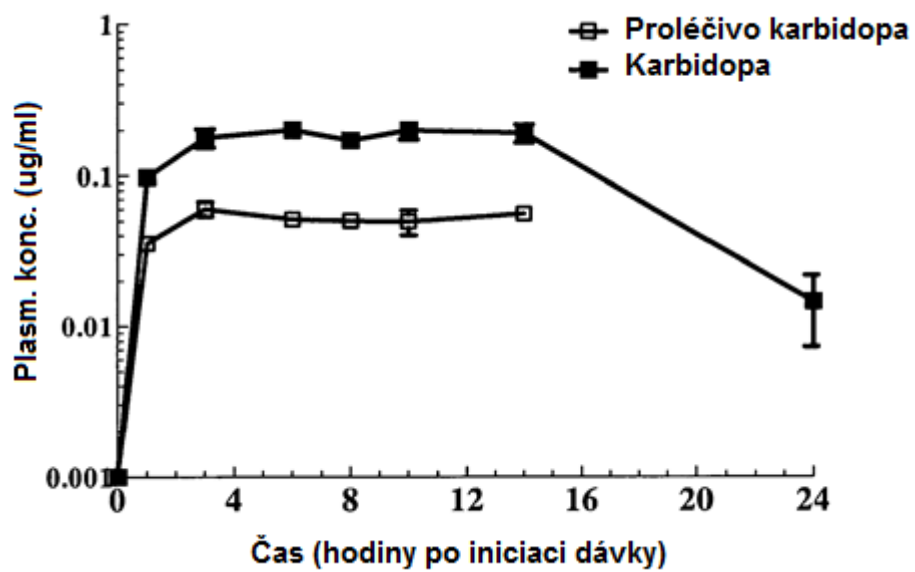
Obrázok 10: Profil čas-koncentrace u miniprasat (krevní hladiny L-dopa)



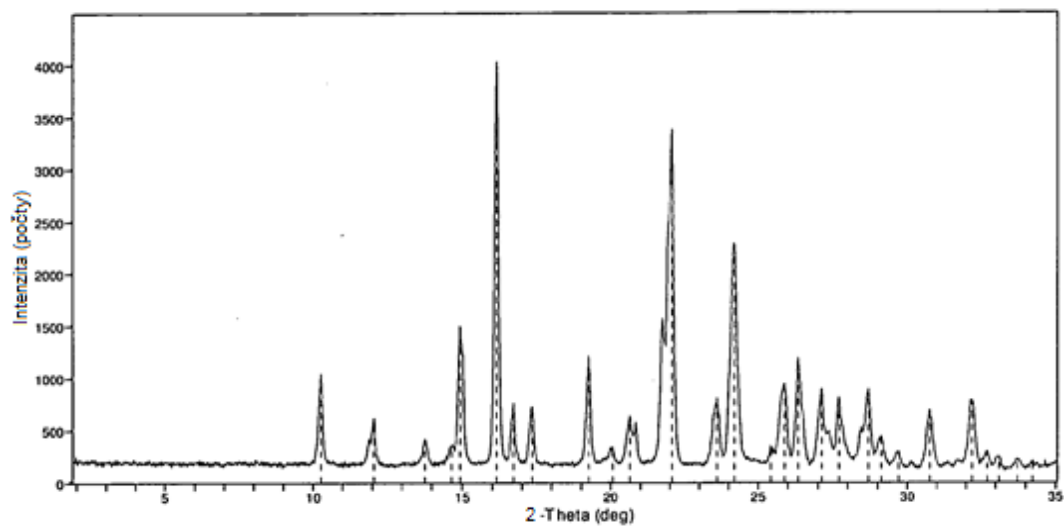
Obrázok 11: Profil čas-koncentrace u miniprasat (krevní hladiny L-dopa a L-dopa 4'-monofosfátu)



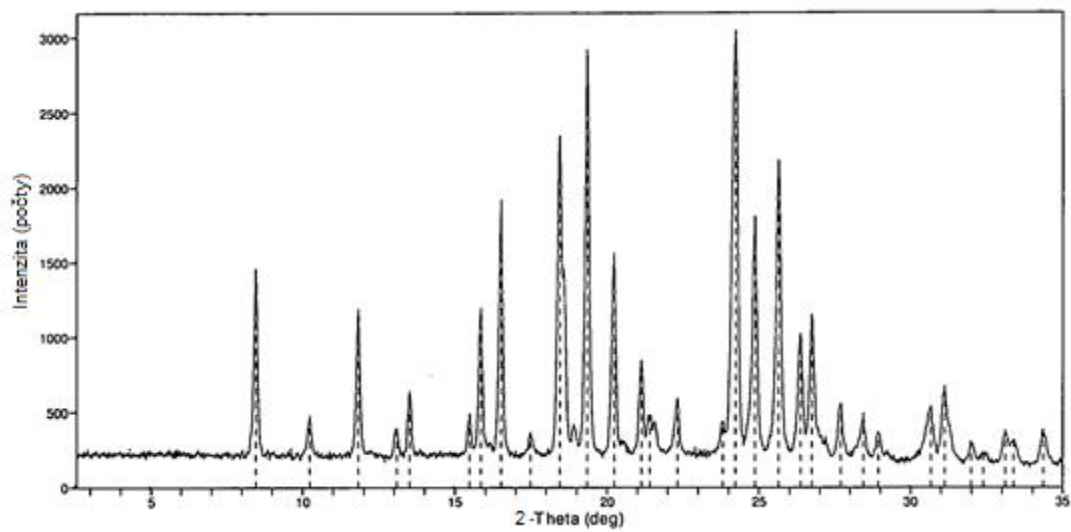
Obrázok 12: Profil čas-koncentrace u miniprasat (krevní hladiny karbidopa a karbidopa 4'-monofosfátu)



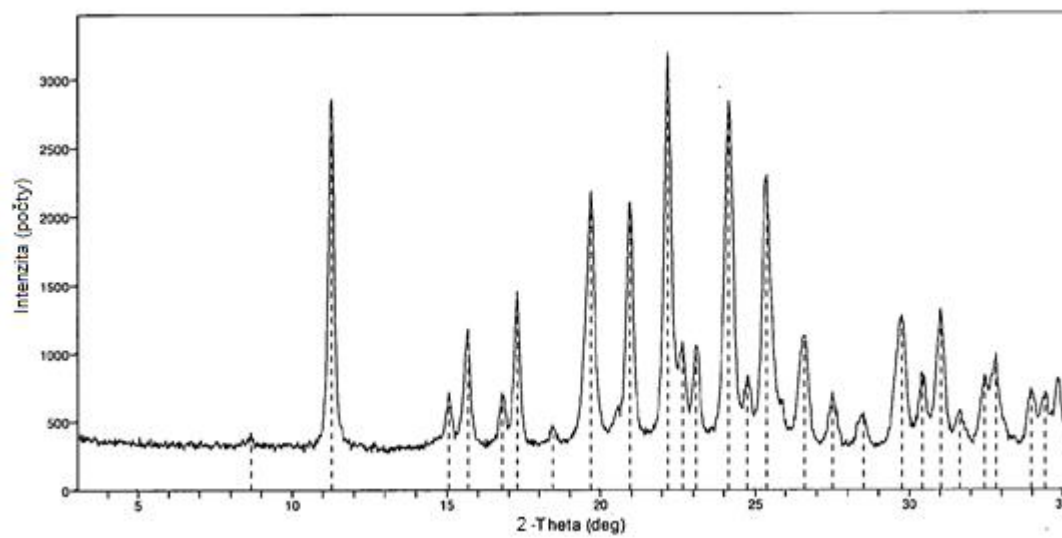
Obrázek 13: Práškový rentgenový difraktogram anhydrátu L-dopa 4'-monofosfátu (i).



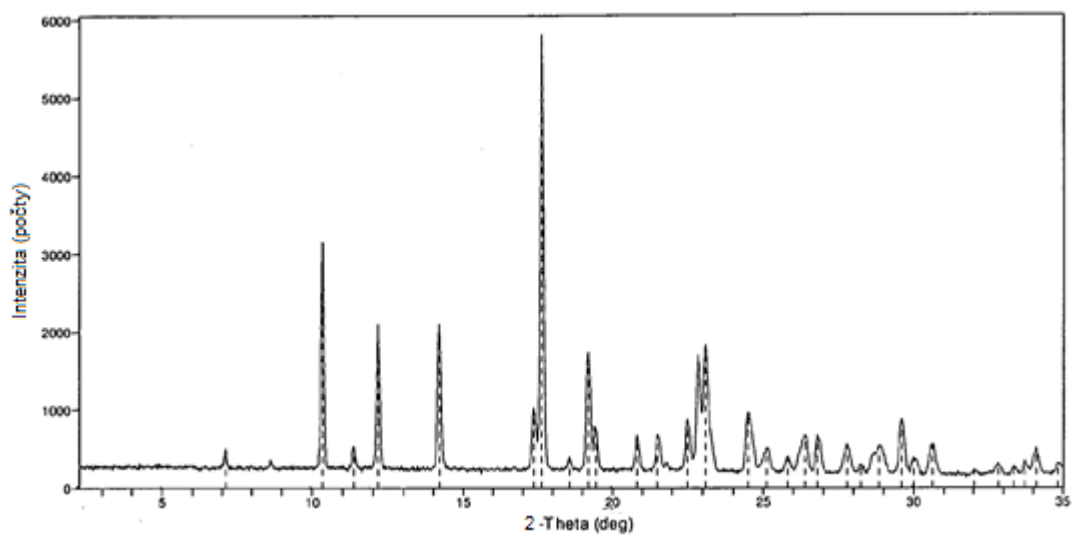
Obrázek 14: Práškový rentgenový difraktogram anhydrátu L-dopa 4'-monofosfátu (ii).



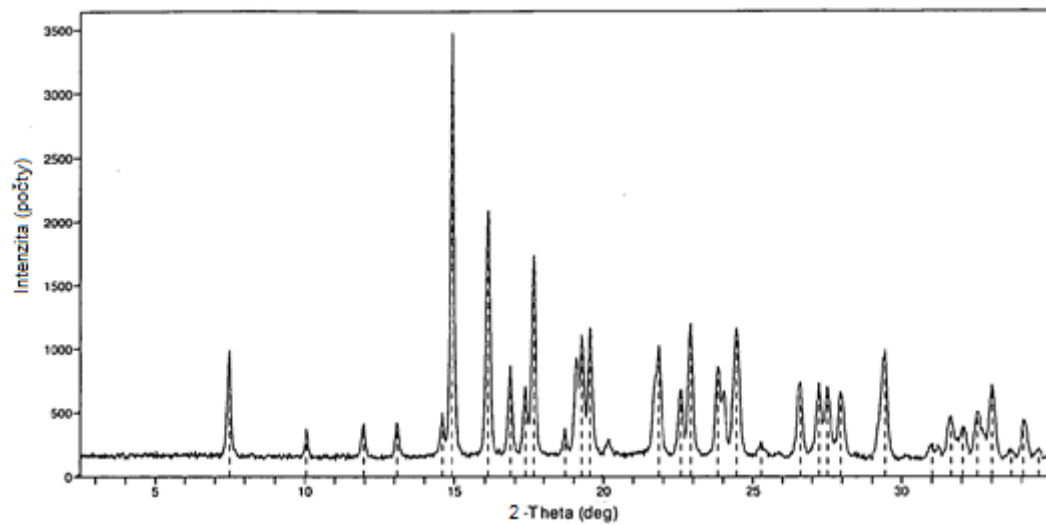
Obrázek 15: Práškový rentgenový difraktogram L-dopa 3'-monofosfátu.



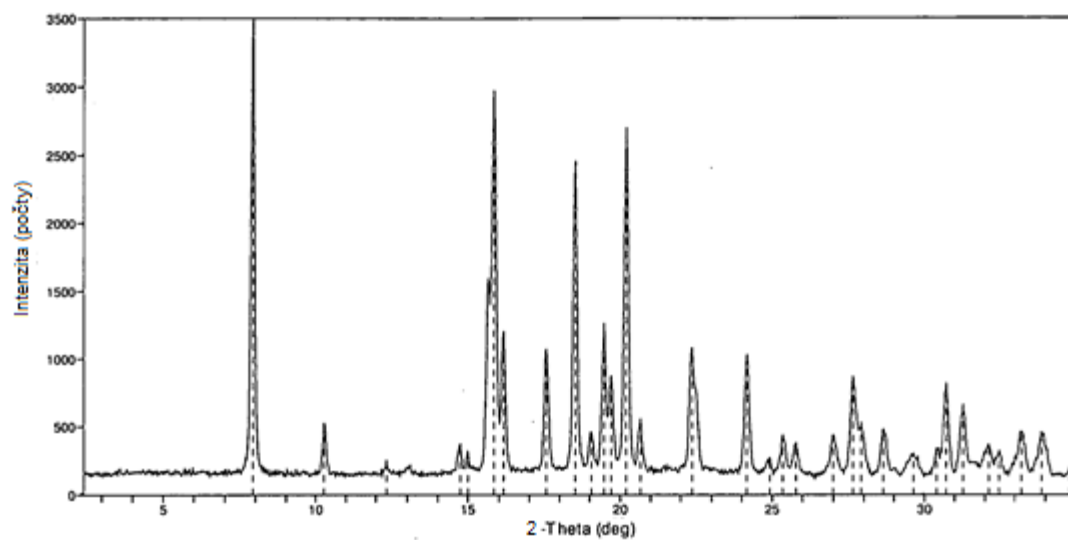
Obrázek 16: Práškový rentgenový difraktogram trihydrátu L-dopa 3',4'-difosfátu.



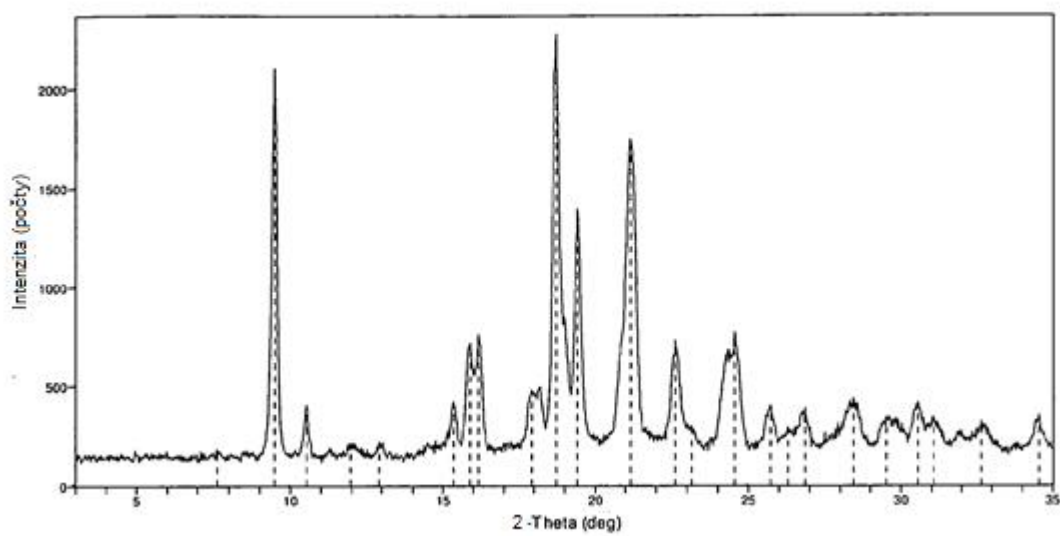
Obrázek 17: Práškový rentgenový difraktogram trihydrátu karbidopa 4'-monofosfátu.



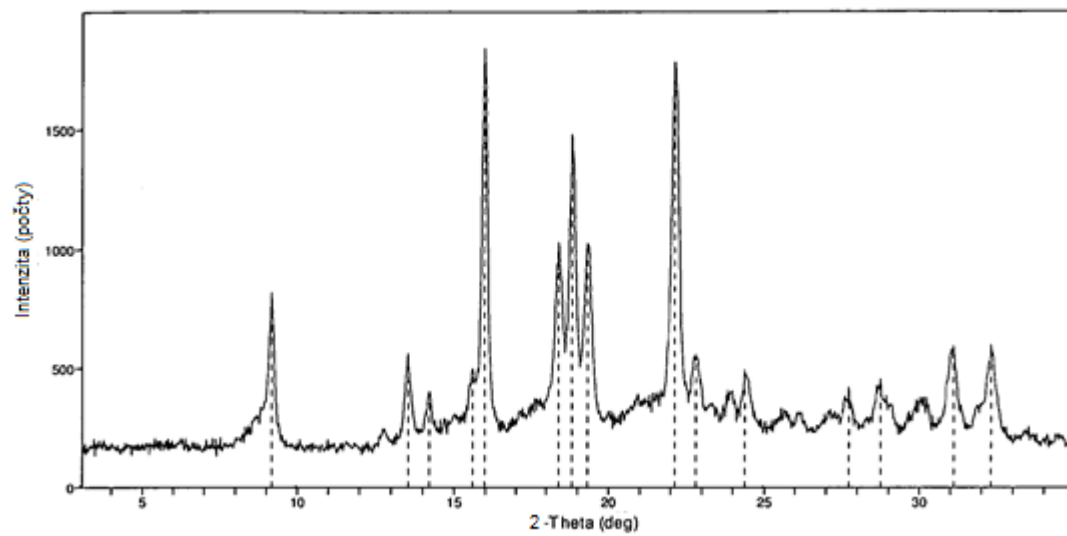
Obrázek 18: Práškový rentgenový difraktogram dihydrátu karbidopa 4'-monofosfátu.



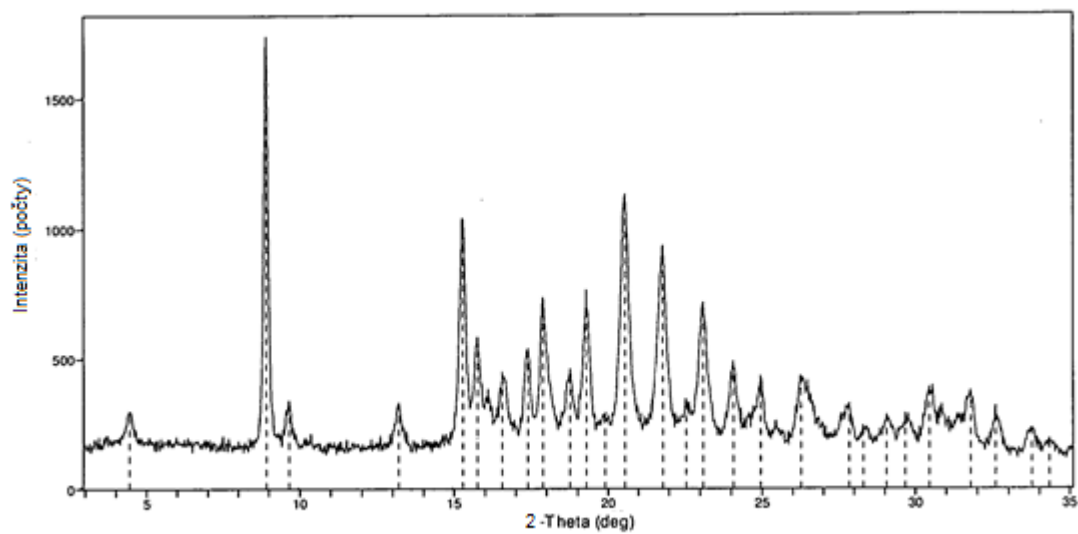
Obrázek 19: Práškový rentgenový difraktogram dehydrátu karbidopa 4'-monofosfátu.



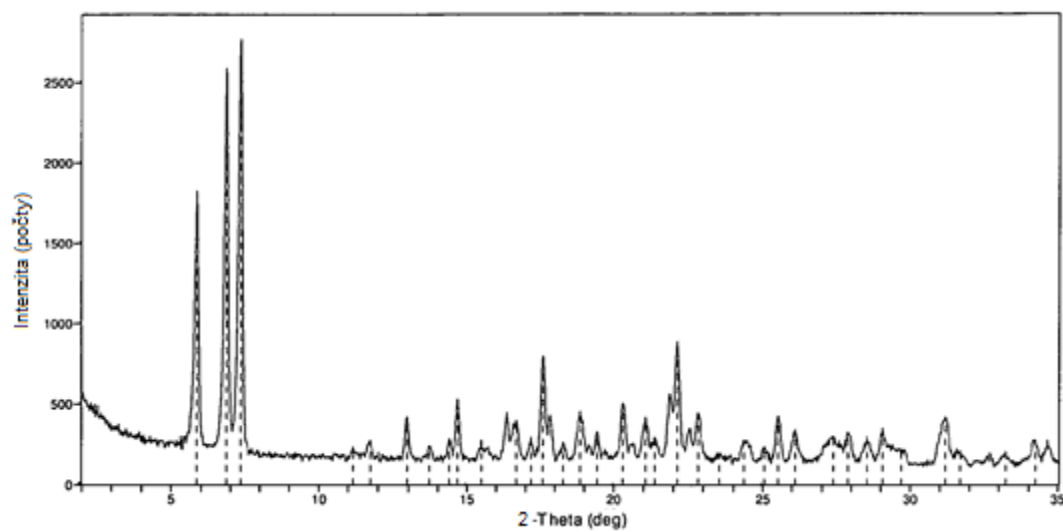
Obrázek 20: Práškový rentgenový difraktogram karbidopa 3'-monofosfátu (i).



Obrázek 21: Práškový rentgenový difraktogram karbidopa 3'-monofosfátu (ii).



Obrázek 22: Práškový rentgenový difraktogram sodné soli karbidopa 3',4'-difosfátu



REFERENCE CITOVANÉ V POPISU

Tento seznam referencí citovaných přihlašovatelem slouží jen pro pohodlí čtenáře. Tento seznam netvoří část evropského patentu. I když byla vytváření seznamu referencí věnována velká péče, nelze vyloučit chyby nebo opomenutí a EPÚ se v této souvislosti zříká jakékoliv zodpovědnosti.

Patentové dokumenty citované v popisu

- US 20120288446 A1 [0003]
- EP 0393781 A2 [0003]
- US 3132171 A [0003]

Nepatentová literatura citovaná v popisu

- **PAWELEK et al.** *Cancer Research*, 1986, vol. 46, 493-497 [0003]
- **MAEDA et al.** *Phosphorous Research Bulletin*, 2011, vol. 25, 56-60 [0003]
- **ERVIN R.B. et al.** Dietary intake of selected minerals for the United States population: 1999-2000. *Adv Data.*, 27 April 2004, vol. 341, 1-5 [0256]