

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 390 126**

51 Int. Cl.:
C07C 229/36 (2006.01) **A61P 25/16** (2006.01)
C07C 235/60 (2006.01)
C07D 213/80 (2006.01)
C07D 213/79 (2006.01)
A61K 31/216 (2006.01)
A61K 31/24 (2006.01)
A61K 31/618 (2006.01)
A61K 31/609 (2006.01)
A61K 31/455 (2006.01)
A61K 31/4409 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **05758073 .0**
96 Fecha de presentación: **03.06.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1751087**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **14.02.2007**

54 Título: **Derivados de levodopa, y composiciones y usos de la misma**

30 Prioridad:
04.06.2004 US 577087 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
06.11.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
06.11.2012

73 Titular/es:
XENOPORT, INC. (100.0%)
3410 CENTRAL EXPRESSWAY
SANTA CLARA, CA 95051, US

72 Inventor/es:
XIANG, JIA-NING;
GALLOP, MARK, A.;
ZHOU, CINDY, X.;
NGUYEN, MARK;
DAI, XUEDONG;
LI, JIANHUA;
CUNDY, KENNETH, C. y
JUMBE, NELSON, L.

74 Agente/Representante:
CARPINTERO LÓPEZ, Mario

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

ES 2 390 126 T3

DESCRIPCIÓN

Derivados de levodopa, y composiciones y usos de la misma

La presente solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional de los Estados Unidos con n.º 60/577.087, presentada el 4 de junio de 2004.

5 Las realizaciones de la presente invención se refieren a derivados de levodopa y composiciones de derivados de levodopa.

La enfermedad de Parkinson es una enfermedad incapacitante progresiva que afecta a una de cada 1.000 personas y tiene lugar en general en personas por encima de la edad de 50 años. Los pacientes con la enfermedad de Parkinson tienen una deficiencia de la dopamina neurotransmisora en el cerebro como resultado de la interrupción de la ruta nigroestriatal provocada por la degeneración de la sustancia nigra. La levodopa (L-dopa o L-3,4-dihidroxifenilalanina), un precursor inmediato de la dopamina, es el fármaco más comúnmente prescrito para el tratamiento de esta enfermedad.

Tras la administración oral, la levodopa se absorbe rápidamente a través de un aminoácido transportador presente en el intestino delgado superior. Debido a la estrecha distribución de este sistema transportador, la ventana disponible para la absorción de levodopa es limitada y el grado de absorción puede depender de la tasa a la que el fármaco pasa a través del tracto gastrointestinal superior. Aproximadamente un 35 % de la dosis administrada alcanza la circulación sistémica como levodopa intacta después de la administración oral en pacientes (Sasahara, 1980, J. Pharm. Sci., 69, 261). La biodisponibilidad absoluta de la levodopa depende de la dosis, debido a la saturación de la ruta de transporte activo. Los niveles de levodopa en plasma deben valorarse cuidadosamente para cada paciente para conseguir la actividad terapéutica óptima. Si la concentración de levodopa es demasiado baja en el plasma (y, consiguientemente, en el cerebro) el paciente puede experimentar una vuelta de los síntomas de la enfermedad de Parkinson (rigidez, temblores, bradicinesia). Por otro lado, las fluctuaciones motoras pueden volverse un efecto secundario significativo si los niveles de fármaco en plasma son demasiado elevados. Las fluctuaciones no controladas en los niveles de levodopa en plasma pueden contribuir en gran medida a la incidencia de las fluctuaciones "on-off" (discinesias). El control más efectivo del parkinsonismo se observa cuando los niveles de levodopa en plasma se mantienen en un estrecho intervalo, por ejemplo, por infusión intraduodenal continua.

Una vez que se ha absorbido, la levodopa se convierte rápidamente en dopamina mediante la L-aminoácido aromático descarboxilasa (AADC) en los tejidos periféricos (por ejemplo, intestinos e hígado). Se ha conocido que el metabolismo intestinal de la levodopa es la fuente principal de la pérdida de primer paso del fármaco. En los pacientes, sólo el 1 % de la dosis administrada alcanza intacta el sistema nervioso central, siguiendo el transporte a través de la barrera hematoencefálica mediante el transportador de aminoácidos neutros. Por esta razón, la levodopa se administra normalmente junto con un fármaco diseñado para inhibir su descarboxilación periférica, tal como carbidopa o benserazida. Cuando se administra con carbidopa, la cantidad de levodopa intacta en plasma aumenta y, de este modo, más levodopa se vuelve disponible para su transporte en el sistema nervioso central, en el que ésta se convierte en dopamina. La carbidopa y la benserazida no cruzan por sí mismas la barrera hematoencefálica en un grado significativo y, por lo tanto, no inhiben la conversión requerida de la levodopa en dopamina en el cerebro.

La biodisponibilidad oral de la levodopa a partir de las formulaciones convencionales de levodopa/ carbidopa (por ejemplo, Sinemet®) es de un 84-99 % (Physician's Desk Reference). El periodo de semidesintegración de la levodopa en el plasma de los pacientes es de aproximadamente 50 min cuando se administra solo, o de 1 a 2 horas cuando se da con carbidopa. Por esta razón, el fármaco debe administrarse tres o más veces al día.

Una formulación de levodopa/ carbidopa (Sinemet® CR) prevista para proporcionar una liberación controlada de ambos fármacos está disponible en el mercado. Sinemet® CR está diseñado para la liberación tanto de levodopa como de carbidopa a lo largo de un periodo de 4-6 horas. Sin embargo, la absorción de levodopa se limita al intestino delgado y la biodisponibilidad resultante de la levodopa a partir de Sinemet® CR se reduce en relación con el producto de liberación inmediata. En la mayor parte de los casos, debe darse también Sinemet® CR más de dos veces al día para conseguir un nivel terapéutico de la levodopa. Las formulaciones de liberación prolongada y retardada que liberan un fármaco a lo largo de unos periodos de aproximadamente 10-24 horas y, por lo tanto, liberan gran parte de la carga de fármaco en el intestino grueso, no han sido efectivas para administrar levodopa, debido a que la levodopa se absorbe mal desde el intestino grueso. Una formulación de recubrimiento entérico simple de la levodopa condujo a unos efectos secundarios gastrointestinales aumentados (nauseas), pero no mejoró la absorción. Se ha descrito una formulación de liberación sostenida de levodopa/ carbidopa que emplea un sistema de administración de matriz hinchable (Geomatrix) para retener el fármaco en el estómago (información de licencia de productos de Genta Jago, junio de 1997). Sin embargo, esta formulación se diseñó para ser bioequivalente a la formulación de Sinemet® CR comercialmente disponible y, por lo tanto, no proporciona el fin deseado de un régimen de dosificación de una o dos veces al día.

Se ha propuesto el uso de derivados de éster simples de la levodopa para mejorar la farmacocinética del fármaco (patentes de los Estados Unidos con n.ºs 5.017.607; 4.826.875; 4.873.263; 4.771.073; 4.663.349; 4.311.706; patente

de Japón con n.º JP58024547; Juncos y col., 1987, *Neurology*, 37:1242; y Cooper y col., 1987, *J. Pharm. Pharmacol.*, 39:627–635; Dumont, publicación internacional PCT WO–A–8604579; y Bundgaard y col., publicación internacional PCT WO–A–8801615). Se ha descrito una formulación oral de metil éster de levodopa (Levomet®, CHF 1301) (Chiesi Pharmaceuticals). El etil éster de levodopa (TV–1203) se encuentra bajo investigación clínica como una terapia potencial para el parkinsonismo cuando se administra conjuntamente con carbidopa (patente de los Estados Unidos con n.º 5.607.969). Se ha descrito una formulación de celulosa sostenida de etil éster de levodopa en una mezcla de hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, y un polímero de carboxivinilo (patente de los Estados Unidos con n.º 5.840.756). Sin embargo, la administración oral de esta formulación a adultos sanos previamente tratados con carbidopa produjo un periodo de semidesintegración terminal de levodopa en plasma de sólo 2 h, comparable a la de Sinemet® CR.

Se ha descrito un éster de pivaloilo de levodopa (NB–355) (patente europea con n.º 0309827). Tras la administración oral de NB–355, no se observó eliminación o aumento rápido alguno de la levodopa y el periodo de duración fue prolongado, mientras que los niveles de levodopa fueron bajos. Se ha descrito el potencial para usar derivados de éster de la levodopa para potenciar la absorción rectal del fármaco (patentes de los Estados Unidos con n.ºs 4.663.349; 4.771.073; y 4.873.263). Cabe destacar que se ha mostrado que la absorción de ésteres alquílicos simples de levodopa es mayor a continuación de la absorción rectal que a continuación de una dosificación oral (Fix, y col., *Pharm. Res.*, 1989, 6:501–5; Fix, y col., *Pharm. Res.*, 1990, 4:384–7). Este efecto se atribuye a la abundancia disminuida de esterazas en el intestino grueso en relación con el intestino delgado. Por lo tanto, podría esperarse que la administración selectiva de un derivado de levodopa al intestino grueso en una formulación de liberación sostenida proporcionase una mayor biodisponibilidad oral y una exposición prolongada al fármaco.

Se ha descrito una serie de derivados de la levodopa que contienen éster de ácido glicólico (Wermuth, patente de los Estados Unidos con n.º 4.134.991). Se han descrito también conjugados de lípidos de la levodopa para facilitar la entrada del fármaco en las células y tejidos (Yatvin, patente de los Estados Unidos con n.º 5.827.819).

El periodo de semidesintegración de la levodopa se prolonga, y su biodisponibilidad se aumenta mediante la administración conjunta de carbidopa. Ambos fármacos tienen unos periodos de semidesintegración relativamente cortos, de menos de aproximadamente 2 horas. Cualquier procedimiento de administración sostenida de la levodopa a la circulación sistémica requeriría, por lo tanto, un nivel suficiente de carbidopa para inhibir de forma continua la descarboxilación periférica de la levodopa. Con el fin de evitar la necesidad de una dosificación frecuente (más de dos veces al día) de levodopa y carbidopa, es deseable administrar tanto levodopa como carbidopa (o un derivado de las mismas) de forma sostenida. Se ha propuesto que la administración conjunta rectal de un inhibidor de AADC, tal como carbidopa, con un éster derivado de levodopa sería posible como un medio para disminuir el aclaramiento metabólico de la levodopa (patentes de los Estados Unidos con n.ºs 4.663.349; 4.771.073; y 4.873.263). Sin embargo, estudios en ratas han indicado desde entonces que la absorción de carbidopa tras la administración rectal es mala (Leppert y col., 1988, *Pharm. Res.*, 5:587–591).

La solicitud de patente internacional con n.º WO–A–8604579 da a conocer unos derivados de L–dopa en los que la L–dopa se acopla a un derivado de glicerol mediante la formación de un enlace éster con una función hidroxilo del glicerol. Al menos una de las restantes posiciones hidroxilo se esterifica mediante una cadena acilo y la otra posición hidroxilo restante se esterifica también, o bien mediante una cadena acilo, diferente de o similar a la primera, o bien mediante un agente de esterificación farmacológicamente aceptable de otro tipo.

Por lo tanto, el desarrollo de derivados de levodopa que pueden absorberse de forma eficiente a través de la totalidad del tracto gastrointestinal, incluyendo el colon, y reducir el metabolismo de primer paso de la levodopa, es sumamente deseable.

Ciertas realizaciones de la presente invención se refieren a derivados de levodopa, que son capaces de experimentar la absorción a través del epitelio intestinal a través de transporte activo y/o pasivo.

Ciertas realizaciones de la presente invención se refieren a derivados de levodopa que son capaces de experimentar la absorción a través del epitelio intestinal a través de mecanismos de transporte activo, y más particularmente a derivados de levodopa que son sustratos para transportadores de cationes orgánicos expresados a través de la totalidad del tracto gastrointestinal.

El tracto gastrointestinal humano incluye el intestino delgado y el intestino grueso. El intestino delgado humano es un tubo contorneado de aproximadamente 6,10 metros (veinte pies) de longitud entre el estómago y el intestino grueso. El intestino delgado se subdivide en el duodeno, el yeyuno y el íleon. El intestino grueso es de aproximadamente 1,52 metros (5 pies) de longitud y discurre desde el íleon hasta el ano. El intestino grueso se divide en el ciego, el colon y el recto. El colon se divide en cuatro partes que incluyen la flexura ascendente, transversa, descendente y sigmoide. En general, un compuesto ingerido por vía oral reside aproximadamente de 1 a 6 horas en el estómago, aproximadamente de 2 a 7 horas en el intestino delgado, y aproximadamente de 8 a 18 horas en el colon. Por lo tanto, el mayor periodo de tiempo para la liberación sostenida de un compuesto tiene lugar cuando el compuesto está pasando a través del colon.

Se sabe que ciertas proteínas transportadoras activas se expresan a través de la totalidad del tracto gastrointestinal. Un transportador activo se refiere a una proteína unida a membrana que reconoce un sustrato y afecta a la entrada del sustrato en, o la salida con respecto a una célula mediante un transporte mediado por portador o transporte mediado por receptor. El transporte activo incluye el movimiento de moléculas a través de membranas celulares que depende directa o indirectamente de un proceso mediado por energía, tal como, por ejemplo se acciona por hidrólisis de ATP o un gradiente iónico, que tiene lugar mediante la difusión facilitada mediada por la interacción con proteínas transportadoras específicas, y que tiene lugar a través de un canal de soluto modulado. Por ejemplo, transportadores de cationes orgánicos tales como OCTN1 y OCTN2 se expresan en las células epiteliales que revisten el colon humano, así como en el intestino delgado.

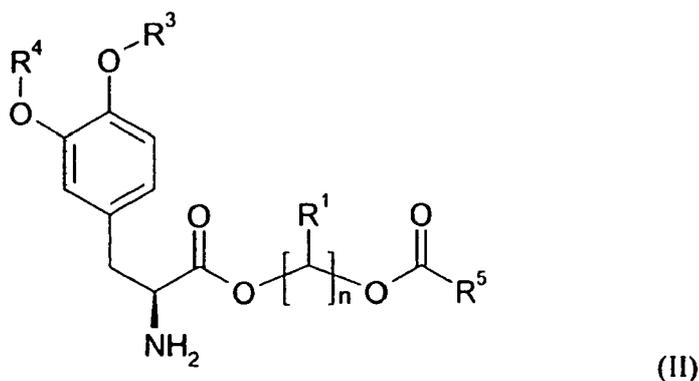
Por lo tanto, los derivados de levodopa que actúan como sustratos para uno o más transportadores de cationes orgánicos pueden exhibir una absorción mediada por transportador activo aumentada durante el periodo prolongado de tiempo que el compuesto pasa a través del tracto gastrointestinal. Una absorción aumentada y, en particular, una absorción del colon de derivado de levodopa puede dar como resultado la biodisponibilidad sistémica aumentada del compuesto a lo largo de un periodo prolongado de tiempo. La biodisponibilidad sistémica se refiere a la tasa y el grado de exposición sistémica a un fármaco o un metabolito activo del mismo, tal como se refleja en la concentración en sangre sistémica integrada durante un periodo de tiempo, a la que también se hace referencia como "el área por debajo de la curva".

En ciertas realizaciones, los derivados de levodopa son capaces de absorción a lo largo de una longitud significativa del tracto gastrointestinal, incluyendo el intestino grueso y, en particular, el colon. Tales derivados pueden incorporarse en formulaciones de liberación sostenida convencionales, que incluyen dispositivos de administración osmótica para proporcionar una exposición sistémica sostenida a levodopa tras la administración oral a un paciente. Muchos de tales derivados pueden administrarse conjuntamente con un inhibidor de la descarboxilasa, tal como carbidopa o benserazida, o un derivado de las mismas, y formularse también en algunas realizaciones como composiciones de liberación sostenida, con las composiciones derivadas de carbidopa/ levodopa o composiciones derivadas de benserazida/ levodopa proporcionando de forma conjunta una exposición prolongada a levodopa a unos niveles necesarios para afectar una terapia sostenida contra la enfermedad de Parkinson. Ciertas realizaciones incluyen derivados de carbidopa que pueden bloquear la descarboxilación de levodopa de primer paso dentro de los enterocitos intestinales, o bien como el derivado de carbidopa intacto, o bien a través de la generación de carbidopa a partir de la escisión de derivado de carbidopa dentro de los enterocitos y que puede escindirise para proporcionar carbidopa en la circulación sistémica. Pueden administrarse composiciones de liberación sostenida de profármaco de inhibidor de la descarboxilasa/ derivado de levodopa o de inhibidor de la descarboxilasa/ derivado de levodopa, también junto con inhibidores de catecol O-metiltransferasa (COMT), tal como entacapona o tolcapona, para bloquear adicionalmente el aclaramiento periférico de la levodopa.

Los derivados de levodopa que se dan a conocer en el presente documento son derivados en los que el resto carboxilo de la levodopa se enmascara para formar un éster carboxílico, que puede escindirise *in vivo* para liberar el fármaco precursor (por ejemplo, levodopa). Opcionalmente, los restos de catecol de la levodopa pueden enmascarse adicionalmente con prorrotes, escindiéndose estos prorrotes o bien antes o bien después de la escisión del prorroto de éster carboxílico.

Pueden elaborarse restos de protección de catecol adecuados en los derivados que se mencionan anteriormente funcionalizando uno o más de los grupos hidroxilo fenólico a través de acilación u otros procedimientos adecuados. Los ésteres, carbonatos, y (hemi)acetales/ (hemi)quetales correspondientes pueden escindirise *in vivo* para regenerar los restos de catecol del fármaco precursor.

En un primer aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula (II):



un estereoisómero del mismo, un enantiómero del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un hidrato del mismo, o un solvato de cualquiera de los anteriores, en el que:

n es un número entero de 2 a 4;

cada R¹ está seleccionado independientemente entre hidrógeno, un alquilo C₁₋₃ de cadena lineal y un alquilo C₁₋₃ ramificado;

R³ y R⁴ están seleccionados independientemente entre hidrógeno, -C(O)OR⁷, -C(O)R⁷, y -(CR⁸R⁹)OC(O)R¹⁰;

5 R⁵ está seleccionado de fenilo y fenilo sustituido, en el que uno o más de los sustituyentes están seleccionados de halo, -CN, -NO₂, -OH, alquilo C₁₋₆ y alcoxilo C₁₋₆;

R⁷ está seleccionado de metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y bencilo, en el que el anillo arilo del grupo bencilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, -CN, -NO₂, -OH, alquilo C₁₋₆ y alcoxilo C₁₋₆;

10 R⁸ y R⁹ están seleccionados independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₁₆, arilo C₅₋₈, y arilalquilo C₆₋₁₀; y R¹⁰ está seleccionado de hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, arilo C₅₋₈ y alcoxilo C₁₋₁₅.

15 Ciertas realizaciones de la presente invención proporcionan composiciones que comprenden al menos un derivado de levodopa de fórmula (II), tal como se define en la reivindicación 1. En ciertas realizaciones, la composición comprende al menos un derivado de levodopa de fórmula (II), tal como se define en la reivindicación 1, o un enantiómero y estereoisómero de cualquiera de los anteriores o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, un hidrato de los mismos, o un solvato de cualquiera de los anteriores y un diluyente, portador, excipiente y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores. La elección de diluyente, portador, excipiente y/o adyuvante puede depender de, entre otros factores, el modo deseado de administración.

20 Ciertas realizaciones de la presente invención son útiles en procedimientos de tratamiento de la enfermedad de Parkinson. Los procedimientos comprenden la administración conjunta a un paciente que necesita tal tratamiento de una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los siguientes: (i) al menos un derivado de levodopa; (ii) al menos un derivado de levodopa y al menos un inhibidor de la descarboxilasa; (iii) al menos un derivado de levodopa y al menos un derivado de inhibidor de la descarboxilasa; (iv) un estereoisómero o un enantiómero de cualquiera de los anteriores; y (v) una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, un hidrato de los mismos o un solvato de cualquiera de los anteriores. La composición puede administrarse a un paciente usando una forma farmacéutica de liberación sostenida.

30 En ciertas realizaciones, el al menos un derivado de levodopa puede liberarse de la forma farmacéutica, por ejemplo, una forma farmacéutica administrada por vía oral, a lo largo de un periodo de tiempo suficiente para proporcionar unas concentraciones terapéuticas de levodopa prolongadas en la sangre de un paciente que posibilitan la administración de la forma farmacéutica sólo una o dos veces al día. En ciertas realizaciones, el al menos un derivado de levodopa puede mantener una concentración en sangre terapéutica o profiláctica de levodopa o un derivado de levodopa en la circulación sistémica de un paciente tras la administración oral de un derivado de levodopa durante un periodo de al menos 4 horas, en ciertas realizaciones, durante un periodo de al menos 8 horas, y en ciertas realizaciones, durante un periodo de al menos 12 horas. De forma análoga, un inhibidor de la descarboxilasa (por ejemplo, carbidopa, benserazida o un derivado de las mismas), cuando se dosifica con un derivado de levodopa, puede liberarse de la forma farmacéutica o dispositivo de dosificación inmediatamente después de administrarse la forma farmacéutica, durante un periodo de horas de hasta, por ejemplo, 16 horas después de la administración de la forma farmacéutica con más de un 75 % del inhibidor de la descarboxilasa liberado, o liberado coextensivamente con la liberación del derivado de levodopa.

40 Las formas farmacéuticas de liberación sostenida oral usadas con ciertas realizaciones pueden adoptar cualquier forma, a condición de que las características de liberación y los perfiles farmacocinéticos anteriores se satisfagan. Por ejemplo, la forma farmacéutica puede encontrarse en forma de una forma farmacéutica osmótica, un polímero de liberación de derivado, píldoras de liberación programada pequeñas de liberación de derivado, lípidos de liberación de derivado, ceras de liberación de derivado y/o perlas de liberación de derivado.

45 Ciertas realizaciones de la presente invención proporcionan composiciones que incluyen el compuesto de fórmula (II) de acuerdo con la reivindicación 1 para tratar la enfermedad de Parkinson en un paciente que necesita tal tratamiento. Tales composiciones comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los siguientes: (i) derivado de levodopa; (ii) derivado de levodopa e inhibidor de la descarboxilasa, (iii) derivado de levodopa y derivado de inhibidor de la descarboxilasa; (iv) un estereoisómero o un enantiómero de cualquiera de los anteriores; y (v) una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, un hidrato de los mismos o un solvato de cualquiera de los anteriores. En ciertas realizaciones, la composición comprende además una forma farmacéutica de liberación sostenida.

55 Realizaciones específicas

Definiciones

En la medida en la que las definiciones de las expresiones en las publicaciones, patentes y solicitudes de patente a las que se hace referencia en el presente documento no son las mismas que las definiciones que se exponen en la presente memoria descriptiva, las definiciones en la presente memoria descriptiva controlan la totalidad de la

memoria descriptiva, incluyendo las reivindicaciones. Cualquiera de las otras definiciones en las publicaciones, patentes y solicitudes de patente a las que se hace referencia en el presente documento que no se proporcionan explícitamente en la presente memoria descriptiva se aplican sólo a las realizaciones que se analizan en las publicaciones, patentes y solicitudes de patente a las que se hace referencia en el presente documento.

5 “Compuestos” se refiere a compuestos englobados por fórmulas genéricas que se dan a conocer en el presente documento, cualquier subgénero de esas fórmulas genéricas y cualquiera de los compuestos específicos en esas fórmulas genéricas o subgenéricas. Los compuestos pueden ser una especie específica, un subgénero o género más grande identificado por su estructura química y/o nombre químico. Además, los compuestos también incluyen sustituciones o modificaciones de cualquiera de tales especies, subgéneros o géneros, que se exponen en el
10 presente documento. Cuando la estructura química y el nombre químico entran en conflicto, la estructura química es la que determina la identidad del compuesto. Los compuestos pueden contener uno o más centros quirales y/o dobles enlaces y, por lo tanto, pueden existir como estereoisómeros, tal como isómeros de doble enlace (es decir, isómeros geométricos), enantiómeros o diastereómeros. Por consiguiente, las estructuras químicas dentro del alcance de la memoria descriptiva engloban todos los enantiómeros y estereoisómeros posibles de los compuestos
15 ilustrados que incluyen la forma estereoisoméricamente pura (por ejemplo, geoméricamente pura, enantioméricamente pura o diastereoméricamente pura) y mezclas enantioméricas y estereoisoméricas. Además, cuando se ilustran unas estructuras parciales de los compuestos, unos asteriscos indican el punto de acoplamiento de la estructura parcial al resto de la molécula. Las mezclas enantioméricas y estereoisoméricas pueden resolverse en sus enantiómeros o estereoisómeros componentes usando técnicas de separación o técnicas de síntesis quiral
20 bien conocidas por el experto.

“Alquilo” se refiere a un grupo alquilo de cadena ramificada o lineal saturada obtenido mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno de un único átomo de carbono de un alcano precursor. Los grupos alquilo típicos incluyen metanilo; etanilo; propanilos tales como propan-1-ilo, propan-2-ilo (isopropilo), butanilos tales como butan-1-ilo, butan-2-ilo (sec-butilo), 2-metil-propan-1-il(isobutilo), 2-metil-propan-2-il(t-butilo),

25 “Acilo” se refiere a un radical $-C(O)R$, en el que R es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, arilo, arilalquilo, heteroalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, tal como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos incluyen formilo, acetilo, ciclohexilcarbonilo, ciclohexilmetilcarbonilo, benzoilo, bencilcarbonilo.

“Alcoxilo” se refiere a un radical $-OR$ en el que R representa un grupo alquilo o cicloalquilo, tal como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos incluyen metoxilo, etoxilo, propoxilo, butoxilo, ciclohexiloxilo.

30 “Ariilo” se refiere a un grupo hidrocarburo aromático monovalente obtenido mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno de un único átomo de carbono de un sistema de anillo aromático precursor. Los grupos ariilo típicos incluyen grupos obtenidos de aceantrileno, acenaftileno, acefenantrileno, antraceno, azuleno, benceno, criseno, coroneno, fluoranteno, fluoreno, hexaceno, hexafeno, hexaleno, as-indaceno, s-indaceno, indano, indeno, naftaleno, octaceno, octafeno, octaleno, ovaleno, penta-2,4-dieno, pentaceno, pentaleno, pentafeno, perileno,
35 fenaleno, fenantreno, piceno, pleiadenno, pireno, pirantreno, rubiceno, trifenileno, trinaftaleno. En ciertas realizaciones, un grupo ariilo comprende de 6 a 20 átomos de carbono.

“Ariilalquilo” se refiere a un grupo alquilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno unido a un átomo de carbono, típicamente un átomo de carbono terminal o sp^3 , se sustituye con un grupo ariilo. Los grupos arilalquilo típicos incluyen bencilo, 2-feniletan-1-ilo, naftilmetilo, 2-naftiletan-1-ilo, naftobencilo, 2-naftofeniletan-1-ilo. En ciertas realizaciones, un grupo arilalquilo es el arilalquilo (C_6-C_{30}), por ejemplo, el resto alquilo del grupo arilalquilo es (C_1-C_{10}) y el resto ariilo es (C_5-C_{20}).

“Ciano” se refiere al radical $-CN$.

45 “Cicloalquilo” se refiere a un grupo alquilo cíclico saturado. Los grupos cicloalquilo típicos incluyen grupos obtenidos de ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano. En una cierta realización, el grupo cicloalquilo es cicloalquilo (C_3-C_{10}), o en ciertas realizaciones cicloalquilo (C_3-C_6).

“Cicloheteroalquilo” se refiere a un grupo alquilo cíclico saturado en el que uno o más átomos de carbono (y cualesquiera átomos de hidrógeno asociados) se sustituyen independientemente con los mismos o diferentes heteroátomos. Heteroátomos típicos para sustituir el/los átomo(s) de carbono incluyen N, P, O, S, y Si. Grupos cicloheteroalquilo típicos incluyen grupos obtenidos de epóxidos, imidazolidina, morfolina, piperazina, piperidina,
50 pirazolidina, quinuclidina, pirrolidina.

“Halo” se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.

“Heteroalquilo” se refiere a alquilo, en el que cada uno o más de los átomos de carbono (y cualesquiera átomos de hidrógeno asociados) se sustituyen independientemente con el mismo o diferentes grupos heteroatómicos. Los grupos heteroatómicos típicos incluyen $-O-$, $-S-$, $-O-O-$, $-S-S-$, $-O-S-$, $-NR'-$, $=N=N-$, $-N=N-$, $-N=N-NR'-$, $-PH-$, $-P(O)2-$, $-O-P(O)2-$, $-S(O)-$, $-S(O)2-$, $-SnH2-$, en los que R' es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, ariilo o ariilo sustituido.

“Heteroarilo” se refiere a un grupo heteroaromático monovalente obtenido mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno de un único átomo de un sistema de anillo heteroaromático precursor. Los grupos heteroarilo típicos incluyen grupos obtenidos de acridina, arsindol, carbazol, β-carbolina, cromano, cromeno, cinnolina, furano, imidazol, indazol, indol, indolina, indolizina, isobenzofurano, isocromeno, isoindol, isoindolina, isoquinolina, isotiazol, isoxazol, naftiridina, oxadiazol, oxazol, perimidina, fenantridina, fenantrolina, fenazina, ftalazina, pteridina, purina, pirano, pirazina, pirazol, piridazina, piridina, pirimidina, pirrol, pirrolizina, quinazolina, quinolina, quinolizina, quinoxalina, tetrazol, tiadiazol, tiazol, tiofeno, triazol y xanteno. En ciertas realizaciones, el grupo heteroarilo es un heteroarilo de entre 5 y 20 miembros y, en otras realizaciones es un heteroarilo de entre 5 y 10 miembros. En ciertas realizaciones, los grupos heteroarilo son los obtenidos a partir de tiofeno, pirrol, benzotiofeno, benzofurano, indol, piridina, quinolina, imidazol, oxazol y pirazina.

“Heteroariloxicarbonilo” se refiere a un radical $-C(O)-OR$ en el que R es heteroarilo, tal como se define en el presente documento.

“Heteroarilalquilo” se refiere a un grupo alquilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno unido a un átomo de carbono, típicamente un átomo de carbono terminal o sp^3 , se sustituye con un grupo heteroarilo. En ciertas realizaciones, el grupo heteroarilalquilo es un heteroarilalquilo de entre 6 y 30 miembros, por ejemplo, el resto alquilo del heteroarilalquilo es de entre 1 y 10 miembros y el resto heteroarilo es un heteroarilo de 5 a 20 miembros.

“Farmacéuticamente aceptable” se refiere a aprobado o aprobable por una agencia reguladora del Gobierno Federal o de un Estado o enumerada en la Farmacopea de los Estados Unidos u otra farmacopea generalmente reconocida para su uso en animales, y más particularmente en humanos.

“Sal farmacéuticamente aceptable” se refiere a una sal de un compuesto que es farmacéuticamente aceptable y que posee la actividad farmacológica deseada del compuesto precursor. Tales sales incluyen: (1) sales de adición de ácido, formadas con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, o formadas con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)-benzoico, ácido cinnámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etano-disulfónico, ácido 2-hidroxi-etanosulfónico, ácido benzenosulfónico, ácido 4-clorobenzenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido canforsulfónico, ácido 4-metilbicyclo[2.2.2]-oct-2-eno-1-carboxílico, ácido glucoheptónico, ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido terc-butilacético, ácido lauril-sulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucónico, o (2) sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto precursor o bien se sustituye por un ión metálico, por ejemplo, un ión de metal alcalino, un ión alcalinotérreo, o un ión aluminio; o se coordina con una base orgánica tal como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, N-metilglucamina, diciclohexilamina,

“Vehículo farmacéuticamente aceptable” se refiere a un diluyente, adyuvante, excipiente o portador con el que se administra un compuesto.

“Liberación prolongada” se refiere a formas farmacéuticas que proporcionan la liberación retardada, ralentizada durante un periodo de tiempo, continua, discontinua o sostenida, de un compuesto o composición.

“Paciente” incluye mamíferos y humanos. Los términos “humano” y “paciente” se usan de forma intercambiable en el presente documento.

“Derivado” se refiere a un derivado de una molécula de fármaco que requiere una o más transformaciones, por ejemplo, el metabolismo del derivado dentro del cuerpo del paciente que da lugar a que se forme el fármaco activo. Los derivados pueden ser (aunque no necesariamente) farmacológicamente inactivos hasta que se convierten en el fármaco precursor.

“Prorresto” se refiere a un grupo que está unido covalentemente a una molécula activa que es potencialmente escindible *in vivo* por medios enzimáticos o no enzimáticos. Un prorresto puede ser, por ejemplo, un grupo protector que se usa para enmascarar un grupo funcional, un grupo que actúa como un sustrato para uno o más mecanismos de transporte activo o pasivo, o un grupo que actúa para impartir o potenciar una cierta propiedad a la molécula, tal como, por ejemplo, la solubilidad.

“Grupo protector” se refiere a un agrupamiento de átomos que, cuando se unen a un grupo reactivo en una molécula, enmascara, reduce o evita esa reactividad. Pueden encontrarse ejemplos de grupos protectores en Green y col., “Protective Groups in Organic Chemistry”, (Wiley, 2ª ed. 1991) y Harrison y col., “Compendium of Synthetic Organic Methods”, Vols. 1–8 (John Wiley and Sons, 1971–1996). Grupos protectores de amino representativos incluyen formilo, acetilo, trifluoroacetilo, bencilo, benciloxicarbonil (“CBZ”), terc-butoxicarbonil (“Boc”), trimetilsilil (“TMS”), 2-trimetilsilil-etanosulfonil (“SES”), grupos tritilo y tritilo sustituido, alitoxicarbonilo, 9-fluorenilmetiloxicarbonil (“FMOC”), nitro-veratriloxicarbonil (“NVOC”). Grupos protectores de hidroxilo representativos incluyen aquellos en los que el grupo hidroxilo está o bien acilado o bien alquilado, tal como bencilo, y tritil éteres, así como alquil éteres, tetrahidropiranil éteres, trialkilsilil éteres, y alil éteres.

5 “Tratar” o “tratamiento” de cualquier enfermedad o trastorno se refiere a detener o mejorar una enfermedad o trastorno, reducir el riesgo de adquirir una enfermedad o trastorno, reducir el desarrollo de una enfermedad o trastorno o al menos uno de los síntomas clínicos de la enfermedad o trastorno, o reducir el riesgo de desarrollar una enfermedad o trastorno o al menos uno de los síntomas clínicos de una enfermedad o trastorno. “Tratar” o
10 “tratamiento” también se refiere a inhibir la enfermedad o trastorno, ya sea físicamente, (por ejemplo, estabilización de un síntoma discernible), fisiológicamente, (por ejemplo, estabilización de un parámetro físico), o ambas, e inhibir al menos un parámetro físico que puede no ser discernible para el paciente. Además, “tratar” o “tratamiento” se refiere al retardo del inicio de la enfermedad o trastorno o al menos síntomas de los mismos en un paciente que puede estar expuesto o predispuesto a una enfermedad o trastorno, incluso si ese paciente aún no experimenta o muestra síntomas de la enfermedad o trastorno.

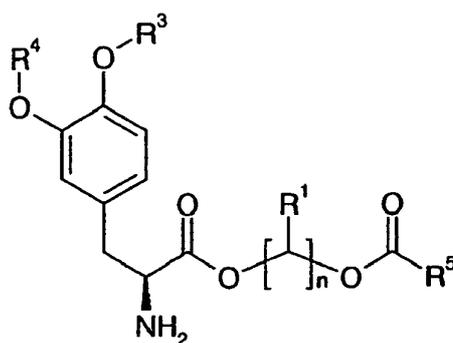
“Cantidad terapéuticamente eficaz” se refiere a la cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un paciente para tratar una enfermedad o trastorno, es suficiente para afectar a tal tratamiento para la enfermedad o trastorno. La “cantidad terapéuticamente eficaz” variará dependiendo del compuesto, la enfermedad o trastorno y su gravedad y la edad y peso del paciente que ha de tratarse.

15 “Escindir” se refiere a la ruptura de enlaces químicos y no se limita a reacciones o mecanismos químicos o enzimáticos, a menos que se indique claramente por el contexto.

A continuación, se hará referencia en detalle a ciertas realizaciones.

Compuestos

Los compuestos incluyen derivados de levodopa de fórmula (II):



20 Un estereoisómero de los mismos, un enantiómero de los mismos, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, un hidrato de los mismos, o un solvato de cualquiera de los anteriores, en la que n es un número entero de 2 a 4, cada R¹ está seleccionado independientemente de hidrógeno, un alquilo C₁₋₃ de cadena lineal y un alquilo C₁₋₃ ramificado;

25 R³ y R⁴ están seleccionados independientemente entre hidrógeno, -C(O)OR⁷, -C(O)R⁷, y -(CR⁸R⁹)OC(O)R¹⁰;

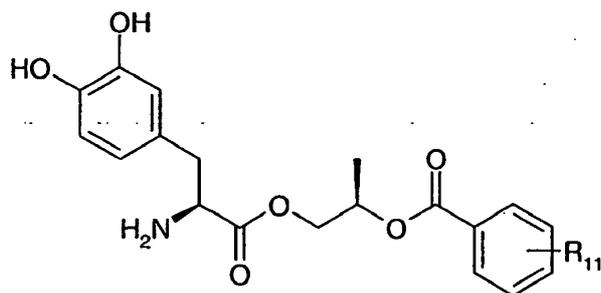
R⁵ está seleccionado de fenilo y fenilo sustituido, en el que uno o más de los sustituyentes está seleccionado de halo, -CN, -NO₂, -OH, alquilo C₁₋₆ y alcoxilo C₁₋₆;

30 R⁷ está seleccionado de metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y bencilo, en el que el anillo arilo del grupo bencilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, -CN, -NO₂, -OH, alquilo C₁₋₆ y alcoxilo C₁₋₆;

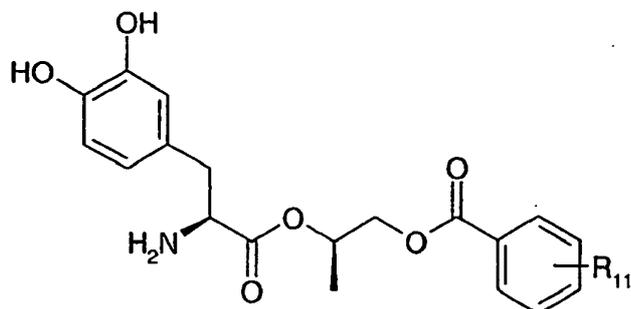
R⁸ y R⁹ están seleccionados independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₁₆, arilo C₅₋₈, y arilalquilo C₆₋₁₀; y

35 R¹⁰ está seleccionado de hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, arilo C₅₋₈ y alcoxilo C₁₋₁₅.

En ciertas realizaciones de un compuesto de fórmula (II), cada R³ y R⁴ es hidrógeno. Ciertas realizaciones de un compuesto de fórmula (II) tienen las siguientes estructuras:



o



5 en las que R¹¹ está seleccionado de hidrógeno, halo, -CN, -NO₂, -OH, alquilo C₁₋₆ y alcoxilo C₁₋₆.

En ciertas realizaciones de un compuesto de fórmula (II) el compuesto está seleccionado de:

- (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)-propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo;
- (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)-propanoato de (2R)-2-(4-metoxifenilcarboniloxi)propilo;
- (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)-propanoato de (2R)-2-(4-hidroxifenilcarboniloxi)propilo;
- 10 (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)-propanoato de (2R)-2-(2-hidroxifenilcarboniloxi)propilo;
- (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)-propanoato de 3-(4-hidroxifenilcarboniloxi)propilo;
- (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)-propanoato de 3-(4-metoxifenilcarboniloxi)propilo;
- (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)-propanoato de (1R,2R)-1-metil-2-(4-fluorofenilcarboniloxi)propilo;
- (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)-propanoato de (1S,2S)-1-metil-2-fenilcarboniloxipropilo;
- 15 (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)-propanoato de (1R)-1-metil-2-(4-fluorofenilcarboniloxi)-etilo;
- (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)-propanoato de (1S)-1-metil-2-fenilcarboniloxietilo;
- (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)-propanoato de (2S)-2-(4-fluorofenilcarboniloxi)propilo;
- (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)-propanoato de (2R)-2-(4-fluorofenilcarboniloxi)propilo;
- 20 (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)-propanoato de (2S)-2-fenilcarboniloxipropilo;
- (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)-propanoato de 2-fenilcarboniloxietilo;
- (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)-propanoato de (1R)-1-metil-2-fenilcarboniloxietilo; y

sales farmacéuticamente aceptables de las mismas.

En ciertas realizaciones de un compuesto de fórmula (II) el compuesto está seleccionado de:

- 25 (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)-propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo;
- (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)-propanoato de (2S)-2-fenilcarboniloxipropilo; y

una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores.

En ciertas realizaciones de un compuesto de fórmula (II), el compuesto está seleccionado de:

- (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)-propanoato de (1R)-1-metil-2-fenilcarboniloxietilo;
- (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)-propanoato de (1S)-1-metil-2-fenilcarboniloxietilo; y

30 una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores.

En ciertas realizaciones de un compuesto de fórmula (II), la sal farmacéuticamente aceptable es la sal de clorhidrato.

Síntesis de ciertos compuestos

Pueden prepararse realizaciones de derivados de levodopa mediante procedimientos bien conocidos en la técnica.

En ciertas realizaciones, los compuestos pueden prepararse a partir de unos materiales de partida fácilmente disponibles, usando los siguientes métodos y procedimientos generales. Se apreciará que, cuando se dan unas condiciones de proceso típicas o preferidas (es decir, temperaturas de reacción, tiempos, relaciones molares de reactivos, disolventes, presiones), también pueden usarse otras condiciones de proceso, a menos que se indique de otro modo. Las condiciones de reacción óptimas pueden variar con los reactivos o solvente particulares usados, pero tales condiciones pueden determinarse por un experto en la técnica mediante procedimientos de optimización rutinarios.

Además, como será evidente para los expertos en la técnica, pueden usarse grupos protectores convencionales para evitar que ciertos grupos funcionales experimenten unas reacciones no deseadas. Grupos protectores adecuados para varios grupos funcionales, así como condiciones adecuadas para proteger y desproteger grupos funcionales particulares, son bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, numerosos grupos protectores se describen en T. W. Greene y G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, y en referencias citadas en ese documento.

Además, en ciertas realizaciones, los derivados de levodopa pueden contener uno o más centros quirales. Por consiguiente, tales compuestos pueden prepararse o aislarse como estereoisómeros puros, es decir, como diastereómeros o enantiómeros individuales, o como mezclas enriquecidas con estereoisómeros. La totalidad de tales estereoisómeros (y mezclas enriquecidas) se incluye dentro del alcance de las realizaciones, a menos que se indique de otro modo. Pueden prepararse estereoisómeros puros (o mezclas enriquecidas) usando, por ejemplo, materiales de partida ópticamente activos o reactivos estereoselectivos bien conocidos en la técnica. Como alternativa, pueden separarse mezclas racémicas de tales compuestos usando, por ejemplo, cromatografía de columna quiral, agentes de resolución quiral y similares.

En ciertas realizaciones, los derivados de levodopa pueden prepararse mediante procedimientos bien conocidos en la técnica (véase Greene y col., *Protective Groups in Organic Synthesis*, tercera edición, John Wiley & Sons, 1999, y en referencias citadas en ese documento; Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, John Wiley & Sons, segunda edición, 1999; March, *Advanced Organic Chemistry*, John Wiley & Sons, cuarta edición, 1992; Smith, *Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, 1994; patente de los Estados Unidos con n.º 4.966.915; patente de los Estados Unidos con n.º 5.462.933.

Alguno de los procedimientos preparativos pueden encontrarse en Gallop y col., publicación de patente de los Estados Unidos US 2002/0099041 y Gallop y col., publicación internacional WO 02/28882.

Usos terapéuticos de ciertos compuestos

De acuerdo con ciertas realizaciones, los derivados de levodopa son precursores de la dopamina. Por lo tanto, los derivados de levodopa de fórmula (II) pueden administrarse a un paciente, tal como un ser humano, para tratar la enfermedad de Parkinson. En algunos procedimientos de tratamiento, al menos un derivado de levodopa de fórmula (II) puede administrarse conjuntamente con otro agente o fármaco terapéutico, tal como un inhibidor de la descarboxilasa, o un derivado del mismo, que puede actuar como un protector para inhibir o evitar la descarboxilación prematura del derivado de levodopa y/o el metabolito de levodopa.

Los derivados de levodopa pueden administrarse a partir de la misma forma farmacéutica que el inhibidor de la descarboxilasa, o a partir de una forma farmacéutica diferente. Los derivados de levodopa pueden administrarse al mismo tiempo que, antes de o después de, la administración de un inhibidor de la descarboxilasa. Los derivados de levodopa, junto con un inhibidor de la descarboxilasa o derivado de inhibidor de la descarboxilasa, pueden administrarse a un paciente, tal como un ser humano, para tratar la enfermedad de Parkinson.

Ciertas realizaciones de compuestos y composiciones que comprenden al menos un derivado de levodopa junto con al menos un inhibidor de la descarboxilasa o al menos un derivado de inhibidor de la descarboxilasa, pueden usarse ventajosamente en medicina humana. Tal como se da a conocer en el presente documento, ciertos compuestos y composiciones son útiles para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. Cuando se usan para tratar la enfermedad de Parkinson, los derivados de levodopa pueden administrarse o aplicarse junto con un inhibidor de la descarboxilasa, tal como carbidopa y/o un derivado de carbidopa o benserazida y/o un derivado de benserazida. Además, la efectividad terapéutica de las combinaciones anteriores puede potenciarse adicionalmente mediante la administración conjunta de otro agente farmacéuticamente activo tal como un inhibidor de la catecol oxígeno metil transferasa (COMT). Además, los derivados de levodopa pueden administrarse a un paciente, tal como un ser humano, junto con (i) un inhibidor de la descarboxilasa tal como carbidopa, benserazida o un derivado de las mismas, y (ii) un agente farmacéuticamente activo tal como a inhibidor de la catecol oxígeno metil transferasa (COMT) o un derivado del mismo, para tratar la enfermedad de Parkinson.

Los derivados de levodopa que se dan a conocer en el presente documento están particularmente adaptados para su administración oral, a pesar de que éstos pueden administrarse también mediante cualquier otra vía conveniente, tal como, por ejemplo, inyección, infusión, inhalación, transdérmica, absorción a través de membranas epiteliales o

mucosas (por ejemplo, mucosa oral, rectal y/o intestinal).

En ciertas realizaciones, los compuestos y/o composiciones proporcionan levodopa y derivados de levodopa tras su administración *in vivo* a un paciente. Se cree actualmente que el prorrosto o los prorrosts de los derivados de levodopa se escinden química y/o enzimáticamente. Una o más enzimas, tal como colesterasas, presentes en el estómago, luz intestinal, tejido intestinal, sangre, hígado, cerebro o cualquier otro tejido adecuado de un mamífero pueden escindir enzimáticamente el prorrosto o los prorrosts de los compuestos y/o composiciones. El mecanismo de escisión no es importante para el tratamiento.

El prorrosto o los prorrosts de ciertas realizaciones de los compuestos y/o composiciones pueden diseñarse para escindirse después de la absorción por el tracto gastrointestinal, por ejemplo en el tejido intestinal, sangre, hígado u otro tejido adecuado de un mamífero. En esta situación, los derivados de levodopa pueden absorberse en la circulación sistémica a partir de los intestinos delgado y grueso mediante o bien transporte activo, o bien difusión pasiva o mediante ambos procesos activo y pasivo. Ciertos derivados de levodopa se transportan de forma activa a través del endotelio intestinal mediante transportadores de cationes orgánicos expresados a través de la totalidad del tracto gastrointestinal, incluyendo el intestino delgado y el colon. Ciertos compuestos y/o composiciones de derivados de levodopa pueden administrarse como sistemas de liberación sostenida. Ciertos compuestos pueden administrarse mediante una administración de liberación sostenida oral. Algunos compuestos pueden administrarse dos veces al día, algunos una vez al día, y algunos a unos intervalos mayores que una vez al día.

Ciertos derivados de levodopa pueden ser útiles en el tratamiento del parkinsonismo mediante la administración de uno o más de los derivados de levodopa junto con un inhibidor de la descarboxilasa, tal como carbidopa o un derivado de carbidopa, en ciertas realizaciones por vía oral, a un sujeto mamífero que necesita el tratamiento. En un sujeto humano con un peso de 70 kg, puede administrarse un derivado de levodopa con una dosis que tiene un peso equivalente de levodopa que oscila entre 10 mg y 10 g al día, y en ciertos tratamientos un peso equivalente de levodopa que oscila entre 100 mg y 3 g al día. La dosis puede ajustarse por un experto en la técnica en base a varios factores, por ejemplo el peso corporal y/o estado del sujeto tratado, la dosis del inhibidor de la descarboxilasa o un derivado de un inhibidor de la descarboxilasa que está administrándose, la gravedad de la enfermedad de Parkinson, y la incidencia de los efectos secundarios, la manera de administración y el criterio del médico que prescribe. Los intervalos de dosificación pueden determinarse por métodos conocidos por los expertos en la materia.

Los derivados de levodopa pueden ensayarse *in vitro* e *in vivo*, para la actividad terapéutica o profiláctica deseada antes de su uso en humanos. Por ejemplo, pueden usarse ensayos *in vitro* para determinar si la administración de un derivado específico de levodopa es un sustrato de una proteína transportadora, incluyendo transportadores de cationes orgánicos tales como OCTN1 y OCTN2. Los ejemplos de ciertos procedimientos de ensayo aplicables a analizar la capacidad de un derivado específico de levodopa para actuar como un sustrato para una proteína transportadora se dan a conocer en Zerangue y col., publicación de solicitud de los Estados Unidos 2003/0158254. También pueden usarse ensayos *in vitro* para determinar si la administración de un derivado específico de levodopa es terapéuticamente efectiva. Puede demostrarse también que los derivados de levodopa son efectivos y seguros usando sistemas de modelo animal.

Una dosis terapéuticamente efectiva de un derivado de levodopa puede proporcionar un beneficio terapéutico sin causar una toxicidad sustancial. La toxicidad de los derivados de levodopa puede determinarse usando procedimientos farmacéuticos convencionales, y puede determinarse por el experto. La relación de dosis entre un efecto tóxico y terapéutico es el índice terapéutico. Ciertos derivados de levodopa pueden exhibir unos índices terapéuticos particularmente elevados en el tratamiento de enfermedades y trastornos tales como la enfermedad de Parkinson. La dosificación de un derivado de levodopa puede encontrarse dentro de un intervalo de concentraciones en circulación que incluyen una cantidad terapéuticamente eficaz de derivado de levodopa con poca o ninguna toxicidad.

Además del uso del derivado de levodopa y de composiciones que comprenden derivados de levodopa de la presente divulgación para tratar la enfermedad de Parkinson, ciertos profármacos y composiciones de la presente divulgación pueden ser también útiles para tratar otras enfermedades relacionadas con la dopamina. Las enfermedades relacionadas con la dopamina pueden estar caracterizadas por una actividad dopaminérgica funcional insuficiente o excesiva en el sistema nervioso central. Los ejemplos de otras enfermedades relacionadas con la dopamina incluyen trastornos afectivos tales como depresión y trastorno de déficit de atención, trastornos psicóticos tales como esquizofrenia y psicosis maniaco-depresiva, trastornos de deterioro cognitivo, trastornos del movimiento tales como síndrome de las piernas inquietas, síndrome de movimientos periódicos de las piernas, discinesia tardía, hipertensión, enfermedad de Huntington y síndrome de Tourette, trastornos de adicción, insuficiencia cardíaca congestiva y somnolencia diurna excesiva. Para el tratamiento de estas enfermedades, puede administrarse un derivado de levodopa conjuntamente con un agente activo adicional. Las dosis terapéuticamente efectivas para tratar enfermedades relacionadas con la dopamina pueden determinarse mediante los procedimientos que se dan a conocer en el presente documento para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson y mediante procedimientos conocidos en la técnica.

Formulaciones de ciertos compuestos

Los derivados de levodopa pueden incorporarse en composiciones farmacéuticas que han de administrarse por vía oral. La administración oral de tales composiciones farmacéuticas puede dar como resultado la captación de los derivados de levodopa a través de la totalidad del intestino y la entrada en la circulación sistémica. Tales composiciones pueden prepararse de una forma bien conocida en la técnica farmacéutica, y comprenden al menos un derivado de levodopa. Las presentes composiciones pueden incluir una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un derivado de levodopa en algunas realizaciones, en forma purificada, junto con un inhibidor de la descarboxilasa tal como carbidopa, benserazida o un derivado de las mismas, y una cantidad adecuada de un vehículo farmacéuticamente aceptable, con el fin de proporcionar una forma adecuada para la administración a un paciente.

Ciertas realizaciones también incluyen composiciones que comprenden, como el ingrediente activo, al menos uno de los derivados de levodopa de fórmula (II) de acuerdo con la reivindicación 1 en asociación con excipientes, vehículos, diluyentes y/o adyuvantes farmacéuticamente aceptables. Al formar las composiciones, el ingrediente activo puede mezclarse con un excipiente, diluirse mediante un diluyente o encerrarse dentro de un portador, que puede encontrarse en forma de una cápsula, bolsita, papel u otro recipiente. Cuando el excipiente sirve como un diluyente, éste puede ser un material sólido, semisólido, o líquido, que actúa como un vehículo, portador o medio para el ingrediente activo. Por lo tanto, las composiciones pueden encontrarse en forma de comprimidos, píldoras, polvos, pastillas para chupar, bolsitas, obleas, elixires, suspensiones, emulsiones, disoluciones y jarabes que contienen, por ejemplo, hasta un 90 % en peso del compuesto activo usando, por ejemplo, cápsulas de gelatina blandas y duras.

Al preparar una composición, puede ser útil moler el compuesto activo para proporcionar un tamaño de partícula adecuado antes de su combinación con otros ingredientes. Por ejemplo, si el compuesto activo es sustancialmente insoluble, el compuesto activo puede molerse hasta un tamaño de partícula de menos de tamiz 200 de malla. Si el compuesto activo es sustancialmente soluble en agua, el tamaño de partícula del compuesto activo puede ajustarse mediante molido, para proporcionar una distribución sustancialmente uniforme en la formulación, por ejemplo de aproximadamente tamiz 40 de malla.

Algunos ejemplos de excipientes adecuados incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma arábiga, fosfato de calcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua, jarabe y metilcelulosa. Las composiciones pueden incluir adicionalmente agentes lubricantes tales como talco, estearato de magnesio y aceite mineral, agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, agentes conservantes tales como metil- y propilhidroxi-benzoatos, agentes edulcorantes, agentes de ajuste de pH y de tamponamiento, agentes de ajuste de toxicidad y agentes aromatizantes. Las composiciones pueden formularse con el fin de proporcionar una liberación rápida, sostenida o retardada del ingrediente activo después de la administración al paciente mediante el empleo de procedimientos conocidos en la técnica.

Una composición puede formularse de una forma farmacéutica unitaria, comprendiendo cada dosificación un peso equivalente de levodopa que oscila entre 10 mg y 10 g. "Forma farmacéutica unitaria" se refiere a una unidad discreta físicamente adecuada como una dosificación unitaria para humanos y otros mamíferos, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un excipiente farmacéutico, diluyente, portador y/o adyuvante adecuado.

Un derivado de levodopa puede administrarse en una cantidad terapéuticamente eficaz. Se entenderá, no obstante, que la cantidad del compuesto administrado realmente se determinará por un médico, a la vista de las circunstancias pertinentes, incluyendo el estado que ha de tratarse, la vía elegida de administración, el compuesto real administrado, la edad, peso y la respuesta del paciente individual, la gravedad de los síntomas del paciente.

Para preparar composiciones sólidas tales como comprimidos, el ingrediente activo principal puede mezclarse con un excipiente, diluyente, portador y/o adyuvante farmacéutico para formar una composición de formulación previa sólida que contiene una mezcla homogénea que contiene el derivado de levodopa. Cuando se hace referencia a estas composiciones de formulación previa como homogéneas, se pretende indicar que el derivado se dispersa de manera uniforme a través de la totalidad de la composición, de tal modo que la composición puede subdividirse fácilmente en unas formas farmacéuticas unitarias igualmente efectivas tales como comprimidos, píldoras y cápsulas. Esta formulación previa sólida puede subdividirse entonces en formas farmacéuticas unitarias del tipo que se describe en el presente documento, que comprenden, por ejemplo, un peso equivalente de levodopa que oscila entre 10 mg y 10 g.

Los comprimidos o píldoras que comprenden un derivado de levodopa pueden recubrirse o combinarse de otro modo para proporcionar una forma farmacéutica que proporcione la ventaja de la liberación sostenida. Por ejemplo, un comprimido o píldora puede comprender un componente de dosificación interna y uno de dosificación externa, encontrándose este último en forma de una envuelta sobre y/o que encierra el primero. Los dos componentes pueden estar separados por una capa entérica. La capa entérica puede servir para resistir la disgregación en el estómago y permitir que el componente interno pase intacto en el duodeno, o para retardar la liberación. Una variedad de materiales pueden usarse para tales recubrimientos o capas entéricas. Por ejemplo, tales materiales

incluyen una serie de ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con tales materiales como goma laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

5 Las formas líquidas en las que las composiciones que comprenden derivados de levodopa pueden incorporarse para la administración por vía oral o por inyección incluyen disoluciones acuosas, jarabes adecuadamente aromatizados, suspensiones acuosas u oleosas y emulsiones aromatizadas con aceites comestibles, tales como al aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco o aceite de cacahuete, así como elixires y vehículos farmacéuticos similares.

Formas farmacéuticas orales de liberación sostenida

10 Ciertos derivados de levodopa pueden ponerse en práctica con una serie de formas farmacéuticas diferentes, que pueden estar adaptadas para proporcionar una liberación sostenida del derivado de levodopa tras la administración oral.

15 En ciertas realizaciones, la forma farmacéutica puede comprender unas perlas que, tras su disolución o difusión, liberan el derivado a lo largo de un periodo prolongado de horas, en algunas realizaciones, durante un periodo de al menos 4 horas, en algunas realizaciones, durante un periodo de al menos 8 horas, durante un periodo de al menos 12 horas, durante un periodo de al menos 24 horas y, en otras realizaciones, durante un periodo de más de 24 horas. Las perlas de liberación de derivado pueden tener una composición central o núcleo que comprende un derivado y vehículos farmacéuticamente aceptables, incluyendo un lubricante, antioxidante y tampón opcional. Unas perlas de liberación programada adecuadas se dan a conocer en Lu, *Int. J. Pharm.*, 1994, 112, 117–124; *Pharmaceutical Sciences by Remington*, 14ª ed, págs. 1626–1628 (1970); Fincher, *J. Pharm. Sci.*, 1968, 57; 1825–1835; y patente de los Estados Unidos con n.º 4.083.949). Unos comprimidos adecuados se dan a conocer en *Pharmaceutical Sciences by Remington*, 17ª Ed, cap. 90, págs. 1603–1625 (1985).

20 En ciertas realizaciones, puede usarse una bomba de liberación sostenida oral (véase Langer, 1990, *Science*, 249: 1527–1533; Sefton, 1987, *CRC Crit. Ref. Biomed. Eng.*, 14:201; Saudek y col., 1989, *N. Engl. J. Med.*, 321:574).

25 En ciertas realizaciones, pueden usarse materiales poliméricos para una administración de liberación sostenida oral tal como se describe, por ejemplo, en “*Medical Applications of Controlled Release*”, Langer y Wise (eds.), CRC Press, Boca Raton, Florida (1974); “*Controlled Drug Bioavailability*”, *Drug Product Design and Performance*, Smolen and Ball (eds.), Wiley, Nueva York (1984); Ranger y Peppas, 1983, *J. Macromol. Sci– Rev. Macromol Chem.*, 23:61; Levy y col., 1985, *Science*, 228: 190; During y col., 1989, *Ann. Neurol.*, 25:351; y Howard y col., 1989, *J. Neurosurg.*, 71:105.

30 En ciertas realizaciones, pueden usarse unas preparaciones de recubrimiento entérico para la administración de liberación sostenida oral. En ciertas realizaciones, los materiales de recubrimiento incluyen polímeros con una solubilidad que depende del pH (es decir, liberación controlada por pH), polímeros con una tasa de hinchamiento, disolución o erosión lenta o que depende del pH (es decir, liberación controlada por el tiempo), polímeros que pueden degradarse por enzimas (es decir, liberación controlada por enzimas) y polímeros que forman capas firmes que pueden destruirse por un aumento de la presión (es decir, liberación controlada por presión).

35 En ciertas realizaciones, pueden usarse ceras de liberación de derivado o matrices lípidas de liberación de fármaco para la administración de liberación sostenida oral.

40 En ciertas realizaciones, un sistema de liberación controlada puede colocarse cerca del objetivo del derivado de levodopa, requiriendo de este modo sólo una fracción de la dosis sistémica (véase Goodson, en “*Medical Applications of Controlled Release*”, mencionado anteriormente, vol. 2, págs. 115–138 (1984)). Pueden usarse también otros sistemas de liberación controlada que se analizan en Langer, 1990, *Science*, 249:1527–1533.

45 En ciertas realizaciones, una forma farmacéutica puede comprender un derivado de levodopa recubierto de un sustrato de polímero. El polímero puede ser un polímero erosionable o uno no erosionable. Se describen polímeros biodegradables representativos, por ejemplo, en Rosoff, *Controlled Release of Drugs*, cap. 2, págs. 53–95 (1989); y patentes de los Estados Unidos con n.ºs 3.811.444; 3.962.414; 4.066.747; 4.070.347; 4.079.038; y 4.093.709.

50 En ciertas realizaciones, una forma farmacéutica puede comprender un derivado de levodopa cargado en un polímero que libera el derivado por difusión a través de un polímero, o por flujo a través de poros o por ruptura de una matriz de polímero, tal como se describe, por ejemplo, en Coleman y col., *Polymers*, 1990, 31, 1187–1231; Roerdink y col., *Drug Carrier Systems*, 1989, 9, 57–100; Leong y col., *Adv. Drug Delivery Rev.*, 1987, 1, 199–233; Roff y col., *Handbook of Common Polymers*, 1971, CRC Press; y patente de los Estados Unidos con n.º 3.992.518.

En ciertas realizaciones, pueden usarse sistemas de administración osmótica para la administración de liberación sostenida oral (véase Verma y col., *Drug Dev. Ind Pharm.*, 2000, 26:695–708).

55 Independientemente de la forma específica de forma farmacéutica oral de liberación sostenida usada, un derivado de levodopa puede liberarse de la forma farmacéutica, por ejemplo, una forma farmacéutica administrada por vía oral, a lo largo de un periodo de tiempo suficiente para proporcionar unas concentraciones terapéuticas de levodopa

prolongadas en la sangre de un paciente que posibilitan la administración de la forma farmacéutica sólo una o dos veces al día. El derivado de levodopa puede mantener una concentración de levodopa en sangre terapéutica o profiláctica o un derivado de levodopa en la circulación sistémica de un paciente tras la administración oral de un derivado de levodopa durante un periodo de al menos 4 horas, preferiblemente durante un periodo de al menos 8 horas, y más preferiblemente durante un periodo de al menos 12 horas.

Las composiciones pueden administrarse para tratamientos profilácticos y/o terapéuticos. Una cantidad terapéutica es una cantidad suficiente para remediar un estado patológico o sus síntomas o para evitar, impedir, retardar o invertir de otro modo la progresión de la enfermedad o cualquiera de los otros síntomas indeseables de cualquier manera posible. En las aplicaciones profilácticas, las composiciones se administran a un paciente susceptible a, o en riesgo de otro modo, de una enfermedad o infección particular. Por lo tanto, una cantidad profilácticamente efectiva es una cantidad suficiente para evitar, impedir o retardar un estado patológico o sus síntomas. La cantidad precisa de al menos un compuesto contenido en una composición puede depender del estado de salud y el peso de un paciente.

Una dosificación adecuada de la composición farmacéutica puede determinarse de acuerdo con uno cualquiera de varios protocolos bien establecidos. Por ejemplo, estudios animales, tales como estudios usando ratones o ratas, pueden usarse para determinar una dosis adecuada de un compuesto farmacéutico. Los resultados de los estudios animales pueden extrapolarse para determinar las dosis para su uso en otras especies, tal como, por ejemplo, humanos.

Ciertas formas farmacéuticas pueden administrarse dos veces al día, algunos una vez al día, y algunos en intervalos mayores.

Ciertas realizaciones pueden definirse adicionalmente con referencia a los siguientes ejemplos, que describen en detalle la preparación de compuestos y composiciones que comprenden al menos un derivado de levodopa y ensayos para usar compuestos y composiciones que comprenden al menos un derivado de levodopa.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos sintéticos y biológicos se ofrecen para ilustrar ciertas realizaciones. A menos que se indique de otro modo, todas las temperaturas están en grados Celsius. En los ejemplos a continuación, las siguientes abreviaturas tienen los siguientes significados. Si no se define una abreviatura, ésta tiene su significado generalmente aceptado.

Boc = terc-butiloxicarbonilo
 DCC = dicitclohexilcarbodiimida
 DCM = diclorometano
 DMAP = 4-N,N-dimetilaminopiridina
 EDTA = ácido etilendiaminatetraacético
 g = gramo
 h = hora
 HPLC = cromatografía de líquidos de alta presión
 L = litro
 CL/EM = cromatografía de líquidos/ espectroscopía de masas
 M = molar
 mg = miligramo
 min = minuto
 ml = mililitro
 mmol = milimoles
 Pd-C = paladio sobre carbono activado
 THF = tetrahidrofurano
 µg = microgramo
 µl = microlitro
 µM = micromolar

Ejemplo 1

Clorhidrato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)-propanoato de 2-fenilcarboniloxietilo

Etapa A: benzoato de bromoetilo

A una disolución de ácido benzoico (2,44 g, 20 mmol) y 2-bromoetan-1-ol (1,42 ml, 20 mmol) en 40 ml de diclorometano anhidro, se añadió lentamente una disolución de 1,3-dicitclohexilcarbodiimida (4,12 g, 20 mmol) en diclorometano seguido de la adición de una cantidad catalítica de 4-(dimetilamino)piridina. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después de la filtración, el filtrado se lavó con NaHCO₃ al 5 % y salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. Después de eliminar el disolvente, la cromatografía (gel de sílice, acetato de etilo al 10 % en hexano) del residuo dio 3,7 g (82 %) del compuesto del título. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 3,62 (t, J =

6 Hz, 2H), 4,60 (t, J = 6 Hz, 2H), 7,42 (m, 2H), 7,54 (m, 2H), 8,04 (m, 2H).

Etapa B: clorhidrato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)-propanoato de 2-fenilcarboniloxietilo

Una suspensión de benzoato de bromoetilo (2,29 g, 10 mmol), N-Boc-L-DOPACOOH (3,2 g, 11 mmol) y bicarbonato de cesio (2,1 g, 11 mmol) en N,N-dimetilacetamida (50 ml) se agitó a 55 °C durante 16 h. El disolvente se evaporó al vacío. El residuo resultante se disolvió en acetato de etilo, se lavó con agua, NaHCO₃ al 5 % y salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. Después de eliminar el disolvente, la cromatografía (gel de sílice, acetato de etilo al 30 % en hexano) del residuo dio 3,8 g de un sólido de color blanco. El sólido de color blanco se trató con HCl 4M en dioxano a temperatura ambiente durante 30 min. Después de eliminar el disolvente, el sólido resultante se disolvió en 10 ml de acetonitrilo anhidro y se refrigeró. El precipitado blanco resultante se filtró, se lavó con éter y se secó al vacío para proporcionar 2,2 g (58 %) del compuesto del título. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 3,02 (dd, J = 7,2, 14,4 Hz, 1H), 3,11 (dd, J = 5,6, 14,4 Hz, 1H), 4,25 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 4,52-4,64 (m, 4H), 6,53 (dd, J = 2, 8 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 2 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,47 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,60 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 7,6 Hz, 2H). EM (ESI) m/z 346,17 (M+H)⁺ y 344,13 (M-H)⁻.

Ejemplo 2

15 Clorhidrato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)-propanoato de 2-(4-fluorofenilcarboniloxi)-etilo

Seguendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1 y sustituyendo el ácido benzoico con ácido 4-fluorobenzoico, proporcionó el compuesto del título (62 % a lo largo de 2 etapas) en forma de un sólido de color blanco. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 3,03 (dd, J = 6,8, 14,4 Hz, 1H), 3,11 (dd, J = 6, 14,4 Hz, 1H), 4,26 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 4,50-4,63 (m, 4H), 6,53 (dd, J = 2, 8 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 2 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,20 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 8,05 (dd, J = 5,2, 8,8 Hz, 2H). EM (ESI) m/z 363,92 (M+H)⁺ y 362,02 (M-H)⁻.

Ejemplo 3

Clorhidrato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)-propanoato de 3-fenilcarboniloxipropilo

Seguendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1 y sustituyendo el 2-bromoetan-1-ol con 3-bromopropan-1-ol proporcionó el compuesto del título (61 % a lo largo de 2 etapas) en forma de un sólido de color blanco. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 2,40 (m, 2H), 3,02 (dd, J = 7,2, 14,4 Hz, 1H), 3,09 (dd, J = 6,4, 14,4 Hz, 1H), 4,20 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 4,35 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 4,37 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 6,53 (dd, J = 2, 8 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 2 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,48 (t, J = 8 Hz, 2H), 7,61 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 8,01 (m, 2H). EM (ESI) m/z 360,13 (M+H)⁺ y 358,06 (M-H)⁻.

Ejemplo 4

30 Clorhidrato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)-propanoato de 3-(4-fluorofenilcarboniloxi)propilo

Seguendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1 y sustituyendo el ácido benzoico, respectivamente, con ácido 4-fluorobenzoico y el 2-bromoetan-1-ol con 3-bromopropan-1-ol, proporcionó el compuesto del título (55 % a lo largo de 2 etapas) en forma de un sólido de color blanco. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 2,12 (m, 2H), 3,03 (dd, J = 7,2, 14,4 Hz, 1H), 3,09 (dd, J = 6,4, 14,4 Hz, 1H), 4,21 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 4,35 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 4,37 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 6,54 (dd, J = 2, 8 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 2 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,21 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 8,07 (dd, J = 5,6, 8,8 Hz, 2H). EM (ESI) m/z 378,27 (M+H)⁺ y 376,24 (M-H)⁻.

Ejemplo 5

Clorhidrato de (2S')-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)-propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo

Etapa A: (2R)-1-(terc-butildimetil-1-sililoxi)propan-2-ol

Se disolvieron (R)-(-)-1,2-propanodiol (5 g, 65,7 mmol) e imidazol (4,47 g, 65,7 mmol) en diclorometano anhidro (40 ml). Una disolución de terc-butildimetilclorosilano (9,9 g, 65,7 mmol) en diclorometano se añadió a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h. Después de la filtración, el filtrado se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para proporcionar 12,5 g (100 %) del compuesto del título, que se usó en la siguiente etapa de reacción sin purificación adicional. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0 (s, 6H), 0,83 (s, 9H), 1,04 (d, J = 6,4 Hz, 3M), 2,64 (s, a, 1H), 3,26 (dd, J = 8, 9,6 Hz, 1H), 3,50 (dd, J = 3,2, 9,6 Hz, 1H), 3,74 (m, 1H).

Etapa B: benzoato de (1R)-1-metil-2-(terc-butildimetilsililoxi)-etilo

Se disolvieron ácido benzoico (2,44 g, 20 mmol) y (2R)-1-(terc-butildimetil-1-sililoxi)propan-2-ol (4,18 g, 22 mmol) en 40 ml de diclorometano anhidro. Una disolución de 1,3-diciclohexilcarbodiimida (4,94 g, 24 mmol) en diclorometano se añadió lentamente, seguido de una cantidad catalítica de 4-(dimetilamino)piridina. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después de la filtración, el filtrado se lavó con NaHCO₃ al 5 % y salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. Después de eliminar el disolvente, la cromatografía (gel de sílice, acetato de etilo al 10 % en hexano) del residuo proporcionó 5,8 g (98 %) del compuesto del título. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0

(s, 3H), 0,2 (s, 3H), 0,83 (s, 9H), 1,30 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 3,66 (dd, J = 4,8, 10,8 Hz, 1H), 3,72 (dd, J = 5,6, 10,8 Hz, 1H), 5,15 (m, 1H), 7,36 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 7,48 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 8,4 Hz, 2H).

Etapa C: benzoato de (1R)-2-hidroxi-isopropilo

5 Se disolvió benzoato de (1R)-1-metil-2-(terc-butildimetilsililoxi)-etilo (5,8 g, 19,7 mmol) en tetrahidrofurano anhidro. Se añadió lentamente trifluorhidrato de trietilamina. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 8 h, y el disolvente se evaporó a presión reducida. La cromatografía (gel de sílice, acetato de etilo al 30 % en hexano) del residuo proporcionó 3,2 g (90 %) del compuesto del título. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,37 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 2,30 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 3,78 (m, 1H), 5,23 (m, 1H), 7,42 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,54 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 7,6 Hz, 2H).

10 Etapa D: benzoato de (1R)-2-bromo-isopropilo

15 A una suspensión de dibromotrifetilfosforano (9 g, 21,3 mmol) en diclorometano anhidro, se añadió lentamente una disolución de benzoato de (1R)-2-hidroxiisopropilo (3,2 g, 17,7 mmol) en diclorometano a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C a temperatura ambiente durante 16 h, a continuación se lavó con agua, NaHCO_3 al 5 % y salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 . Después de la concentración, se añadió hexano al residuo resultante. Precipitó Ph_3PO . Después de su filtración y lavado minucioso con hexano, el filtrado se concentró. La cromatografía del residuo con gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 10 % en hexano proporcionó 3,6 g (85 %) del compuesto del título. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,47 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 3,75 (m, 2H), 5,31 (m, 1H), 7,42 (t, J = 8 Hz, 2H), 7,54 (t, J = 8 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 8 Hz, 2H).

Etapa F: clorhidrato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)-propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo

20 Una suspensión de benzoato de (1R)-2-bromoisopropilo (4,98 g, 20,6 mmol), N-Boc-L-DOPA-COOH (7,3 g, 25 mmol) y bicarbonato de cesio (4,85 g, 25 mmol) en N,N-dimetilacetamida (100 ml) se agitó a 55 °C durante 16 h. El disolvente se evaporó al vacío. Al residuo se añadió acetato de etilo y la disolución resultante se lavó con agua, NaHCO_3 al 5 % y salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 . Después de eliminar el disolvente a presión reducida, la cromatografía (gel de sílice, acetato de etilo al 30 % en hexano) del residuo dio 6,3 g (68 %) de un sólido de color blanco. El sólido de color blanco se trató con 50 ml de HCl 4M en dioxano a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró a sequedad a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en aproximadamente 20 ml de acetonitrilo anhidro y 4 ml de éter. La disolución se refrigeró, y el precipitado de color blanco resultante se filtró, se lavó con éter y se secó al vacío para proporcionar 4,7 g (87 %) del compuesto del título. RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 1,40 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 2,99 (dd, J = 7,6, 14,4 Hz, 1H), 3,10 (dd, J = 5,6, 14,4 Hz, 1H), 4,24 (dd, J = 6, 8 Hz, 1H), 4,38 (dd, J = 6,8, 11,6 : Hz, 1H), 4,52 (dd, J = 3,2, 11,6 Hz, 1H), 5,40 (m, 1H), (1H, dd, J = 2, 8 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 2 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,47 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,60 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 7,6 Hz, 2H). EM (ESI) m/z 360,15 (M+H) $^+$ y 358,09 (M-H) $^-$.

Ejemplo 6

Clorhidrato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)-propanoato de (2S)-2-fenilcarboniloxipropilo

35 Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 5 y sustituyendo el (R)-(-)-1,2-dipropanodiol con (S)-(+)-1,2-dipropanodiol, proporcionó el compuesto del título (32 % a lo largo de 5 etapas) en forma de un sólido de color blanco. RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 1,37 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 2,94 (dd, J = 7,2, 14,4 Hz, 1H), 3,05 (dd, J = 6, 14,4 Hz, 1H), 4,23 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 4,40 (dd, J = 5,2, 11,6 Hz, 1H), 4,47 (dd, J = 3,6, 11,6 Hz, 1H), 5,40 (m, 1H), 6,48 (dd, J = 2, 8 Hz, 1H), 6,64 (d, J = 2 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,47 (t, J = 8 Hz, 2H), 7,60 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 8 Hz, 2H). EM (ESI) m/z 360,33 (M+H) $^+$ y 358,31 (M-H) $^-$.

Ejemplo 7

Clorhidrato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)-propanoato de (2R)-2-(4-fluorofenilcarboniloxi)propilo

45 Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 5 y sustituyendo el ácido benzoico con ácido 4-fluorobenzoico, proporcionó el compuesto del título (23 % a lo largo de 5 etapas) en forma de un sólido de color blanco. RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 1,38 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 3,01 (dd, J = 7,2, 14,4 Hz, 1H), 3,09 (dd, J = 5,6, 14,4 Hz, 1H), 4,23 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 4,37 (dd, J = 6,4, 11,6 Hz, 1H), 4,49 (dd, J = 3,2, 11,6 Hz, 1H), 5,36 (m, 1H), 6,53 (dd, J = 2, 8 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 2 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,20 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 8,05 (dd, J = 5,6, 8,8 Hz, 2H). EM (ESI) m/z 378,11 (M+H) $^+$ y 376,06 (M-H) $^-$.

Ejemplo 8

50 Clorhidrato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)-propanoato de (2S)-2-(4-fluorofenilcarboniloxi)propilo

Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 5 y sustituyendo el ácido benzoico con ácido 4-fluorobenzoico y el (R)-(-)-1,2-propanodiol con (S)-(+)-1,2-propanodiol por separado, proporcionó el compuesto del título (43 % a lo largo de 5 etapas) en forma de un sólido de color blanco. RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 1,36 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 2,96 (dd, J = 7,2, 14,4 Hz, 1H), 3,05 (dd, J = 6, 14,4 Hz, 1H), 4,24 (dd, J = 6, 6,8 Hz, 1H), 4,38 (dd, J = 6,8, 11,6 Hz,

1H), 4,46 (dd, J = 3,2, 11,6 Hz, 1H), 5,38 (m, 1H), 6,49 (dd, J = 2, 8 Hz, 1H), 6,64 (d, J = 2 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,20 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 8,05 (dd, J = 5,6, 8,8 Hz, 2H). EM (ESI) m/z 378,48 (M+H)⁺ y 376,34 (M-H)⁻.

Ejemplo 9

Clorhidrato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)-propanoato de (1R)-1-metil-2-fenilcarboniloxietilo

5 **Etapa A: (2R)-1-(terc-butildimetil-1-sililoxi)propan-2-ol**

Se disolvió (R)-(-)-1,2-propanodiol (5 g, 65,7 mmol) e imidazol (4,47 g, 65,7 mmol) en diclorometano anhidro. Una disolución de clorodimetil-terc-butil-silano (9,9 g, 65,7 mmol) en diclorometano se añadió a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h. Después de la filtración, el filtrado se secó sobre Na₂SO₄. La concentración dio 12,5 g (100 %) de (2R)-1-(terc-butildimetil-1-sililoxi)propan-2-ol, que se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0 (s, 6H), 0,83 (s, 9H), 1,04 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 2,64 (s, a, 1H), 3,26 (dd, J = 8, 9,6 Hz, 1H), 3,50 (dd, J = 3,2, 9,6 Hz, 1H), 3,74 (m, 1H).

10 **Etapa B: (2S)-2-[(terc-butoxi)-carbonilamino]-3-[3,4-bis(fenilmetoxi)-fenil]-propanoato de (1R)-1-metil-2-(terc-butildimetilsililoxi)-etilo**

Se disolvió N-Boc-L-DOPA(OBn)-COOH (3,6 g, 7,5 mmol) en diclorometano anhidro. Se añadieron trietilamina (2,6 ml, 18,5 mmol) y cloruro de 2,4,6-triclorobenzoilo (1,4 ml, 9 mmol) y la disolución se agitó durante 30 min. Una disolución de (2R)-1-(terc-butildimetil-1-sililoxi)propan-2-ol (1,7 g, 9 mmol) en diclorometano se añadió lentamente a la mezcla de reacción, seguido de la adición de una cantidad catalítica de 4-(dimetilamino)piridina. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, a continuación se lavó con ácido cítrico al 10 %, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. La cromatografía (gel de sílice, acetato de etilo al 10 % en hexano) proporcionó 3,4 g (70 %) de (2S)-2-[(terc-butoxi)-carbonilamino]-3-[3,4-bis(fenilmetoxi)-fenil]-propanoato de (1R)-1-metil-2-(terc-butildimetilsililoxi)-etilo. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,08 (s, 6H), 0,88 (s, 9H), 1,12 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,42 (s, 9H), 2,99 (m, 2H), 3,35 (m, 1H), 3,59 (m, 1H), 3,84 (m, 1H), 4,50 (m, 1H), 4,89 (d, NH, 1H), 5,10 (s, 4H), 6,60 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,87 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,26-7,43 (m, 10H).

20 **Etapa C: (2S)-2-[(terc-butoxi)-carbonilamino]-3-[3,4-bis(fenilmetoxi)-fenil]-propanoato de (1R)-2-hidroxi-isopropilo**

Se disolvió (2S)-2-[(terc-butoxi)-carbonilamino]-3-[3,4-bis(fenilmetoxi)-fenil]-propanoato de (1R)-1-metil-2-(terc-butildimetilsililoxi)-etilo (3,4 g, 5,2 mmol) en tetrahidrofurano anhidro. Se añadió lentamente trifluorhidrato de trietilamina. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, y el disolvente se evaporó a presión reducida. La cromatografía (gel de sílice, acetato de etilo al 30 % en hexano) proporcionó 2,5 g (90 %) de (2S)-2-[(terc-butoxi)-carbonilamino]-3-[3,4-bis(fenilmetoxi)-fenil]-propanoato de (1R)-2-hidroxiisopropilo. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,09 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,41 (s, 9H), 2,78 (s, a, 1H), 2,96 (m, 2H), 3,51 (m, 1H), 3,59 (m, 1H), 4,34 (m, 1H), 4,98 (m, 1H), 5,05 (d, NH, 1H), 5,10 (s, 4H), 6,66 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,83 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,26-7,43 (m, 10H).

25 **Etapa D: (2S)-2-[(terc-butoxi)-carbonilamino]-3-[3,4-bis(fenilmetoxi)-fenil]-propanoato de (1R)-1-metil-2-fenilcarboniloxietilo**

A una disolución de ácido benzoico (0,57 g, 4,67 mmol) y (2S)-2-[(terc-butoxi)-carbonilamino]-3-[3,4-bis(fenilmetoxi)-fenil]-propanoato de (1R)-2-hidroxi-isopropilo (2,5 g, 4,67 mmol) que se disolvió en 60 ml de diclorometano anhidro se añadió lentamente una disolución de 1,3-diciclohexilcarbodiimida (1,15 g, 5,6 mmol) en diclorometano seguido de una cantidad catalítica de 4-(dimetilamino)piridina. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después de la filtración, el filtrado se lavó con NaHCO₃ al 5 % y se secó sobre Na₂SO₄. Después de eliminar el disolvente, la cromatografía (gel de sílice, acetato de etilo al 10 % en hexano) del residuo proporcionó 2,6 g (87 %) de (2S)-2-[(terc-butoxi)-carbonilamino]-3-[3,4-bis(fenilmetoxi)-fenil]-propanoato de (1R)-1-metil-2-fenilcarboniloxietilo. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,23 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,41 (s, 9H), 2,98 (m, 2H), 4,26 (m, 1H), 4,33 (m, 1H), 4,51 (m, 1H), 4,93 (d, NH, 1H), 5,10 (s, 4H), 5,24 (m, 1H), 6,65 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,81 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,25-7,45 (m, 12H), 7,54 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 7,6 Hz, 2H).

35 **Etapa E: (2S)-3-(3,4-dihidroxifenil)-2-[(terc-butoxi)-carbonilamino]-propanoato de (1R)-1-metil-2-fenilcarboniloxietilo**

A una disolución de (2S)-2-[(terc-butoxi)-carbonilamino]-3-[3,4-bis(fenilmetoxi)-fenil]-propanoato de (1R)-1-metil-2-fenilcarboniloxietilo (2,6 g, 4,85 mmol) en 40 ml de tetrahidrofurano se añadió 200 mg de Pd al 10 %-C mezclado previamente con 10 ml de metanol en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó bajo hidrógeno a temperatura ambiente durante 2 h. Después de su filtración y lavado con metanol, el filtrado se concentró y la cromatografía del residuo (gel de sílice, acetato de etilo al 30 % en hexano) proporcionó 1,87 g (100 %) de (2S)-3-(3,4-dihidroxifenil)-2-[(terc-butoxi)-carbonilamino]-propanoato de (1R)-1-metil-2-fenilcarboniloxietilo. EM (ESI) m/z 460,20 (M+H)⁺ y 458,17 (MH)⁻.

55

Etapa F: clorhidrato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)-propanoato de (1R)-1-metil-2-fenilcarboniloxietilo

Se disolvió (2S)-3-(3,4-dihidroxifenil)-2-[(terc-butoxi)-carbonilamino]-propanoato de (1R)-1-metil-2-fenilcarboniloxietilo (1,87 g, 4 mmol) en 40 ml de HCl 4M en dioxano. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El dioxano se evaporó por completo a presión reducida. El sólido de color blanco resultante se disolvió en acetonitrilo (5 ml) y se añadió éter hasta que la disolución se volvió ligeramente turbia. La disolución se refrigeró durante una noche y el producto se cristalizó. El sólido cristalino de color blanco se recogió y se secó al vacío para proporcionar 1,5 g (93 %) del compuesto del título. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 1,35 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 3,01 (dd, J = 6,8, 14,4 Hz, 1H), 3,08 (dd, J = 6,4, 14,4 Hz, 1H), 4,19 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 4,34 (dd, J = 6,12, 4 Hz, 1H), 4,49 (dd, J = 2,8, 12,4 Hz, 1H), 5,35 (m, 1H), 6,55 (dd, J = 2, 8 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 2 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,48 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 7,61 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 7,6 Hz, 2H). EM (ESI) m/z 360,16 (M+H)⁺ y 358,13 (M-H)⁻.

Como alternativa, puede prepararse (2S)-2-[(terc-butoxi)-carbonilamino]-3-[3,4-bis(fenilmetoxi)-fenil]-propanoato de (1R)-1-metil-2-fenilcarboniloxietilo (etapa D en el ejemplo 12) según sigue:

Etapa A (procedimiento de apertura de epóxido): benzoato de (2R)-2-hidroxi-propilo

Una disolución de óxido de (R)-(+)-propileno (10,5 ml, 150 mmol), ácido benzoico (12,2 g, 100 mmol) y bromuro de tetrabutilamonio (3,22 g, 10 mmol) en acetonitrilo anhidro se calentó a 50 °C en un recipiente sellado a presión durante 24 h. La mezcla de reacción se concentró a sequedad a presión reducida, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua dos veces, seguido de la adición de una disolución de NaHCO₃ saturado y salmuera. La capa orgánica se secó a través de MgSO₄ y se concentró a presión reducida para proporcionar 18,0 g (100 %) de una mezcla de benzoato de (2R)-2-hidroxi-propilo y su regioisómero benzoato de (1R)-2-hidroxi-isopropilo con una relación de 7,2:1. Una disolución de la mezcla de regioisómeros (1,8 g, 10 mmol) y 2,4,6-colidina (1,1 ml, 8 mmol) en 50 ml de diclorometano anhidro se enfrió a -78 °C antes de añadir gota a gota cloruro de acetilo (0,28 ml, 4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 3 h antes de calentarse a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó tres veces con HCl 0,5 N seguido de la adición de salmuera. La capa orgánica se secó a través de MgSO₄ y se concentró a presión reducida. La cromatografía (gel de sílice, acetato de etilo/ hexano 1:2,5) proporcionó 1,6 g (89 %) de benzoato de (2R)-2-hidroxi-propilo.

Etapa A (procedimiento de benzoilación de diol): benzoato de (2R)-2-hidroxi-propilo

Se añadió cloruro de benzoilo (10,98 ml, 94,62 mmol) gota a gota a una disolución de (R)-(-)-1,2-propanodiol (6,00 g, 78,85 mmol) y 2,4,6-colidina (7,22 ml, 54,67 mmol) en 100 ml de diclorometano anhidro a -78 °C. La reacción se agitó a -78 °C durante tres horas y a temperatura ambiente durante 1 h, antes de interrumpirse con agua (10 ml) durante 15 minutos. La mezcla interrumpida se lavó con HCl 0,5 N (4 × 50 ml) hasta que el color oscuro disminuyó, y a continuación con una disolución de NaHCO₃ saturado (4 × 50 ml) y salmuera. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. La cromatografía (gel de sílice tamiz 230-400 de malla, acetato de etilo/ hexano 1:9) del residuo proporcionó 8,9 g (63 %) de benzoato de (2R)-2-hidroxi-propilo en forma de un sólido de color blanco. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,13 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 3,93 (m, 1H), 4,10 (m, 2H), 4,95 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,51 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 7,64 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 6,8 Hz, 2H); EM (ESI) m/z 181 (M+H)⁺.

Etapa B: (2S)-2-[(terc-butoxi)-carbonilamino]-3-[3,4-bis(fenilmetoxi)-fenil]-propanoato de (1R)-1-metil-2-fenilcarboniloxietilo

A una disolución de ácido (2S)-2-[(terc-butoxi)-carbonilamino]-3-[3,4-bis(fenilmetoxi)-fenil]propanoico (15,9 g, 33,3 mmol), benzoato de (2R)-2-hidroxi-propilo (5,0 g, 27,7 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (340 mg) en 250 ml de diclorometano anhidro, se añadió lentamente clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDAC) (8,0 g, 41,6 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con HCl 0,5 N dos veces, seguido de la adición de salmuera. La capa orgánica se separó, se secó a través de una almohadilla de MgSO₄ y se concentró a presión reducida. La cromatografía (gel de sílice, acetato de etilo/ hexano 1:5 y, a continuación 1:4) del residuo seguido de cristalización en acetato de etilo/ hexano 1:5 proporcionó 8,0 g (45 %) del compuesto del título.

Ejemplo 10**Clorhidrato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)-propanoato de (1S)-1-metil-2-fenilcarboniloxietilo**

Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 9 y sustituyendo el (R)-(-)-1,2-propanodiol con (S)-(+)-1,2-propanodiol, proporcionó el compuesto del título (41 % a lo largo de 6 etapas) en forma de un sólido de color blanco. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 1,41 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 2,92 (dd, J = 8, 14,8 Hz, 1H), 3,10 (dd, J = 5,2, 14,8 Hz, 1H), 4,23 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 4,38 (dd, J = 7,2, 12,4 Hz, 1H), 4,47 (dd, J = 3,2, 12,4 Hz, 1H), 5,42 (m, 1H), 6,51 (dd, J = 2, 8 Hz, 1H), 6,65 (d, J = 2 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,47 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 7,60 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 8,02 (m, 2H). EM (ESI) m/z 360,21 (M+H)⁺ y 358,13 (M-H)⁻.

Ejemplo 11**Clorhidrato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)-propanoato de (1R)-1-metil-2-(4-fluorofenilcarboniloxi)-etilo**

5 Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 9 y sustituyendo el ácido benzoico con ácido 4-fluorobenzoico, proporcionó el compuesto del título (33 % a lo largo de 6 etapas) en forma de un sólido de color blanco. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 1,34 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 3,04 (dd, J = 6,8, 14,4 Hz, 1H), 3,08 (dd, J = 5,6, 14,4 Hz, 1H), 4,20 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 4,32 (dd, J = 6, 11,6 Hz, 1H), 4,48 (dd, J = 3,2, 11,6 Hz, 1H), 5,36 (m, 1H), 6,55 (dd, J = 2, 8 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 2 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,22 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 8,05 (dd, J = 5,6, 8,8 Hz, 2H). EM (ESI) m/z 378,11 (M+H)⁺ y 376,03 (M-H)⁻.

Ejemplo 12**Clorhidrato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)-propanoato de (1S)-1-metil-2-(4-fluorofenilcarboniloxi)-etilo**

15 Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 9, y sustituyendo el ácido benzoico con ácido 4-fluorobenzoico y el (R)-(-)-1,2-propanodiol con (S)-(+)-1,2-propanodiol, proporcionó el compuesto del título (46 % a lo largo de 6 etapas) en forma de un sólido de color blanco. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 1,41 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 2,94 (dd, J = 7,6, 14,4 Hz, 1H), 3,08 (dd, J = 6,14,4 Hz, 1H), 4,20 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 4,36 (dd, J = 6,8, 11,2 Hz, 1H), 4,46 (dd, J = 2,8, 11,2 Hz, 1H), 5,41 (m, 1H), 6,51 (dd, J = 2, 8 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 2 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,20 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 8,04 (dd, J = 5,6, 8,8 Hz, 2H). EM (ESI) m/z 378,16 (M+H)⁺ y 376,10 (M-H)⁻.

Ejemplo 13**Clorhidrato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)-propanoato de (1R,2R)-1-metil-2-fenilcarboniloxipropilo****Etapas A: (2S)-2-[(terc-butoxi)-carbonilamino]-3-[3,4-bis(fenilmetoxi)-fenil]-propanoato de (1R,2R)-2-hidroxi-1-metilpropilo**

25 Se disolvió N-Boc-L-DOPA(OBn)2COOH (4,3 g, 9 mmol) en diclorometano anhidro. Se añadieron Trietilamina (3 ml, 22 mmol) y cloruro de 2,4,6-triclorobenzoilo (1,7 ml, 11 mmol) y la disolución se agitó durante 30 min. Una disolución de (2R,3R)-(-)-2,3-butanodiol (1,0 ml, 11 mmol) en diclorometano se añadió lentamente a la mezcla de reacción, seguido de la adición de una cantidad catalítica de 4-(dimetilamino)piridina. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, a continuación se lavó con ácido cítrico al 10 %, NaHCO₃ al 5 % y salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. Después de eliminar el disolvente, la cromatografía (gel de sílice, acetato de etilo con gradiente de 20 %-30 % en hexano) del residuo proporcionó 3,4 g (69 %) de (2S)-2-[(terc-butoxi)-carbonilamino]-3-[3,4-bis(fenilmetoxi)-fenil]-propanoato de (1R,2R)-2-hidroxi-1-metilpropilo. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,08 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,11 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,41 (s, 9H), 2,96 (m, 2H), 3,66 (s, a, 1H), 4,34 (m, 1H), 4,75 (m, 1H), 4,98 (m, 1H), 5,10 (s, 4H), 6,66 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,82 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,26-7,41 (m, 10H).

Etapas B: (2S)-2-[(terc-butoxi)-carbonilamino]-3-[3,4-bis(fenilmetoxi)-fenil]-propanoato de (1R,2R)-1-metil-2-fenilcarboniloxipropilo

35 A una disolución de ácido benzoico (0,57 g, 4,8 mmol) en diclorometano anhidro se añadieron trietilamina (1,7 ml, 12 mmol) y cloruro de 2,4,6-triclorobenzoilo (0,9 ml, 5,76 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 30 min y una disolución de (2S)-2-[(terc-butoxi)-carbonilamino]-3-[3,4-bis(fenilmetoxi)-fenil]-propanoato de (1R,2R)-2-hidroxi-1-metilpropilo (2,4 g, 4,4 mmol) en diclorometano se añadió lentamente a la mezcla de reacción, seguido de la adición de una cantidad catalítica de 4-(dimetilamino)piridina. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, se lavó con ácido cítrico al 10 %, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. La cromatografía (gel de sílice, acetato de etilo al 20 % en hexano) del residuo proporcionó 2,6 g (90 %) de (2S)-2-[(terc-butoxi)-carbonilamino]-3-[3,4-bis(fenilmetoxi)-fenil]-propanoato de (1R,2R)-1-metil-2-fenilcarboniloxipropilo. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,26 (d, J = 6,4 Hz, 6H), 1,39 (s, 9H), 2,78 (m, 1H), 2,96 (m, 1H), 4,51 (m, 1H), 4,89 (d, 1H), 5,10 (s, 4H), 5,15 (m, 1H), 6,57 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,77 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,25-7,43 (m, 12H), 7,52 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 7,6 Hz, 2H).

Etapas C: (2S)-3-(3,4-dihidroxifenil)-2-[(terc-butoxi)-carbonilamino]-propanoato de (1R,2R)-1-metil-2-fenilcarboniloxipropilo

50 200 mg de Pd al 10 %-C previamente mezclados con 10 ml de metanol se añadieron a una disolución de (2S)-2-[(terc-butoxi)-carbonilamino]-3-[3,4-bis(fenilmetoxi)-fenil]-propanoato de (1R,2R)-1-metil-2-fenilcarboniloxipropilo (2,6 g, 3,9 mmol) en 40 ml de tetrahidrofurano en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó bajo hidrógeno a temperatura ambiente durante 2 h. Después de su filtración y lavado con metanol, el filtrado se concentró y la cromatografía (gel de sílice, acetato de etilo al 30 % en hexano) del residuo proporcionó 1,8 g (95 %) de (2S)-3-(3,4-dihidroxifenil)-2-[(terc-butoxi)-carbonilamino]-propanoato de (1R,2R)-1-metil-2-fenilcarboniloxipropilo. EM (ESI) m/z 474,31 (M+H)⁺ y 472,18 (M-H)⁻.

Etapa D: clorhidrato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)-propanoato de (1R,2R)-1-metil-2-fenilcarboniloxipropilo

(2S)-3-(3,4-dihidroxifenil)-2-[(terc-butoxi)-carbonilamino]-propanoato de (1R,2R)-1-metil-2-fenilcarboniloxipropilo (1,8 g, 2,7 mmol) se disolvió en 40 ml de HCl 4M en dioxano. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El dioxano se evaporó por completo a presión reducida. El sólido de color blanco resultante se disolvió en acetonitrilo (5 ml) y se añadió éter hasta que la disolución se volvió ligeramente turbia. La disolución se refrigeró durante una noche, y el producto cristalizó. El sólido cristalino de color blanco se recogió y se secó al vacío para proporcionar 1,0 g (87 %) del compuesto del título. RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 1,12 (d, J = 6 Hz, 3H), 1,24 (d, J = 6 Hz, 3H), 2,85 (dd, J = 8, 14 Hz, 1H), 3,02 (dd, J = 5,2, 14 Hz, 1H), 4,15 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 5,06 (m, 2H), 6,46 (dd, J = 2, 8 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 2 Hz, 1H), 6,65 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,54 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,65 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,90 (m, 2H). EM (ESI) m/z 374,11 (M+H) $^+$ y 372,08 (M-H) $^-$.

Ejemplo 14**Clorhidrato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)-propanoato de (1S,2S)-1-metil-2-fenilcarboniloxipropilo**

Seguendo el procedimiento descrito en el ejemplo 13 y sustituyendo el (2R,3R)-(-)-2,3-butanoldiol con (2S,3S)-(+)-2,3-butanoldiol, proporcionó el compuesto del título (34 % a lo largo de 4 etapas) en forma de un sólido de color blanco. RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 1,30 (d, J = 6 Hz, 3H), 1,34 (d, J = 6 Hz, 3H), 2,68 (dd, J = 8, 14,4 Hz, 1H), 2,94 (dd, J = 6, 14,4 Hz, 1H), 4,01 (dd, J = 5,6, 8 Hz, 1H), 5,20 (m, 2H), 6,44 (dd, J = 2, 8 Hz, 1H), 6,59 (d, J = 2 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,46 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,59 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,99 (m, 2H). EM (ESI) m/z 374,16 (M+H) $^+$ y 372,08 (M-H) $^-$.

Ejemplo 15**Clorhidrato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)-propanoato de (1R,2R)-1-metil-2-(4-fluorofenilcarboniloxi)propilo**

Seguendo el procedimiento descrito en el ejemplo 13 y sustituyendo el ácido benzoico con ácido 4-fluorobenzoico, proporcionó el compuesto del título (42 % a lo largo de 4 etapas) en forma de un sólido de color blanco. RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 1,24 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,32 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 3,06 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 4,21 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 5,19 (m, 2H), 6,57 (dd, J = 2, 8 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 2 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,24 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 8,02 (dd, J = 5,2, 8,8 Hz, 2H). EM (ESI) m/z 392,20 (M+H) $^+$ y 390,15 (M-H) $^-$.

Ejemplo 16**Clorhidrato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)-propanoato de (1S,2S)-1-metil-2-(4-fluorofenilcarboniloxi)propilo**

Seguendo el procedimiento descrito en el ejemplo 13, sustituyendo el ácido benzoico con ácido 4-fluorobenzoico y el (2R, 3R)-(-)-2,3-butanoldiol con (2S,3S)-(+)-2,3-butanoldiol por separado, proporcionó el compuesto del título (47 % a lo largo de 4 etapas) en forma de un sólido de color blanco. RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 1,32 (d, J = 6 Hz, 3H), 1,36 (d, J = 6 Hz, 3H), 2,75 (dd, J = 8,14,4 Hz, 1H), 3,02 (dd, J = 5,6, 14,4 Hz, 1H), 4,22 (dd, J = 6, 8 Hz, 1H), 5,23 (m, 1H), 6,46 (dd, J = 2, 8 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 2 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,19 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 8,05 (dd, J = 5,2, 8,4 Hz, 2H). EM (ESI) m/z 392,15 (M+H) $^+$ y 390,10 (M-H) $^-$.

Ejemplo 17**Clorhidrato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)-propanoato de 3-(4-metoxifenilcarboniloxi)propilo****Etapa A: 4-metoxibenzoato de 3-bromopropilo**

Clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDAC) (3,4 g, 17,7 mmol) se añadió lentamente a una disolución de ácido 4-metoxibenzoico (2,0 g, 13,1 mmol), 3-bromopropan-1-ol (1,1 ml, 12,6 mmol) y 4-(dimetilamino) piridina (100 mg) en 80 ml de diclorometano anhidro. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con HCl 0,5 N dos veces, seguido de la adición de una disolución de NaHCO_3 saturado y salmuera. La capa orgánica se secó a través de MgSO_4 y se concentró a presión reducida. La cromatografía (gel de sílice, acetato de etilo/ hexano 1:10) del residuo proporcionó 2,1 g (61 %) de 4-metoxibenzoato de 3-bromopropilo.

Etapa B: clorhidrato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)-propanoato de 3-(4-metoxifenilcarboniloxi)propilo

Una suspensión de 4-metoxibenzoato de 3-bromopropilo (2,1 g, 7,7 mmol), ácido (2S)-3-(3,4-dihidroxifenil)-2-[(terc-butoxi)-carbonilamino]propanoico (3,43 g, 11,5 mmol) y bicarbonato de cesio (2,98 g, 15,4 mmol) en 1-metil-2-pirrolidinona (40 ml) se agitó a 50 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con éter y se lavó con agua tres veces, seguido de salmuera. La capa orgánica se separó, se secó a través de una almohadilla de MgSO_4 y se concentró a presión reducida. La cromatografía (gel de sílice, acetato de etilo/ hexano 1:1) del residuo proporcionó

3,7 g (98 %) de un aceite viscoso transparente. El aceite se trató con HCl 4,0 M en 1,4-dioxano a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró a sequedad a presión reducida. El aceite viscoso resultante se purificó por HPLC preparativa. Las fracciones de HPLC se agruparon, se trataron con 20 ml de HCl 0,5 N y se secaron por liofilización para producir 1,3 g (41 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN de ^1H (400 MHz, D_2O): δ 1,98–2,16 (m, 2H), 2,91 (dd, $J = 7,4, 15,0$ Hz, 1H), 2,97 (dd, $J = 6,4, 15,2$ Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 4,20 (t, $J = 6,8$ Hz, 1H), 4,26 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 4,29–4,40 (m, 2H), 6,47 (dd, $J = 2,2, 8,2$ Hz, 1H), 6,60 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,72 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,91 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,87 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H); EM (ESI) m/z 390,17 (M+H) $^+$.

Ejemplo 18

10 **Clorhidrato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)-propanoato de 3-(2-hidroxifenilcarboniloxi)propilo**

Etapa A: 2-(fenilmetoxi)benzoato de 3-bromopropilo

15 A una disolución de ácido 2-(fenilmetoxi)benzoico (1,0 g, 4,4 mmol), 3-bromopropan-1-ol (0,35 ml, 4,0 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (50 mg) en 20 ml de diclorometano anhidro, se añadió lentamente clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDAC) (1,3 g, 6,6 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con HCl 0,5 N tres veces, seguido de la adición de una disolución de NaHCO_3 saturado y salmuera. La capa orgánica se separó, se secó a través de una almohadilla de MgSO_4 y se concentró a presión reducida. La cromatografía (gel de sílice, acetato de etilo/ hexano 1:9) del residuo proporcionó 0,8 g (58 %) de 2-(fenilmetoxi)benzoato de 3-bromopropilo.

20 **Etapa B: clorhidrato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)-propanoato de 3-(2-hidroxifenilcarboniloxi)propilo**

25 Una suspensión de 2-(fenilmetoxi)benzoato de 3-bromopropilo (0,8 g, 2,3 mmol), ácido (2S)-3-(3,4-dihidroxifenil)-2-[(terc-butoxi)-carbonilamino]propanoico (1,0 g, 3,4 mmol) y bicarbonato de cesio (0,89 g, 4,6 mmol) en 1-metil-2-pirrolidinona (15 ml) se agitó a 50 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua dos veces, seguido de salmuera. La capa orgánica se secó a través de MgSO_4 y se concentró a presión reducida. La cromatografía (gel de sílice, acetato de etilo/ hexano 1:1) del residuo dio 1,2 g (93 %) de un aceite viscoso transparente. A la disolución del aceite en THF se añadió 300 mg de Pd al 10 %/C. El aire en el matraz se retiró al vacío y se sustituyó con 1 atm de H_2 . La suspensión se agitó bajo H_2 a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de Celite. El disolvente se retiró al vacío. El aceite viscoso resultante se trató con HCl 4,0 M en 1,4-dioxano a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró a sequedad a presión reducida y se purificó por HPLC preparativa. Las fracciones de HPLC se agruparon, se trataron con 10 ml de HCl 0,5 N y se secaron por liofilización para producir 545 mg (68 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN de ^1H (400 MHz, D_2O): δ 1,86–2,10 (m, 2H), 2,91 (dd, $J = 7,0, 14,6$ Hz, 1H), 2,96 (dd, $J = 6,6, 15,0$ Hz, 1H), 4,08–4,20 (m, 2H), 4,19 (t, $J = 6,8$ Hz, 1H), 4,26 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 6,42 (dd, $J = 2,2, 8,2$ Hz, 1H), 6,58 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,67 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,78 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,80 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,36 (dt, $J = 1,4, 7,2$ Hz, 1H), 7,59 (dd, $J = 1,2, 8,0$ Hz, 1H); EM (ESI) m/z 376,08 (M+H) $^+$.

Ejemplo 19

Clorhidrato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)-propanoato de 3-(4-hidroxipbenilcarboniloxi)propilo

40 Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 18 y sustituyendo el ácido 2-(fenilmetoxi)benzoico con ácido 4-(fenilmetoxi)-benzoico, proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (41 % en dos etapas). RMN de ^1H (400 MHz, D_2O): δ 1,94–2,14 (m, 2H), 2,99 (dd, $J = 6,4, 14,8$ Hz, 1H), 2,95 (dd, $J = 7,2, 14,4$ Hz, 1H), 4,12–4,28 (m, 3H), 4,32 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 6,47 (dd, $J = 2,0, 8,0$ Hz, 1H), 6,61 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,72 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,83 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,80 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H); EM (ESI) m/z 376,08 (M+H) $^+$.

Ejemplo 20

Clorhidrato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)-propanoato de (2R)-2-(2-hidroxifenilcarboniloxi)propilo

45 **Etapa A: (2R)-1-(terc-butildimetilsiloxi)propan-2-ol**

50 Una disolución de terc-butildimetilclorosilano (9,9 g, 65,7 mmol) en diclorometano se añadió gota a gota a una disolución de (R)-(-)-1,2-propanodiol (5 g, 65,7 mmol) e imidazol (4,47 g, 65,7 mmol) en diclorometano anhidro a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min antes de su dilución con diclorometano. La disolución se lavó con agua tres veces, seguido de la adición de salmuera. La capa orgánica se separó, se secó a través de una almohadilla de MgSO_4 y se concentró a presión reducida para proporcionar 12,0 g (96 %) de (2R)-1-(terc-butildimetilsiloxi)propan-2-ol.

Etapa B: 2-(fenilmetoxi)benzoato de (1R)-1-metil-2-(terc-butildimetilsiloxi)-etilo

A una disolución de ácido 2-(fenilmetoxi)benzoico (4,0 g, 17,5 mmol), (2R)-1-(terc-butildimetilsiloxi)propan-2-ol (2,78 g, 14,6 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (183 mg) en 100 ml de diclorometano anhidro, se añadió lentamente

clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDAC) (4,2 g, 17,5 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con HCl 0,5 N dos veces, seguido de la adición de una disolución de NaHCO₃ saturado y salmuera. La capa orgánica se separó, se secó a través de una almohadilla de MgSO₄ y se concentró a presión reducida. La cromatografía (gel de sílice, acetato de etilo/ hexano 1:12) del residuo proporcionó 1,7 g (29 %) de 2-(fenilmetoxi)benzoato de (1R)-1-metil-2-(terc-butildimetilsiloxi)-etilo.

Etapas C: 2-(fenilmetoxi)benzoato de (1R)-2-hidroxi-isopropilo

Se añadió lentamente trifluorhidrato de trietilamina (1,7 ml, 10,5 mmol) a una disolución de 2-(fenilmetoxi)benzoato de (1R)-1-metil-2-(terc-butildimetilsiloxi)-etilo (1,7 g, 4,24 mmol) en tetrahidrofurano anhidro. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. El disolvente se retiró a presión reducida. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con una disolución de NaHCO₃ saturado dos veces, seguido de la adición de salmuera. La capa orgánica se secó a través de MgSO₄ y se concentró a presión reducida. La cromatografía (gel de sílice, acetato de etilo/ hexano 1:5) del residuo proporcionó 1,5 g (100 %) de 2-(fenilmetoxi)benzoato de (1R)-2-hidroxi-isopropilo.

Etapas D: (2S)-2-[(terc-butoxi)-carbonilamino]-3-[3,4-bis-(fenilmetiloxi)-fenil]-propanoato de (2R)-2-[2-(fenilmetiloxi)-fenilcarboniloxi]propilo

Se añadió lentamente clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDAC) (1,5 g, 7,86 mmol) a una disolución de ácido (2S)-2-[(terc-butoxi)-carbonilamino]-3-[3,4-bis(fenilmetoxi)-fenil]propanoico (2,75 g, 5,76 mmol), 2-(fenilmetoxi)benzoato de (1R)-2-hidroxi-isopropilo (1,5 g, 5,24 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (64 mg) en 40 ml de diclorometano anhidro. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con HCl 0,5 N dos veces, seguido de la adición de una disolución de NaHCO₃ saturado y salmuera. La capa orgánica se separó, se secó a través de una almohadilla de MgSO₄ y se concentró a presión reducida. La cromatografía (gel de sílice, acetato de etilo/ hexano 1:3) del residuo proporcionó 3,5 g (90 %) de (2S)-2-[(terc-butoxycarbonilamino)-3-[3,4-bis-(fenilmetiloxi)-fenil]-propanoato de (2R)-2-[2-(fenilmetiloxi)-fenilcarboniloxi]propilo.

Etapas E: clorhidrato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)-propanoato de (2R)-2-(2-hidroxifenilcarboniloxi)propilo

1,0 g de Pd al 10 %/C se añadió a una disolución de (2S)-2-[(1,1-dimetiletiloxi)-carbonilamino]-3-[3,4-bis-(fenilmetiloxi)-fenil]-propanoato de (2R)-2-[2-(fenilmetiloxi)-fenilcarboniloxi]propilo (3,5 g, 4,69 mmol) en THF. El aire en el matraz se retiró al vacío y se sustituyó con 1 atm de H₂. La suspensión se agitó bajo H₂ a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de Celite. El disolvente se retiró al vacío. El aceite viscoso resultante se trató con HCl 4,0 M en 1,4-dioxano a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró a sequedad a presión reducida y se purificó por HPLC preparativa. Las fracciones de HPLC se agruparon, se trataron con 10 ml de HCl 0,5 N y se secaron por liofilización para producir 1,2 g (62 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN de ¹H (400 MHz, D₂O): δ 1,30 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 2,97 (dd, J = 6,6, 14,2 Hz, 1H), 3,02 (dd, J = 6,2, 14,2 Hz, 1H), 4,27 (dd, J = 6,6, 12,2 Hz, 1H), 4,30 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 4,49 (dd, J = 2,8, 12,0 Hz, 1H), 5,22 (doblete de quintetes, J = 2,4, 6,4 Hz, 1H), 6,47 (dd, J = 2,2, 8,2 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,81 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,39 (dt, J = 1,6, 7,0 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 1,4, 7,8 Hz, 1H); EM (ESI) m/z 376,15 (M+H)⁺.

Ejemplo 21

Clorhidrato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)-propanoato de (2R)-2-(4-hidroxifenilcarboniloxi)propilo

Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 20 y sustituyendo el ácido 2-(fenilmetoxi)benzoico con ácido 4-(fenilmetoxi)-benzoico, proporcionó el compuesto del título (14 % a lo largo de cinco etapas). RMN de ¹H (400 MHz, D₂O): δ 1,26 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 2,95 (dd, J = 7,0, 14,6 Hz, 1H), 3,01 (dd, J = 6,6, 14,6 Hz, 1H), 4,24 (dd, J = 6,4, 12,0 Hz, 1H), 4,27 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 4,45 (dd, J = 3,0, 11,8 Hz, 1H), 5,16 (doblete de quintetes, J = 2,4, 6,4 Hz, 1H), 6,45 (dd, J = 2,0, 8,0 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,70 (d, J = 8,8 Hz, 2H); EM (ESI) m/z 376,15 (M+H)⁺.

Ejemplo 22

Clorhidrato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)-propanoato de (2R)-2-(4-metoxifenilcarboniloxi)propilo

Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 20 y sustituyendo el ácido 2-(fenilmetoxi)benzoico con ácido 4-metoxibenzoico, proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (32 % a lo largo de cinco etapas). RMN de ¹H (400 MHz, D₂O): δ 1,26 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 2,9 (dd, J = 7,4, 14,6 Hz, 1H), 2,98 (dd, J = 6,2, 14,6 Hz, 1H), 3,64 (s, 3H), 4,22 (dd, J = 6,4, 12,0 Hz, 1H), 4,27 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 4,47 (dd, J = 2,6, 11,8 Hz, 1H), 5,17 (doblete de quintetes, J = 2,8, 6,4 Hz, 1H), 6,41 (dd, J = 2,0, 8,4 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,65 (d, J = 8,8 Hz, 2H); EM (ESI) m/z 390,32 (M+H)⁺.

Ejemplo 23**Captación de derivados de levodopa tras la administración de derivados de levodopa y carbidopa en ratas**

Las formas farmacéuticas orales de liberación sostenida, que liberan un fármaco lentamente a lo largo de unos periodos de 6 a 24 horas, liberan en general una proporción significativa de la dosis dentro del colon. Por lo tanto, los fármacos adecuados para su uso en tales formas farmacéuticas pueden exhibir una buena absorción del colon. Este experimento se realizó para evaluar la captación y los niveles en sangre resultantes de la levodopa, siguiendo la administración intracolónica de derivados de levodopa con la administración conjunta de carbidopa (por vía intracolónica, por vía intraperitoneal o por vía oral) y, de este modo, determinar la idoneidad de los derivados de levodopa para su uso en una forma farmacéutica de liberación sostenida oral. La biodisponibilidad de la levodopa siguiendo la administración conjunta de derivados de levodopa y carbidopa se calculó en relación con la administración conjunta oral de levodopa y carbidopa.

Etapa A: Protocolo de administración

Se obtuvieron ratas comercialmente y se canularon previamente tanto en el colon ascendente como en la vena yugular. Los animales estaban conscientes en el momento del experimento. Se hizo que todos los animales ayunaran durante una noche y hasta 4 horas tras la dosificación del derivado de levodopa. Se administró carbidopa como una disolución en agua o tampón de citrato, o bien por vía oral, o bien por vía intraperitoneal o bien por vía intracolónica con una dosis equivalente a 25 mg de carbidopa por kg. O bien al mismo tiempo o bien 1 hora después de la dosificación de carbidopa, se administró sal de HCl de levodopa o un derivado de sal de HCl de levodopa como una disolución (en agua) directamente en el colon a través de la cánula, con una dosis equivalente a 75 mg de levodopa por kg. Se obtuvieron muestras de sangre (0,3 ml) a partir de la cánula de la yugular a unos intervalos superiores a 8 horas y se interrumpieron inmediatamente mediante la adición de metabisulfito de sodio, para evitar la oxidación de la levodopa. A continuación, la sangre se interrumpió adicionalmente con metanol/ ácido perclórico para evitar la hidrólisis del derivado de levodopa. Las muestras de sangre se analizaron tal como se describe a continuación.

Etapa B: Preparación de muestras para un fármaco absorbido por vía colónica

1. En tubos en blanco de 1,5 ml, se añadieron 300 µl de metanol/ ácido perclórico.
2. Se recogió sangre de rata (300 µl) en instantes diferentes en tubos de EDTA que contenían 75 µl de metabisulfito de sodio, y se agitó con vórtex para mezclar. Un volumen fijo de sangre (100 µl) se añadió inmediatamente en el tubo de Eppendorf y se agitó con vórtex para mezclar.
3. Se añadieron diez microlitros de una disolución madre patrón de levodopa (0,04, 0,2, 1, 5, 25, 100 µg/ml) y 10 µl del metabisulfito de sodio al 10 % a 80 µl de sangre de rata en blanco para constituir un patrón de calibración final (0,004, 0,02, 0,1, 0,5, 2,5, 10 µg/ml). A continuación, se añadieron 300 µl de metanol/ ácido perclórico el 50/50 en cada tubo, seguido de 20 µl de p-clorofenilalanina.
4. Las muestras se agitaron con vórtex y se centrifugaron a 14.000 rpm durante 10 min.
5. El sobrenadante se analizó por CL/EM/EM.

Etapa C: Análisis por CL/EM/EM

Un espectrómetro API 4000 de CL/EM/EM equipado con bombas binarias Agilent 1100 y un automuestreador CTC HTS-PAL se usaron en el análisis. Una columna Zorbax XDB C8 de 4,6 x 150 mm se usó durante el análisis. La fase móvil fue de un 0,1 % de ácido fórmico (A) y de acetonitrilo con 0,1 % de ácido fórmico (B). La condición de gradiente era: 5 % de B durante 0,5 min, a continuación hasta un 98 % de B en 3 min, a continuación se mantuvo a un 98 % de B durante 2,5 min. La fase móvil se devolvió a un 2 % de B durante 2 min. Una fuente de Turbolon Spray se usó en el API 4000. El análisis se realizó en modo de ión positivo y la transición MRM para cada analito se optimizó usando una disolución patrón. Se inyectaron 5 µl de las muestras. Se realizó un análisis sin compartimentos usando WinNonlin (versión profesional v.3.1, Pharsight Corporation, Mountain View, California) en perfiles de animales individuales. Se realizó un resumen estadístico de las estimaciones de parámetro principales para C_{max} (concentración de pico observada siguiendo la dosificación), T_{max} (el tiempo hasta la concentración máxima es el tiempo en el que se observó la concentración de pico), $AUC_{(0-t)}$ (el área por debajo de la curva concentración de suero-tiempo desde el tiempo cero hasta el tiempo de la última recolección, estimado usando el procedimiento trapezoidal logarítmico-lineal), $AUC_{(0-\infty)}$ (el área por debajo de la curva concentración de suero-tiempo desde el tiempo cero hasta el infinito, estimado usando el procedimiento trapezoidal logarítmico-lineal hasta el tiempo de la última recolección con extrapolación hasta el infinito), y $t_{1/2,z}$ (periodo de semidesintegración terminal). Los valores de las concentraciones máximas de levodopa en la sangre (valores C_{max}) y del área por debajo de la curva de concentración en sangre frente al tiempo (AUC) después de la dosificación intracolónica de los derivados de levodopa con carbidopa fueron significativamente mas altos (> 2 veces) que los obtenidos para la administración colónica de la levodopa con carbidopa.

La administración conjunta intracolónica de levodopa y carbidopa da como resultado una biodisponibilidad relativa muy baja de la levodopa (es decir, sólo un 3 % de la levodopa y carbidopa administrada conjuntamente por vía oral). En comparación, la administración conjunta de los derivados de levodopa que se enumeran a continuación con carbidopa mostró una biodisponibilidad relativa mejorada de la levodopa en al menos 2 veces. El intervalo de biodisponibilidad relativa mejorada de la levodopa era de entre 2 y 20 veces. Estos datos demuestran que ciertos derivados de levodopa pueden formularse como composiciones adecuadas para una liberación oral y captación sostenida de levodopa a partir del colon.

5

Los derivados de levodopa de acuerdo con la invención que, cuando se administraron, produjeron una biodisponibilidad relativa de la levodopa al menos 2 veces mayor que la biodisponibilidad de la levodopa producida tras la administración de la levodopa incluyen:

10

Clorhidrato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)-propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo;

Clorhidrato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)-propanoato de (2R)-2-(4-metoxifenilcarboniloxi)propilo;

Clorhidrato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)-propanoato de (2R)-2-(4-hidroxifenilcarboniloxi)propilo;

Clorhidrato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)-propanoato de (2R)-2-(2-hidroxifenilcarboniloxi)propilo;

15

Clorhidrato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)-propanoato de 3-(4-hidroxifenilcarboniloxi)propilo;

Clorhidrato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)-propanoato de 3-(4-metoxifenilcarboniloxi)propilo;

Clorhidrato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)-propanoato de (1R,2R)-1-metil-2-(4-fluorofenilcarboniloxi)propilo;

Clorhidrato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)-propanoato de (1S,2S)-1-metil-2-fenilcarboniloxipropilo;

20

Clorhidrato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)-propanoato de (1R)-1-metil-2-(4-fluorofenilcarboniloxi)-etilo;

Clorhidrato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)-propanoato de (1S)-1-metil-2-fenilcarboniloxietilo;

Clorhidrato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)-propanoato de (2S)-2-(4-fluorofenilcarboniloxi)propilo;

Clorhidrato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)-propanoato de (2R)-2-(4-fluorofenilcarboniloxi)propilo;

Clorhidrato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)-propanoato de (2S)-2-fenilcarboniloxipropilo;

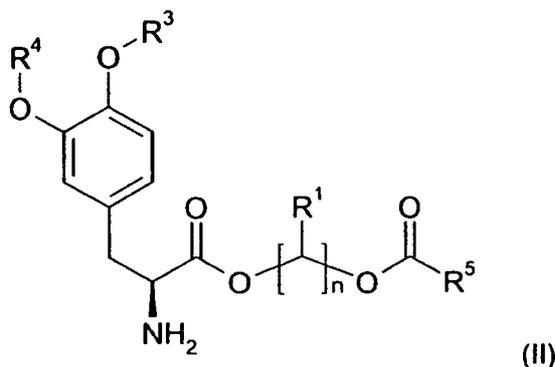
25

Clorhidrato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)-propanoato de 2-fenilcarboniloxietilo; y

Clorhidrato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)-propanoato de (1R)-1-metil-2-fenilcarboniloxietilo.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (II):



5 un estereoisómero del mismo, un enantiómero del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un hidrato del mismo, o un solvato de cualquiera de los anteriores, en el que:

n es un número entero de 2 a 4;

cada R^1 está seleccionado independientemente entre hidrógeno, un alquilo C_{1-3} de cadena lineal y un alquilo C_{1-3} ramificado;

10 R^3 y R^4 están seleccionados independientemente entre hidrógeno, $-C(O)OR^7$, $-C(O)R^7$, y $-(CR^8R^9)OC(O)R^{10}$;

R^5 está seleccionado de fenilo y fenilo sustituido, en el que uno o más de los sustituyentes está seleccionado de halo, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, alquilo C_{1-6} y alcoxilo C_{1-6} ;

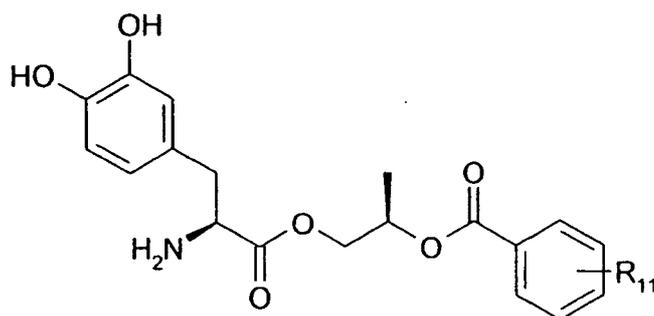
15 R^7 está seleccionado de metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y bencilo, en el que el anillo arilo del grupo bencilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, alquilo C_{1-6} y alcoxilo C_{1-6} ;

R^8 y R^9 está seleccionados independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-16} , arilo C_{5-8} , y arilalquilo C_{6-10} ;

y R^{10} está seleccionado de hidrógeno, alquilo C_{1-10} , arilo C_{5-8} y alcoxilo C_{1-15} .

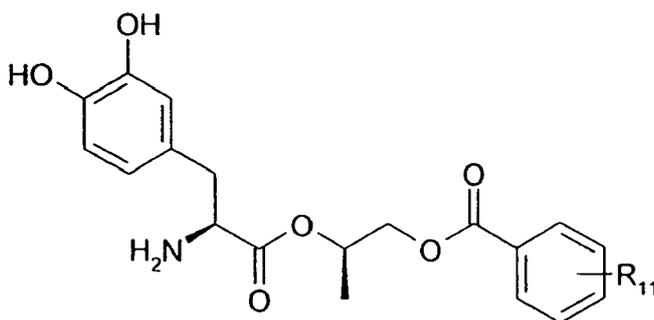
20 2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que cada uno de R^3 y R^4 es hidrógeno.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto tiene la estructura:



en la que R^{11} está seleccionado de hidrógeno, halo, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, alquilo C_{1-6} y alcoxilo C_{1-6} .

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto tiene la estructura:



en la que R¹¹ está seleccionado de hidrógeno, halo, -CN, -NO₂, -OH, alquilo C₁₋₆ y alcoxilo C₁₋₆.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto está seleccionado de:

- 5 (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)-propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo;
 (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)-propanoato de (2R)-2-(4-metoxifenilcarboniloxi)propilo;
 (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)-propanoato de (2R)-2-(4-hidroxifenilcarboniloxi)propilo;
 (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)-propanoato de (2R)-2-(2-hidroxifenilcarboniloxi)propilo;
 (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)-propanoato de 3-(4-hidroxifenilcarboniloxi)propilo;
 10 (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)-propanoato de 3-(4-metoxifenilcarboniloxi)propilo;
 (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)-propanoato de (1R,2R)-1-metil-2-(4-fluorofenilcarboniloxi)propilo;
 (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)-propanoato de (1S,2S)-1-metil-2-fenilcarboniloxipropilo;
 (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)-propanoato de (1R)-1-metil-2-(4-fluorofenilcarboniloxi)-etilo;
 (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)-propanoato de (1S)-1-metil-2-fenilcarboniloxietilo;
 15 (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)-propanoato de (2S)-2-(4-fluorofenilcarboniloxi)propilo;
 (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)-propanoato de (2R)-2-(4-fluorofenilcarboniloxi)propilo;
 (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)-propanoato de (2S)-2-fenilcarboniloxipropilo;
 (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)-propanoato de 2-fenilcarboniloxietilo;
 (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)-propanoato de (1R)-1-metil-2-fenilcarboniloxietilo; y

sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

20 6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto está seleccionado de:

- (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)-propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo;
 (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)-propanoato de (2S)-2-fenilcarboniloxipropilo; y

una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto está seleccionado de:

- 25 (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)-propanoato de (1R)-1-metil-2-fenilcarboniloxietilo;
 (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)-propanoato de (1S)-1-metil-2-fenilcarboniloxietilo; y

una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores.

8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7, en el que la sal farmacéuticamente aceptable es la sal de clorhidrato.

30 9. Una composición farmacéutica que comprende al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, y una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de fórmula (II) de acuerdo con la reivindicación 1.

10. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 9, que además comprende al menos un inhibidor de la descarboxilasa.

35 11. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10, en la que el al menos un inhibidor de la descarboxilasa está seleccionado de carbidopa y benserazida.

12. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 9, que además comprende al menos un inhibidor de catecol-O-metiltransferasa.

13. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 12, en la que el al menos un inhibidor de catecol-O-metiltransferasa está seleccionado de entacapona y tolcapona.

40 14. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 9, en la que la composición farmacéutica está formulada para su administración oral.

15. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 9, en la que la composición farmacéutica es una formulación de liberación sostenida.
16. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 9, en la que el al menos un compuesto se encuentra presente en una cantidad efectiva para el tratamiento en un paciente de la enfermedad de Parkinson.
- 5 17. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 9, en la que el al menos un compuesto se encuentra presente en una cantidad efectiva para el tratamiento en un paciente de una enfermedad que está seleccionada de depresión, trastorno de déficit de atención; esquizofrenia, psicosis maniaco-depresiva, trastornos de deterioro cognitivo, síndrome de las piernas inquietas, síndrome de movimientos periódicos de las piernas, discinesia tardía, enfermedad de Huntington, síndrome de Tourette, hipertensión, trastornos de adicción, insuficiencia cardíaca congestiva y somnolencia diurna excesiva.
- 10 18. Uso de una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 para tratar una enfermedad en un paciente.
19. El uso de acuerdo con la reivindicación 18, en el que la enfermedad es la enfermedad de Parkinson.
- 15 20. El uso de acuerdo con la reivindicación 18, en el que la enfermedad está seleccionada de depresión, trastorno de déficit de atención; esquizofrenia, psicosis maniaco-depresiva, trastornos de deterioro cognitivo, síndrome de las piernas inquietas, síndrome de movimientos periódicos de las piernas, discinesia tardía, enfermedad de Huntington, síndrome de Tourette, hipertensión, trastornos de adicción, insuficiencia cardíaca congestiva y somnolencia diurna excesiva.
- 20 21. El uso de al menos un compuesto de fórmula (II) de acuerdo con la reivindicación 1 en la preparación de una formulación de liberación sostenida oral para conseguir una concentración en sangre terapéutica o profiláctica sostenida de levodopa en la circulación sistémica de un paciente.
22. El uso de acuerdo con la reivindicación 21, en el que la formulación mantiene la concentración terapéutica o profiláctica en sangre durante al menos 4 horas tras la administración oral de una única dosis que comprende al menos un compuesto de fórmula (II) de acuerdo con la reivindicación 1.
- 25 23. El uso de acuerdo con la reivindicación 21, en el que la formulación mantiene la concentración terapéutica o profiláctica en sangre durante al menos 8 horas tras la administración oral de una única dosis que comprende al menos un compuesto de fórmula (II) de acuerdo con la reivindicación 1.
- 30 24. El uso de acuerdo con la reivindicación 21, en el que la formulación mantiene la concentración terapéutica o profiláctica en sangre durante al menos 12 horas tras la administración oral de una única dosis que comprende al menos un compuesto de fórmula (II) de acuerdo con la reivindicación 1.