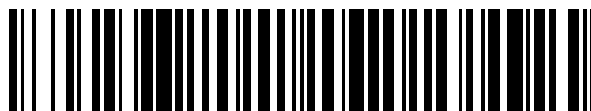


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 529 129**

51 Int. Cl.:

C07C 229/36 (2006.01)

A61K 31/235 (2006.01)

A61P 25/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.12.2011 E 11844106 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.01.2015 EP 2647619**

54 Título: **Nuevo compuesto y uso médico del mismo**

30 Prioridad:

02.12.2010 JP 2010269046

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

17.02.2015

73 Titular/es:

**ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)
1-5, Doshomachi 2-chome Chuo-ku
Osaka-shi, Osaka 541-8526, JP**

72 Inventor/es:

**KOKUBO, MASAYA y
YANO, KOJI**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 529 129 T3

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

DESCRIPCIÓN

Nuevo compuesto y uso médico del mismo

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a un ácido (2S)-2-amino-3-(3,4-bis((2-(benzoiloxi)-2-etilpropanoil)oxi)fenil)-propanoico, una sal del mismo, o un solvato del mismo, y sus formas cristalinas, que es útil para la prevención y/o tratamiento de enfermedad de Parkinson y/o síndrome de Parkinson.

Antecedentes de técnica

10 La enfermedad de Parkinson es una de las enfermedades neurodegenerativas representativas en la edad avanzada causadas por la degeneración o pérdida de neuronas de dopamina y se denomina como una enfermedad especificada (enfermedad intratable). La prevalencia de la enfermedad de Parkinson se considera que es de 100 a 300 personas por cada 100.000 habitantes, y los síntomas clínicos se pueden dividir aproximadamente en los síntomas motores y síntomas no motores. Como los síntomas motores, se observan síntomas extrapiramidales, tales como temblores, aquinesia, rigidez e inestabilidad postural, y entre estos, tres síntomas: temblores, aquinesia, rigidez y se conocen como tres principales rasgos característicos de la enfermedad de Parkinson.

15 Por otro lado, como síntomas no motores, por ejemplo, se desarrollan síntomas gastrointestinales tales como estreñimiento y babeo, síntomas nerviosos autónomo tales como hipotensión ortostática, hipotensión posprandial, hiperhidrosis, piel grasa, trastornos de la micción, y disfunción eréctil, o síntomas psiquiátricos tales como la apatía, anhedonia, síntomas depresivos, ansiedad y alucinaciones visuales. Además, a menudo es el caso que los pacientes con la enfermedad de Parkinson también desarrollan un deterioro cognitivo como la demencia.

20 Además, se sabe que hay algunos casos donde los síntomas similares a los de la enfermedad de Parkinson son causados por enfermedades tales como trastornos cerebrovasculares, tumores cerebrales, y encefalitis, o los efectos secundarios de los fármacos, intoxicación, etc. distintas de la enfermedad de Parkinson. Esos síntomas que causan secundariamente similares a los de la enfermedad de Parkinson se denominan colectivamente parkinsonismo sintomático, y el parkinsonismo sintomático y parkinsonismo primario tal como la enfermedad de Parkinson se denominan colectivamente síndrome de Parkinson en algunos casos.

30 Como medio representativo del tratamiento de la enfermedad de Parkinson y/o síndrome de Parkinson, se ha llevado a cabo la terapia de reemplazo de dopamina. Levodopa (L-DOPA o L-3,4-dihidroxi-fenilalanina), que es uno de los medicamentos para utilizar en la terapia de reemplazo de dopamina, es un fármaco desarrollado a finales de la década de 1960, pero aún se ha usado en la actualidad como un fármaco de primera elección en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

35 Sin embargo, la levodopa tiene problemas farmacocinéticos y también es uno de los fármacos cuya concentración sanguínea es difícil de controlar alrededor de una concentración sanguínea efectiva. Cuando se administra levodopa por vía oral, la levodopa es absorbida rápidamente por un transportador de aminoácidos presente en el intestino delgado superior. La concentración en sangre de levodopa alcanza un valor máximo a aproximadamente 30 minutos a 2 horas después de la administración oral, y la vida media de la levodopa en la sangre es de aproximadamente 1 hora, lo que es muy corto. Además, la absorción de levodopa es susceptible al tiempo de permanencia gástrica, la acidez del ácido gástrico, etc., y por lo tanto no es estable.

40 Entonces, el 95% o más de la levodopa absorbida se metaboliza mediante una L-aminoácido descarboxilasa aromática (AADC) en órganos distintos del sistema nervioso central (en particular en el hígado) y se convierte rápidamente en dopamina. Debido a que la dopamina no puede atravesar la barrera hematoencefálica, la dopamina producida en órganos distintos del sistema nervioso central no entra en el cerebro. Por lo tanto, se considera que el porcentaje de levodopa que se distribuye en el sistema nervioso central y puede exhibir su eficacia con respecto a la levodopa absorbida es menor 1%.

45 Como se ha descrito anteriormente, debido a que la levodopa tiene problemas farmacocinéticos y que la absorción de levodopa es irregular, el tiempo de retención sanguíneo de la levodopa es corto, y el porcentaje de levodopa que entra en el sistema nervioso central (índice de absorción en el cerebro) es bajo, se requiere que la levodopa sea tomada 3 veces o más por día, y algunos pacientes necesitan tomar levodopa tanto como 12 veces por día.

50 Por otra parte, la levodopa también tiene el problema de que la eficacia del fármaco se pierde gradualmente cuando han pasado varios años desde el inicio del tratamiento. Esto es porque a medida que la enfermedad progresa, disminuye la capacidad para almacenar dopamina en el cerebro de modo que se reduce el intervalo (intervalo terapéutico) de la concentración sanguínea de levodopa, en el que se obtiene un efecto terapéutico apropiado. Debido a esta propiedad no deseada, incluso si se obtiene un efecto terapéutico tomando levodopa tres veces por día en un paciente en la actualidad, después de varios años, el paciente tendrá que tomar levodopa más de tres veces por día.

55 Debido a que el problema de que la levodopa "requiere gran número de dosis" ha sido reconocido desde hace

mucho tiempo, a fin de superar el problema y obtener incluso un efecto terapéutico ligeramente superior sobre la enfermedad de Parkinson y/o el síndrome de Parkinson, en el pasado se contempló un procedimiento para administrar levodopa a una dosis alta, o un procedimiento para inhibir la L-aminoácido descarboxilasa aromática en los tejidos periféricos. En cuanto a la inhibición de la L-aminoácido descarboxilasa aromática en los tejidos periféricos, se ha desarrollado un inhibidor de la enzima (DCI: un inhibidor de la dopa descarboxilasa), y una preparación obtenida mediante la adición de un DCI a la levodopa (una preparación combinada de levodopa/DCI) se utiliza clínicamente en la actualidad. Con respecto a la preparación combinada de levodopa/DCI, el índice de captación cerebral de levodopa ha sido mejorado en comparación con el caso en el que sólo se toma levodopa, y la dosis de levodopa se reduce aproximadamente a una quinta parte. Sin embargo, la vida media de la levodopa en la sangre no cambia y es todavía aproximadamente 1 hora o similares, incluso si se añade un DCI, y por lo tanto, desde el punto de vista de mantener la concentración en sangre de la levodopa, no se ha desarrollado nada.

Por otra parte, con respecto a la administración de levodopa a una dosis alta, desde el punto de vista de los efectos secundarios, la implementación no es práctica. El intervalo efectivo de la concentración en sangre de la levodopa es estrecho y también está cerca del intervalo tóxico. En un caso en el que se intentó un tratamiento mediante la administración real de levodopa en forma continua a una dosis cerca del límite superior de la concentración sanguínea efectiva o que supera ligeramente el límite, se produjeron efectos secundarios tales como síntomas gástricos, hipotensión ortostática y palpaciones en la etapa inicial del tratamiento, y después de 2 a 3 meses desde el inicio del tratamiento, se desarrollaron disquinesia y efectos secundarios serios en el sistema nervioso central tales como síntomas psiquiátricos. Entre los pacientes que requieren la levodopa, hay no pocos pacientes que no pueden tomar la levodopa a una dosis suficiente debido a estos efectos secundarios.

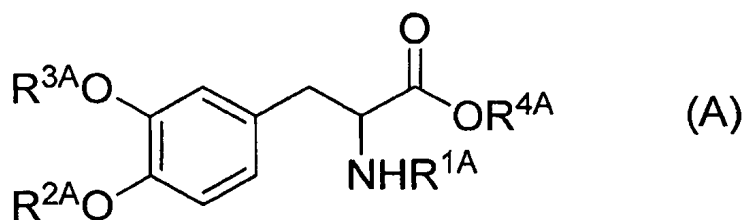
El problema de que la levodopa requiere "gran número de dosis" no se mejora incluso mediante el uso de levodopa y un inhibidor del metabolismo de la levodopa en combinación o mediante el cambio de la vía administración de levodopa misma.

Además, los efectos secundarios tales como la disquinesia desarrollados por la exposición frecuente a la levodopa a una concentración que excede a la concentración sanguínea efectiva también son problemas que se ha deseado resolver para pacientes que requieren levodopa.

A la luz de estas circunstancias, hasta ahora se han informado muchos profármacos de levodopa misma para resolver los problemas atribuidos a la cinética sanguínea de la levodopa tal como "gran número de dosis" y "la incidencia de efectos secundarios debido a la dosificación frecuente".

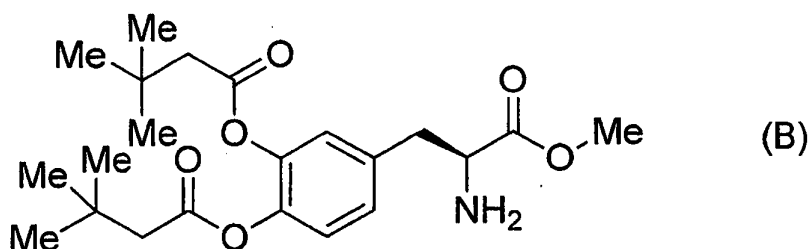
Los ejemplos de los profármacos de la levodopa incluyen los siguientes compuestos:

un conjugado de levodopa y GAGA representado por la fórmula general (A) descrita en el documento WO 2009/101616:



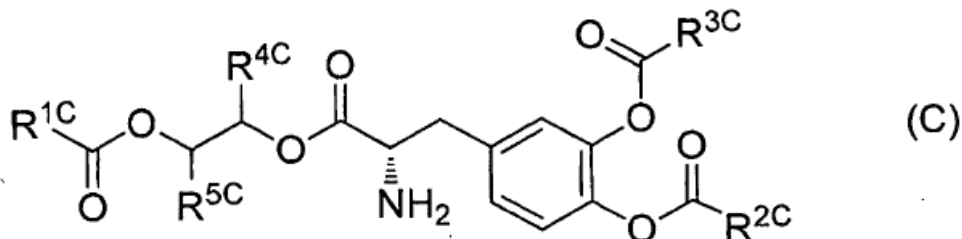
(en la que R^{1A} a R^{3A} cada uno de modo independiente representa un átomo de hidrógeno, un 4-aminobutirilo, o grupo butirilo; y R^{4A} representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, butiriloalquilo, o 4-aminobutiriloalquilo) (por cierto, las definiciones de los grupos respectivos son extractos) (véase PTL 1);

4-((S)-2-amino-2-metoxicarbonil-etil)-2-(3,3-dimetil-butiriloxi)fenil éster del ácido 3,3-dimetil-butírico representado por la fórmula (B) descrito en el documento WO 2009/022098:



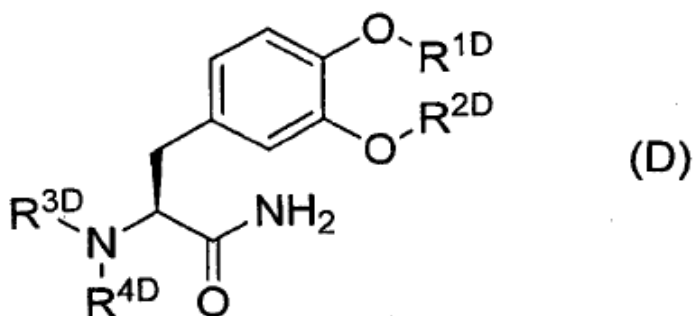
(véase PTL 2);

un compuesto representado por la fórmula general (C) que se describe en el documento WO 2008/079387:



5 en la que R^{1C} representa alquilo C₁₋₈, alquilo C₁₋₈ sustituido, alcoxi C₁₋₈, o similares; R^{2C} y R^{3C} cada uno de modo independiente representa alquilo C₁₋₈, alquilo C₁₋₈ sustituido, alcoxi C₁₋₈, o similares; y R^{4C} y R^{5C} cada uno de modo independiente representa un átomo de hidrógeno, alquilo C₁₋₈, alquilo C₁₋₈ sustituido, o similares) (por cierto, las definiciones de los grupos respectivos son extractos) (véase PTL 3);

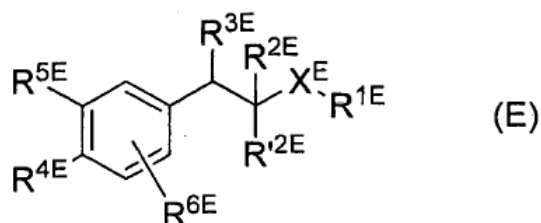
un compuesto representado por la fórmula general (D) que se describe en el documento WO 2007/104959:



10 (en la que R^{1D} y R^{2D} cada uno de modo independiente representa -C(=O)R^{5D} o -C(=O)OR^{5D}, o al menos uno de R^{1D} y R^{2D} representa un átomo de hidrógeno y el otro representa -C(=O)R^{5D} o -C(O)OR^{5D}; R^{3D} y R^{4D} cada uno de modo independiente representa un átomo de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido, cicloalquilo C₃₋₆, o similares; R^{5D} representa un átomo de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido, o-CH₂Q^D; y Q^D representa un anillo carbocíclico o heterocíclico monocíclico de 3 a 6 miembros) (por cierto, las definiciones de los grupos respectivos son extractos) (véase PTL 4);

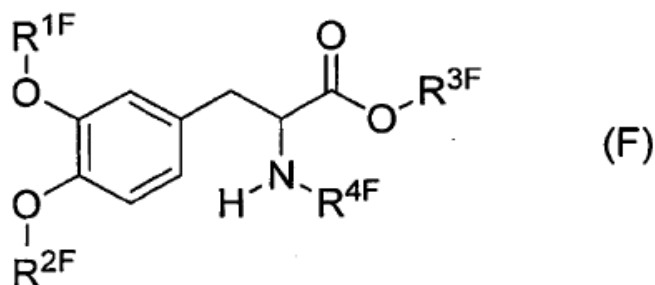
15

un compuesto representado por la fórmula general (E) que se describe en el documento WO 2007/109882:



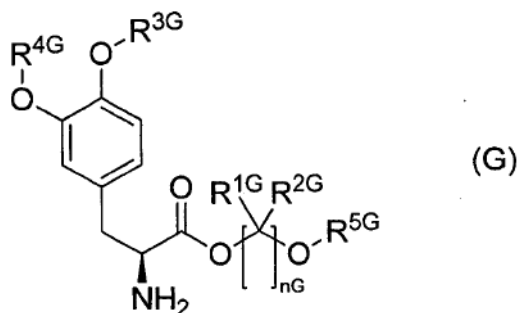
20 (en la que X^E representa NR^{7E} (en la que R^{7E} representa un átomo de hidrógeno, un grupo acilo, o similares); R^{1E} representa un átomo de hidrógeno, NH₂, alquilo C₁₋₁₀, o similares; R^{2E} representa un átomo de hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, o similares; R^{3E} representa un átomo de hidrógeno, =O, SR^{8E} (en la que R^{8E} representa un átomo de hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, o similares), o similares; R^{4E} y R^{5E} cada uno de modo independiente representa OH, NH₂, o SH; y R^{6E} representa un átomo de hidrógeno, F, Cl, Br, I, o similares) (por cierto, las definiciones de los grupos respectivos son extractos) (véase PTL 5);

un compuesto representado por la fórmula general (F) que se describe en el documento WO 2006/119758:



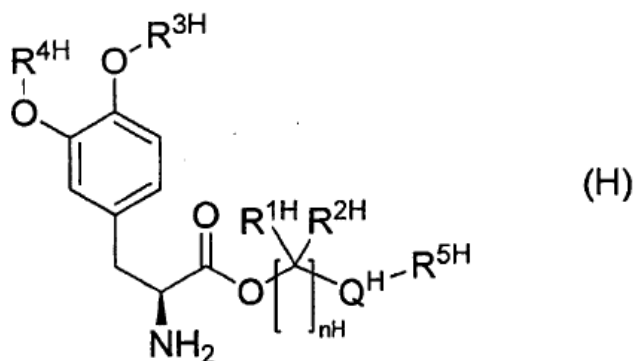
5 (en el que R^{1F} y R^{2F} cada uno de modo independiente representa -H, -CO-H, -CO-CH₃, o, similares; R^{3F} representa -CH₂CH₂-R^{5F}, -H, -CH₃, -C₂H₅, o similares; R^{4F} y R^{5F} cada uno de modo independiente representa -CO-R^{6F}, -CO-R^{7F}, -H, o similares; y R^{6F} y R^{7F} cada uno de modo independiente representa una cadena alquilo lineal que tiene 2 a 25 átomos de carbono, una cadena alquilo ramificada que tiene 2 a 25 átomos de carbono, o similares) (por cierto, las definiciones de los grupos respectivos son extractos) (véase PTL 6);

un compuesto representado por la fórmula general (G) que se describe en el documento WO 2005/121070:



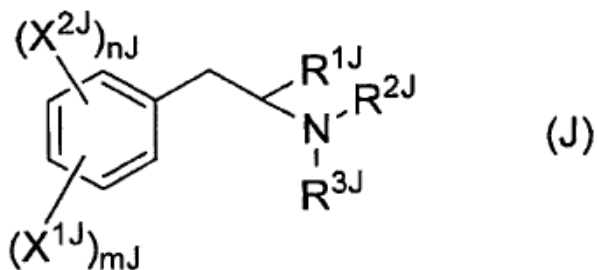
10 (en el que R^{1G} y R^{2G} cada uno de modo independiente representa un átomo de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, o similares; R^{3G} y R^{4G} cada uno de modo independiente representa un átomo de hidrógeno, -C(O)R^{7D}, -C(O)R^{7G}, o similares; R^{5G} se selecciona de alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, y similares; R^{7G} se selecciona de alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, y similares; y n_G representa un número entero de 1 a 6) (por cierto, las definiciones de los grupos respectivos son extractos) (véase PTL 7);

15 un compuesto representado por la fórmula general (H) que se describe en el documento WO 2005/121069:



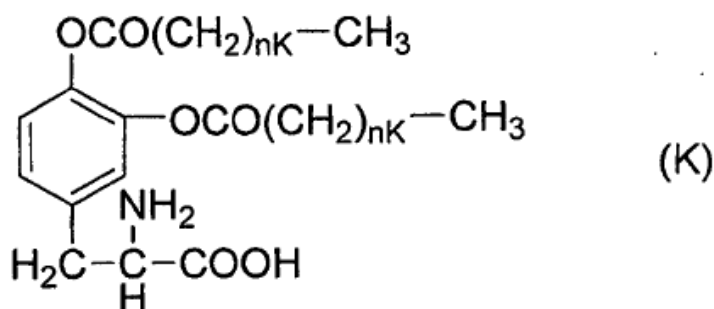
20 (en la que Q^H se selecciona de -X^H-CO- y -CO-X^H-; X^H se selecciona de -O- y -NR^{6H}; R^{6H} se selecciona de un átomo de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, y similares; n_H representa un número entero de 2 a 4; R^{1H} y R^{2H} se seleccionan de modo independiente de un átomo de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, y similares; R^{3H} y R^{4H} se seleccionan de modo independiente de un átomo de hidrógeno, -C(O)OR^{7H}, -C(O)R^{7H}, y similares; R^{5H} se selecciona de a átomo de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, y similares; y R^{7H} se selecciona de alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, y similares) (por cierto, las definiciones de los grupos respectivos son extractos) (véase PTL 8);

un compuesto representado por la fórmula general (J) descrito en la Publicación de la solicitud de patente europea No. 728469:



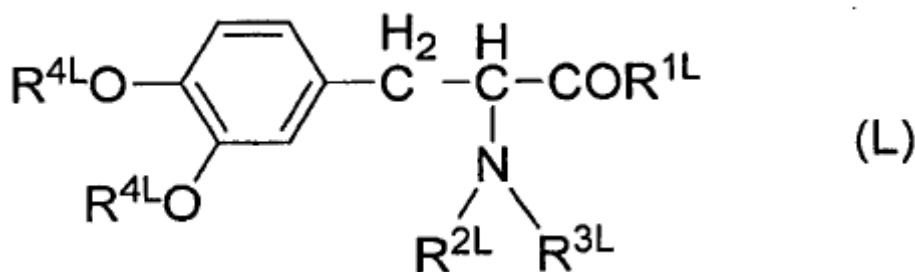
5 (en la que X^{1J} representa un átomo de hidrógeno, hidroxilo, metoxi, etoxi, acetiloxi, o similares; X^{2J} representa hidroxilo, metoxi, etoxi, acetiloxi, o similares; $mJ + nJ$ es 5 o menos; R^{1J} representa carbonilo, alcoxicarbonilo, benciloxicarbonilo, o similares; R^{2J} representa un átomo de hidrógeno, alquilo, alquilcarbonilo, alquiloxicarbonilo, benciloxicarbonilo, o similares; y R^{3J} representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, o similares) (por cierto, las definiciones de los grupos respectivos son extractos) (véase PTL 9);

10 un compuesto representado por la fórmula general (K) descrito en la Publicación de la solicitud de patente japonesa No. S49-061135:



(en la que nK representa un número entero de 0 a 2) (véase PTL 10);

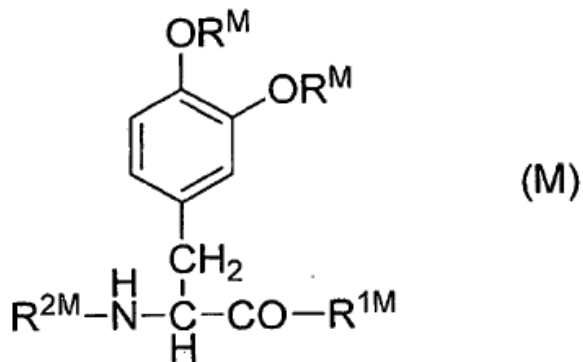
un compuesto representado por la fórmula general (L) descrito en la Publicación de la solicitud de patente alemana N° 2153800:



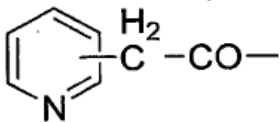
15 (en la que R^{1L} representa alquilo C_{1-7} , alquenilalcoxi C_{3-8} , o fenil alcoxi C_{1-7} ; R^{2L} representa un átomo de hidrógeno; R^{3L} representa un átomo de hidrógeno, un sustituyente que contiene 1 a 18 átomos de carbono, o similares; y R^{4L} representa un sustituyente que contiene 1 a 18 átomos de carbono o similares) (por cierto, las definiciones de los grupos respectivos son extractos) (véase PTL 11);

20

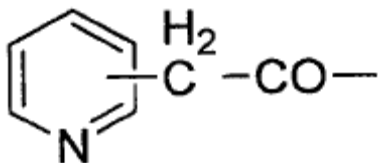
un compuesto representado por la fórmula general (M) descrito en la patente US N° 4.065.566:



(en la que R^M representa un átomo de hidrógeno, un grupo acilo, o H₂;



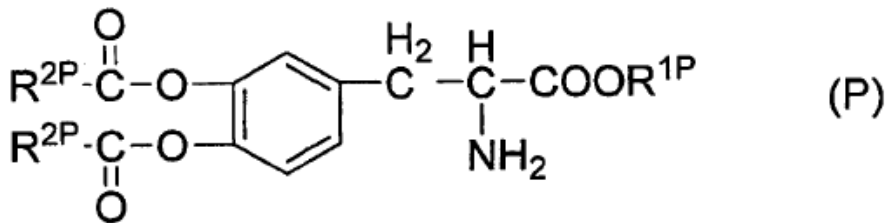
- 5 R^{1M} representa un grupo hidroxilo o un grupo-OM^M; M^M representa un metal alcalino o un ion amonio; y R^{2M} representa



(por cierto, las definiciones de los grupos respectivos son extractos) (véase PTL 12);

un compuesto representado por la fórmula general (P)

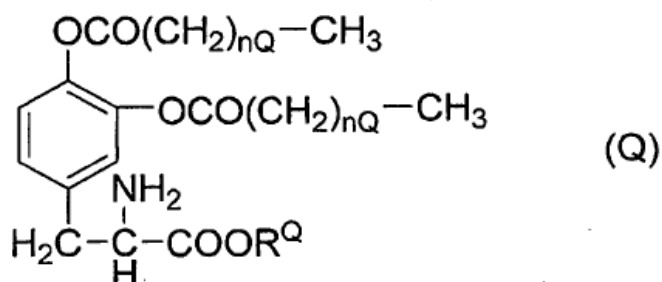
- 10 descrito en la Publicación de la solicitud de patente japonesa N° S47-031949:



(en la que R^{1P} representa un átomo de hidrógeno o un residuo éster; y R^{2P}CO representa un grupo acilo orgánico)

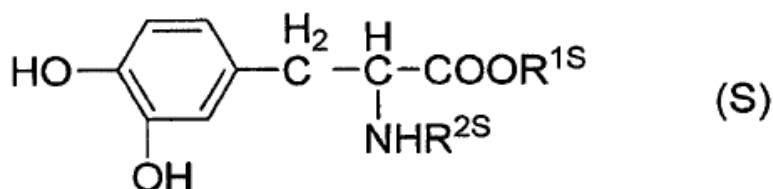
(por cierto, las definiciones de los grupos respectivos son extractos) (véase PTL 13);

un compuesto representado por la fórmula general (Q) descrito en la Publicación de la solicitud de patente japonesa N° S50-029527:



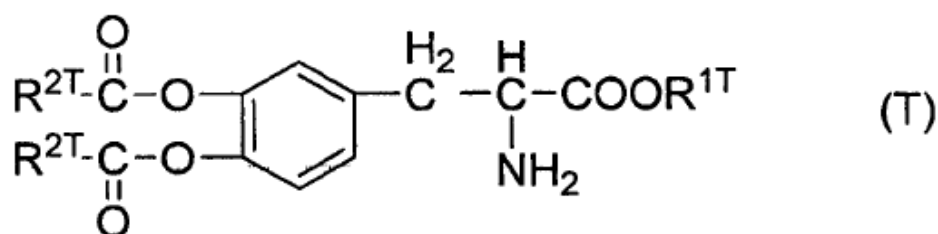
(en la que n_Q representa 0 a 2; y R^Q representa CH_3 o C_2H_5) (véase PTL 14);

5 un compuesto representado por la fórmula general (S) descrito en la Publicación de la solicitud de patente japonesa N° S48-072150:



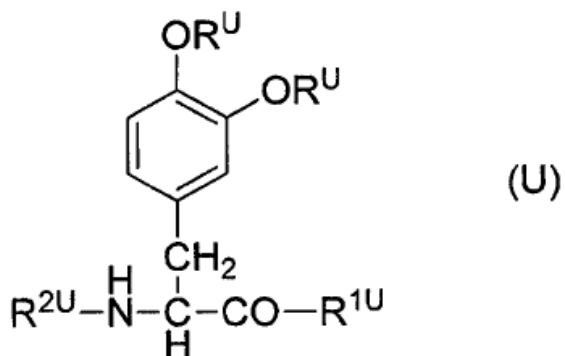
(en la que R^{1S} representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior o un grupo protector de carboxilo; y R^{2S} representa un grupo protector de amino) (véase PTL 15);

10 un compuesto representado por la fórmula general (T) descrito en la Publicación de la solicitud de patente japonesa N° S47-031950:



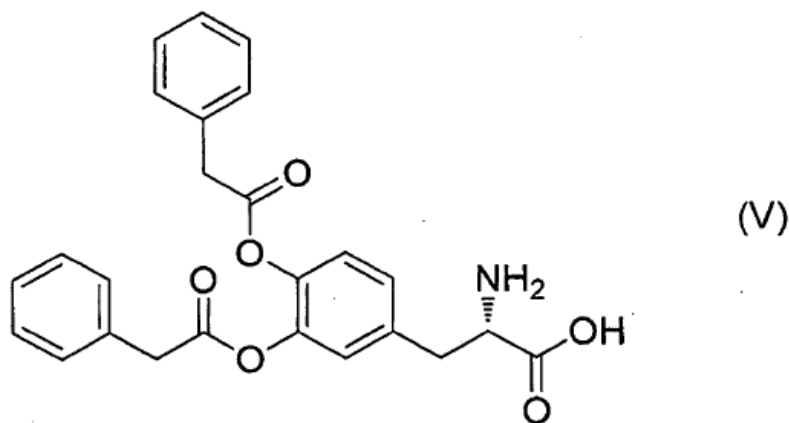
(en la que R^{1T} representa un átomo de hidrógeno o un residuo éster; y $R^{2T}CO$ representa un grupo acilo orgánico) (por cierto, las definiciones de los grupos respectivos son extractos) (véase PTL 16);

15 un compuesto representado por la fórmula general (U) descrito en la patente US N° 3,998.799:



(en la que R^U representa un átomo de hidrógeno, un grupo acilo, o similares; R^{1U} representa un grupo hidroxilo o un grupo- OM^U ; M^U se selecciona del grupo que consiste en un metal alcalino y un ion amonio; R^{2U} representa- COR^{3U} ; y R^{3U} representa un N,N-dialquil(C_1 - C_2)aminoácido, un cicloalquil C_4 - C_6 aminoácido, o similares) (por cierto, las definiciones de los grupos respectivos son extractos) (véase PTL 17); y

5 un compuesto representado por la fórmula (V) descrito en Neuropsychobiology, 1988, Vol, 19, N° 4, PP. 180-185:



(véase NPL 1).

10 Sin embargo, el ácido (2S)-2-amino-3-(3,4-bis((2-(benzoiloxi)-2-metilpropanoil)oxi)fenil)propanoico, una sal del mismo o un solvato del mismo, y su uso descrito en la presente invención no se describen en ninguna de esta técnica previa, y tampoco se deriva de una combinación de ninguna de estas técnicas previas.

Lista de citas

Bibliografía de patentes

- PTL 1: WO 2009/101616
- PTL 2: WO 2009/022098
- 15 PTL 3: WO 2008/079387
- PTL 4: WO 2007/104959
- PTL 5: WO 2007/109882
- PTL 6: WO 2006/119758
- PTL 7: WO 2005/121070
- 20 PTL 8: WO 2005/121069
- PTL 9: Publicación de la solicitud de patente europea N°
- PTL 10: Publicación de la solicitud de patente japonesa N° S49-061135
- PTL 11: German Patent Application Publication N° 2153800
- PTL 12: US Patent N° 4,065,566
- 25 PTL 13: Publicación de la solicitud de patente japonesa N° S47-031949
- PTL 14: Publicación de la solicitud de patente japonesa N° S50-029527
- PTL 15: Publicación de la solicitud de patente japonesa N° S48-072150
- PTL 16: Publicación de la solicitud de patente japonesa N° S47-031950
- PTL 17: Patente US N° 3,998.799

Bibliografía de no patentes

NPL 1: Neuropsychobiology, 1988, Vol. 19, Nº 4, PP. 180-185

Breve exposición de la invención**Problema técnico**

- 5 Un objeto de la presente invención es desarrollar un profármaco de levodopa que supere los problemas farmacocinéticos de la levodopa en pacientes con enfermedad de Parkinson y/o el síndrome de Parkinson y pueda proporcionar una concentración en sangre sanguínea efectiva en pequeño número de dosis, más particularmente, un profármaco de levodopa que pueda proporcionar una concentración sanguínea efectiva (una concentración plasmática efectiva: 0,4 a 1 µg/ml) de la levodopa en los seres humanos con un perfil de concentración sanguínea-tiempo plano, y reduzca la posibilidad de desarrollar efectos secundarios tales como la disquinesia o disminución del efecto tanto como sea posible.

Solución del problema

- 15 Los inventores de la presente invención realizaron estudios intensivos a fin de resolver el anterior objeto y como resultado, ellos hallaron que el ácido (2S)-2-amino-3-(3,4-bis((2-(benzoiloxi)-2-metilpropanoil)oxi)fenil)propanoico, que es una nueva sustancia, resuelve el anterior objeto, y de este modo se completa la presente invención.

Es decir, la presente invención se refiere a:

- [1] ácido (2S)-2-amino-3-(3,4-bis((2-(benzoiloxi)-2-metilpropanoil)oxi)fenil)propanoico, una sal del mismo, o un solvato del mismo;
- 20 [2] el compuesto de acuerdo con el punto anterior [1], que es ácido (2S)-2-amino-3-(3,4-bis((2-(benzoiloxi)-2-metilpropanoil)oxi)fenil)propanoico, tosilato del ácido (2S)-2-amino-3-(3,4-bis((2-(benzoiloxi)-2-etilpropanoil)oxi)fenil)propanoico, o clorhidrato del ácido (2S)-2-amino-3-(3,4-bis((2-(benzoiloxi)-2-metilpropanoil)oxi)fenil)propanoico;
- [3] el compuesto de acuerdo con el punto anterior [2], que es ácido (2S)-2-amino-3-(3,4-bis((2-(benzoiloxi)-2-metilpropanoil)oxi)fenil)propanoico cristalino;
- 25 [4] el compuesto de acuerdo con el punto [3], que tiene un punto de fusión de aproximadamente 177,0°C a 181,9°C;
- [5] el compuesto de acuerdo con el punto anterior [3], que tiene al menos picos en 2θ de 4,03, 7,21, 9,98, 10,72, 17,93, y 19,20 grados en un espectro de difracción de rayos X en polvo;
- [6] el compuesto de acuerdo con cualquiera de los puntos anteriores [3], que tiene picos en 2θ de 4,03, 7,21, 9,98, 10,72, 11,93, 12,90, 13,48, 14,65, 15,23, 15,99, 16,56, 17,23, 17,93, 19,20, 20,88, 21,66, 22,36, 22,50, y 24,58
- 30 grados en un espectro de difracción de rayos X en polvo;
- [7] el compuesto de acuerdo con cualquiera de los puntos anteriores [3], que tiene un pico exotérmico en 148,7°C y también tiene un pico endotérmicos en aproximadamente 184,7°C, 194,7°C, y 200,3°C en calorimetría diferencial de barrido;
- [8] el compuesto de acuerdo con el punto anterior [3], que tiene un punto de fusión de 174,7°C a 179,0°C;
- 35 [9] el compuesto de acuerdo con el punto anterior [3] o [12], que tiene al menos un pico 2θ de 4,62 grados en un espectro de difracción de rayos X en polvo;
- [10] el compuesto de acuerdo con el punto anterior [9], que tiene picos en 2θ de 4,62, 8,40, 9,54, 12,08, 15,38, y 18,16 grados en un espectro de difracción de rayos X en polvo;
- [11] el compuesto de acuerdo con el punto anterior [3], que tiene un pico exotérmico en 183,3°C y también tiene un pico endotérmicos en 192,2°C y 200,8°C en calorimetría diferencial de barrido;
- 40 [12] el compuesto de acuerdo con el punto anterior [2], que es tosilato de ácido (2S)-2-amino-3-(3,4-bis((2-(benzoiloxi)-2-metilpropanoil)oxi)fenil)propanoico cristalino;
- [13] el compuesto de acuerdo con el punto anterior [12], que tiene un punto de fusión de 132,0°C a 136,0°C;
- [14] el compuesto de acuerdo con el punto anterior [12], que tiene al menos picos en 2θ de 10,97, 11,58, 14,83, 16,36, 16,70, 19,42, 20,58, y 21,69 grados en un espectro de difracción de rayos X en polvo;
- 45 [15] el compuesto de acuerdo con el punto anterior [14], que tiene picos en 2θ de 5,15, 6,97, 7,46, 10,97, 11,58, 13,74, 14,83, 15,20, 16,10, 16,36, 16,70, 17,35, 18,30, 18,83, 19,42, 19,95, 20,58, 21,69, 22,63, 22,84, y 24,00 grados en un espectro de difracción de rayos X en polvo;

[16] el compuesto de acuerdo con el punto anterior [12], que tiene un pico endotérmico a 135,95°C en calorimetría diferencial de barrido;

[17] el compuesto de acuerdo con el punto anterior [12], que tiene un punto de fusión de 132,3°C a 135,3°C;

5 [18] el compuesto de acuerdo con el punto anterior [12], que tiene al menos picos en 2θ de 10,01, 11,88, 13,87, 15,01, 15,87, 16,07, 17,81, 18,65, 19,17, y 22,11 grados en un espectro de difracción de rayos X en polvo;

[19] el compuesto de acuerdo con el punto anterior [18], que tiene picos en 2θ de 4,04, 5,04, 5,54, 6,11, 6,60, 7,96, 8,62, 10,01, 10,32, 11,88, 12,88, 13,87, 15,01, 15,87, 16,07, 16,74, 17,17, 17,81, 18,65, 19,17, 19,72, 20,27, 20,93, 21,67, 22,11, 22,56, 23,11, 23,47, y 24,21 grados en un espectro de difracción de rayos X en polvo;

10 [20] el compuesto de acuerdo con el punto anterior [12], que tiene un pico endotérmico a 134,54°C en calorimetría diferencial de barrido;

[21] el compuesto de acuerdo con el punto anterior [2], que es clorhidrato del ácido (2S)-2-amino-3-(3,4-bis((2-(benzoiloxi)-2-metilpropanoil)oxi)fenil)propanoico amorfo;

[22] el compuesto de acuerdo con el punto anterior [21], que tiene un punto de fusión de 112,0°C a 117,0°C;

15 [23] el compuesto de acuerdo con el punto anterior [21], que tiene un pico endotérmico a 82,83°C en calorimetría diferencial de barrido;

[24] una composición farmacéutica que comprende ácido (2S)-2-amino-3-(3,4-bis((2-(benzoiloxi)-2-metilpropanoil)oxi)fenil)propanoico, una sal del mismo, o un solvato del mismo;

[25] la composición farmacéutica de acuerdo con el punto anterior [24], para usar en la prevención y/o tratamiento de enfermedad de Parkinson y/o síndrome de Parkinson;

20 [26] la composición farmacéutica de acuerdo con el punto anterior [24], que comprende una combinación de ácido (2S)-2-amino-3-(3,4-bis((2-(benzoiloxi)-2-metilpropanoil)oxi)fenil)propanoico, una sal del mismo, o un solvato del mismo, y un inhibidor de L-aminoácido decarboxilasa aromática, y/o un inhibidor de catecol-O-metiltransferasa;

[27] la composición farmacéutica de acuerdo con el punto anterior [26], en la que el inhibidor de L-aminoácido decarboxilasa aromática es hidrato de carbidopa o clorhidrato de benserazida;

25 [28] la composición farmacéutica de acuerdo con el punto anterior [26], en la que el inhibidor de catecol-O-metiltransferasa es entacapona, tolcapona, nitecapona, BIA-3-202, o CGP-28014;

[29] la composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de los puntos anteriores [26] a [28], que es una preparación de combinación;

30 [30] (2S)-2-amino-3-(3,4-bis((2-(benzoiloxi)-2-metilpropanoil)oxi)fenil)propanoico, una sal del mismo, o un solvato del mismo for preventing y/o treating enfermedad de Parkinson y/o síndrome de Parkinson;

[31] ácido (2S)-2-amino-3-(3,4-bis((2-(benzoiloxi)-2-metilpropanoil)oxi)fenil)propanoico, una sal del mismo, o un solvato del mismo para usar de acuerdo con el punto anterior [30], en combinación con un inhibidor de L-aminoácido decarboxilasa aromática y/o un inhibidor de catecol-O-metiltransferasa, por administración simultánea o secuencial.

Efectos ventajosos de la invención

35 Ácido (2S)-2-Amino-3-(3,4-bis((2-(benzoiloxi)-2-metilpropanoil)oxi)fenil)propanoico, una sal del mismo, o un solvato del mismo (de aquí en adelante, a veces abreviado colectivamente como "compuesto de la presente invención") es un profármaco de levodopa que supera los problemas farmacocinéticos de la levodopa y puede proporcionar una concentración sanguínea efectiva de levodopa en pequeño número de dosis. Al tomar el compuesto de la presente invención en lugar de levodopa, se puede mantener concentración sanguínea efectiva de levodopa durante

40 aproximadamente 16 horas en dos dosis por día (a lo sumo tres dosis por día) en pacientes con la enfermedad de Parkinson y/o síndrome de Parkinson que tomó levodopa en el pasado, preferiblemente pacientes con enfermedad de Parkinson y/o síndrome de Parkinson que tomó levodopa en combinación con un DCI en el pasado. Debido a que se puede obtener la misma eficacia mediante la dosificación dos veces al día, también se puede mejorar el cumplimiento del fármaco en los pacientes que tenían que tomar un preparado de levodopa en 6 a 12 dosis por día.

45 Además, el compuesto de la presente invención es un profármaco capaz de proporcionar una concentración sanguínea efectiva (una concentración plasmática efectiva: 0,4 a 1 µg/ml) de la levodopa durante un largo período de tiempo en los seres humanos, y reduce la posibilidad de desarrollar efectos secundarios tales como la disquinesia o disminución del efecto tanto como sea posible, proporcionando un perfil de concentración sanguínea-tiempo plano.

50 Además, el compuesto de la presente invención es un fármaco que no plantea ninguna preocupación acerca de la mutagenicidad. El examen realizado por los inventores de la presente invención reveló que entre los profármacos de

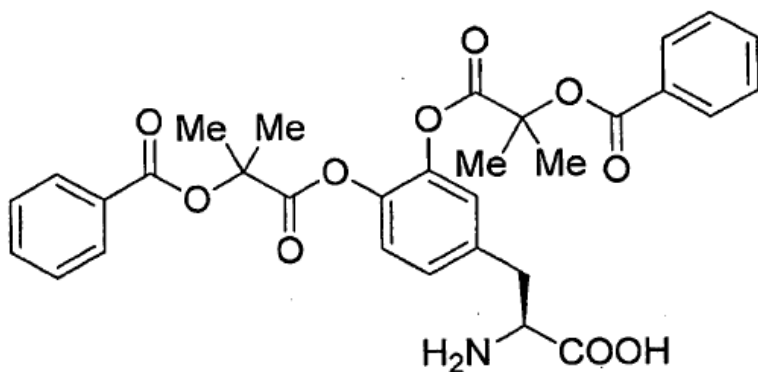
levodopa, en particular algunos compuestos que muestran la retención sanguínea prolongada, hay algunos pocos compuestos que confirmaron tener mutagenicidad en un ensayo de mutagenicidad utilizando células de mamífero. Sin embargo, debido a que el compuesto de la presente invención no tiene mutagenicidad, incluso en el caso en el que un fármaco tiene que ser tomado durante un período tan largo como varios años o décadas tal como la enfermedad de Parkinson y/o síndrome de Parkinson, los pacientes pueden continuar tomando el medicamento sin preocuparse.

Breve descripción de los dibujos

- La Fig. 1 muestra un perfil de concentración plasmática-tiempo de levodopa cuando la levodopa o el compuesto de la presente invención se administró a perros en la condición de usar un DCI (carbidopa) en combinación.
- 10 La Fig. 2 muestra una simulación de un perfil de concentración plasmática-tiempo de levodopa en los seres humanos obtenidos usando los datos cinéticos de levodopa o el compuesto de la presente invención en los perros bajo la condición de usar DCI (carbidopa) en combinación.
- La Fig. 3 muestra un cambio en el comportamiento rotacional cuando la levodopa o el compuesto de la presente invención se administró bajo la condición de uso de un DCI (benserazida) en combinación a un modelo de rata inyectado con 6-hidroxidopamina en el haz medial del cerebro anterior.
- 15 La Fig. 4 muestra un gráfico del espectro de difracción de rayos X en polvo de ácido (2S)-2-amino-3-(3,4-bis((2-(benzoiloxi)-2-metilpropanoil)oxi)fenil)propanoico cristalino (cristal tipo A) obtenido en el Ejemplo 9.
- La Fig. 5 muestra un gráfico de calorimetría diferencial de barrido del ácido (2S)-2-amino-3-(3,4-bis((2-(benzoiloxi)-2-metilpropanoil)oxi)fenil)propanoico cristalino (cristal tipo A) obtenido en el Ejemplo 9.
- 20 La Fig. 6 muestra un gráfico del espectro de absorción de infrarrojo de ácido (2S)-2-amino-3-(3,4-bis((2-(benzoiloxi)-2-metilpropanoil)oxi)fenil)propanoico cristalino (cristal tipo A) obtenido en el Ejemplo 9.
- La Fig. 7 muestra un gráfico del espectro de difracción de rayos X en polvo de ácido (2S)-2-amino-3-(3,4-bis((2-(benzoiloxi)-2-metilpropanoil)oxi)fenil)propanoico cristalino (cristal tipo B) obtenido en el Ejemplo 10.
- 25 La Fig. 8 muestra un gráfico de calorimetría diferencial de barrido de ácido (2S)-2-amino-3-(3,4-bis((2-(benzoiloxi)-2-metilpropanoil)oxi)fenil)propanoico cristalino (cristal tipo B) obtenido en el Ejemplo 10.
- La Fig. 9 muestra un gráfico del espectro de absorción de infrarrojo de ácido (2S)-2-amino-3-(3,4-bis((2-(benzoiloxi)-2-metilpropanoil)oxi)fenil)propanoico cristalino (cristal tipo B) obtenido en el Ejemplo 10.
- La Fig. 10 muestra gráfico del espectro de difracción de rayos X en polvo de tosilato de ácido (2S)-2-amino-3-(3,4-bis((2-(benzoiloxi)-2-metilpropanoil)oxi)fenil)propanoico cristalino (cristal tipo A) obtenido en el Ejemplo 6.
- 30 Fig. 11 muestra un gráfico de calorimetría diferencial de barrido de tosilato de ácido (2S)-2-amino-3-(3,4-bis((2-(benzoiloxi)-2-metilpropanoil)oxi)fenil)propanoico cristalino (cristal tipo A) obtenido en el Ejemplo 6.
- Fig. 12 muestra un gráfico del espectro de absorción de infrarrojo de tosilato de ácido (2S)-2-amino-3-(3,4-bis((2-(benzoiloxi)-2-metilpropanoil)oxi)fenil)propanoico cristalino (cristal tipo A) obtenido en el Ejemplo 6.
- La Fig. 13 muestra un gráfico del espectro de difracción de rayos X en polvo de tosilato de ácido (2S)-2-amino-3-(3,4-bis((2-(benzoiloxi)-2-metilpropanoil)oxi)fenil)propanoico cristalino (cristal tipo B) obtenido en el Ejemplo 7.
- 35 Fig. 14 muestra a gráfico de calorimetría diferencial de barrido de ácido tosilato de ácido (2S)-2-amino-3-(3,4-bis((2-(benzoiloxi)-2-metilpropanoil)oxi)fenil)propanoico cristalino (cristal tipo B) obtenido en el Ejemplo 7.
- La Fig. 15 muestra un gráfico del espectro de absorción de infrarrojo de tosilato de ácido (2S)-2-amino-3-(3,4-bis((2-(benzoiloxi)-2-metilpropanoil)oxi)fenil)propanoico cristalino (cristal tipo B) obtenido en el Ejemplo 7.
- 40 La Fig. 16 muestra un gráfico del espectro de difracción de rayos X en polvo de clorhidrato de ácido (2S)-2-amino-3-(3,4-bis((2-(benzoiloxi)-2-metilpropanoil)oxi)fenil)propanoico amorfo obtenido en el Ejemplo 5.
- La Fig. 17 muestra un gráfico de calorimetría diferencial de barrido de clorhidrato de ácido (2S)-2-amino-3-(3,4-bis((2-(benzoiloxi)-2-metilpropanoil)oxi)fenil)propanoico amorfo obtenido en el Ejemplo 5.
- 45 La Fig. 18 muestra un gráfico del espectro de absorción de infrarrojo de clorhidrato de ácido (2S)-2-amino-3-(3,4-bis((2-(benzoiloxi)-2-metilpropanoil)oxi)fenil)propanoico amorfo obtenido en el Ejemplo 5.

Descripción de las formas de realización

En la presente invención, el ácido (2S)-2-amino-3-(3,4-bis((2-(benzoiloxi)-2-metilpropanoil)oxi)fenil)propanoico es un compuesto representado por la siguiente fórmula.



- 5 Como es apreciado por los expertos en la técnica, en la presente invención, a menos que se especifique de otro modo, el símbolo



indica que el sustituyente unido al mismo está detrás de la lámina (es decir, configuración α); el símbolo



- 10 indica que el sustituyente unido al mismo está en frente de la lámina (es decir, configuración β); y el símbolo



indica que el sustituyente unido al mismo está en una configuración α , configuración β , o una mezcla de este en una relación arbitraria.

- 15 En la presente invención, a menos que se especifique de otro modo, se incluyen todos los isómeros. Por ejemplo, los isómeros debido a la presencia de carbono asimétrico o similar (isómero R, isómero S, configuración α , configuración β , enantiómeros, y diastereómeros), isómeros ópticamente activos que tienen actividad óptica (D-isómero, L-isómero, d-isómero, y l-isómero), compuestos polares en la separación cromatográfica (compuestos polares altos y compuestos polares bajos), compuestos de equilibrio (tales como tautómeros con un enlace amida), isómeros rotacionales, sus mezclas en una relación arbitraria, y mezclas racémicas están todas incluidos en la
20 presente invención.

- 25 En la presente invención, el ácido (2S)-2-amino-3-(3,4-bis((2-(benzoiloxi)-2-metilpropanoil)oxi)fenil)propanoico se convierte en una sal correspondiente por un procedimiento conocido. Como la sal, se prefiere una sal soluble en agua. Los ejemplos de una sal adecuada incluyen sales de adición de ácido (tales como sales de ácidos inorgánicos tales como clorhidratos, bromhidratos, yodhidratos, sulfatos, fosfatos y nitratos, y sales de ácidos orgánicos tales como acetatos, lactatos, tartratos, citratos, benzoatos, metansulfonatos, etansulfonatos, bencensulfonatos, toluensulfonatos, p-toluensulfonatos (tosilatos), isetionatos, glucuronatos y gluconatos), sales de aminoácidos naturales (tales como ácido aspártico y ácido glutámico), sales de metales alcalinos (tales como sodio y potasio), sales de metales alcalinotérreos (tales como calcio y magnesio), sales de amonio, sales de tetrametil amonio, sales de tetrabutyl amonio, sales de aminas orgánicas farmacéuticamente aceptables (tales como alquilaminas (tales como metilamina, dimetilamina, trimetilamina, y trietilamina), aminas heterocíclicas (tales como piridina, picolina, y piperidina), alcanolaminas (tales como etanolamina, dietanolamina, y trietanolamina), dicitclohexilamina, N,N-dibenciletilendiamina, ciclopentilamina, bencilamina, dibencilamina, fenetilamina, tris (hidroximetil) metilamina, y N-metil-D-glucamina), y sales de aminoácidos básicos naturales (tales como arginina, lisina, ornitina e histidina).

El ácido (2S)-2-amino-3-(3,4-bis((2-(benzoiloxi)-2-metilpropanoil)oxi)fenil) propanoico y una sal de los mismos también se pueden convertir en un solvato. El solvato es preferiblemente de baja toxicidad y soluble en agua. Ejemplos de un solvato adecuados incluyen solvatos con, por ejemplo, agua o un disolvente alcohólico (tal como etanol).

- 5 Además, cada átomo constituyente del ácido (2S)-2-amino-3-(3,4-bis((2-(benzoiloxi)-2-metilpropanoil)oxi)fenil)propanoico, una sal del mismo, o un solvato del mismo puede estar sustituido con un isótopo del mismo (tal como ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C o ^{125}I), o similares según sea necesario.

10 En la presente invención, el ácido (2S)-2-amino-3-(3,4-bis((2-(benzoiloxi)-2-metilpropanoil)oxi)fenil)propanoico, una sal del mismo, o un solvato del mismo, es decir, el compuesto de la presente invención no se limita a la forma cristalina de los mismos, y puede ser cristalino o amorfo, o puede ser una mezcla de un compuesto cristalino y un compuesto amorfo en una proporción arbitraria. Se puede determinar cuál forma cristalina tiene el compuesto de la presente invención mediante la realización de la medición utilizando procedimientos analíticos conocidos para ser utilizados para el análisis cristalográfico tal como la espectrometría de difracción de rayos X en polvo, calorimetría diferencial de barrido, espectrometría de absorción de infrarrojo, y un procedimiento de determinación de punto de fusión solos o en combinación.

15 Se ha confirmado que entre los compuestos de la presente invención, por ejemplo, el ácido (2S)-2-amino-3-(3,4-bis((2-(benzoiloxi)-2-metilpropanoil)oxi)fenil)propanoico tiene al menos dos formas cristalinas (que se denominan como cristal tipo A y cristal tipo B de una manera distinguible en la presente descripción en aras de la conveniencia).

20 El cristal tipo A del ácido (2S)-2-amino-3-(3,4-bis((2-(benzoiloxi)-2-metilpropanoil)oxi)fenil)propanoico se caracteriza porque, por ejemplo, en un análisis por espectrometría de difracción de rayos X en polvo, que tiene al menos picos en los picos en 2θ de 4,03, 7,21, 9,98, 10,72, 17,93, y 19,20 grados, preferentemente tiene picos en 2θ de 4,03, 7,21, 9,98, 10,72, 11,93, 12,90, 13,48, 14,65, 15,23, 15,99, 16,56, 17,23, 17,93, 19,20, 20,88, 21,66, 22,36, 22,50, y 24,58 grados, más preferentemente muestra los datos mostrados en la Tabla 3 en el Ejemplo 9 que se describe a continuación, con particular preferencia muestra sustancialmente los mismos datos que un gráfico del espectro de difracción de rayos X en polvo mostrado en la Fig. 4.

El cristal de tipo A del ácido (2S)-2-amino-3-(3,4-bis((2-(benzoiloxi)-2-metilpropanoil)oxi)fenil)propanoico se caracteriza porque, por ejemplo, en un análisis por calorimetría diferencial de barrido, tiene un pico exotérmico a $148,7^\circ\text{C}$ y también tiene un pico endotérmicos alrededor de $184,7^\circ\text{C}$, $194,7^\circ\text{C}$, y $200,3^\circ\text{C}$, preferentemente muestra sustancialmente los mismos datos que un gráfico de calorimetría diferencial de barrido mostrado en la Fig. 5.

30 El cristal de tipo A del ácido (2S)-2-amino-3-(3,4-bis((2-(benzoiloxi)-2-metilpropanoil)oxi)fenil)propanoico se caracteriza porque, por ejemplo, en un análisis por espectrometría de absorción de infrarrojos, muestra absorción a 1771, 1720, 1632, 1602, 1543, 1506, 1469, 1451, 1387, 1359, 1316, 1287, 1203, 1165, 1093, 1069, 1026, 957, 937, 898, 863, 802, 742, 710, 687, 615, 557, 526, 490, 482, 452, 424, 416, y 408 cm^{-1} , preferentemente muestra sustancialmente los mismos datos que un gráfico del espectro de absorción de infrarrojo mostrado en la Fig. 6.

35 El cristal de tipo A del ácido (2S)-2-amino-3-(3,4-bis((2-(benzoiloxi)-2-metilpropanoil)oxi)fenil)propanoico se caracteriza porque, por ejemplo, en un análisis mediante un procedimiento de determinación del punto de fusión, tiene un punto de fusión de $177,0^\circ\text{C}$ a $181,9^\circ\text{C}$.

40 El cristal tipo B del ácido (2S)-2-amino-3-(3,4-bis((2-(benzoiloxi)-2-metilpropanoil)oxi)fenil)propanoico se caracteriza porque, por ejemplo, en un análisis por espectrometría de difracción de rayos X en polvo, tiene al menos picos en un pico en 2θ de 4,62 grados, preferentemente tiene picos en 2θ de 4,62, 8,40, 9,54, 12,08, 15,38, y 18,16 grados, más preferentemente muestra los datos mostrados en la Tabla 4 en el Ejemplo 10 que se describe a continuación, con particular preferencia muestra sustancialmente los mismos datos que un gráfico del espectro de difracción de rayos X en polvo mostrado en la Fig. 7.

45 El cristal tipo B del ácido (2S)-2-amino-3-(3,4-bis((2-(benzoiloxi)-2-metilpropanoil)oxi)fenil)propanoico se caracteriza porque, por ejemplo, en un análisis por calorimetría diferencial de barrido, tiene un pico exotérmico a $183,3^\circ\text{C}$ y también tiene un pico endotérmicos en $192,2^\circ\text{C}$ y $200,8^\circ\text{C}$, preferentemente muestra sustancialmente los mismos datos que un gráfico de calorimetría diferencial de barrido mostrado en la Fig. 8.

50 El cristal tipo B del ácido (2S)-2-amino-3-(3,4-bis((2-(benzoiloxi)-2-metilpropanoil)oxi)fenil)propanoico se caracteriza porque, por ejemplo, en un análisis por espectrometría de absorción de infrarrojos, muestra absorción a 1771, 1715, 1608, 1505, 1469, 1452, 1411, 1386, 1368, 1352, 1315, 1288, 1256, 1201, 1166, 1092, 1070, 1026, 955, 895, 865, 803, 744, 711, 675, 617, 605, 472, 444, 432, y 414 cm^{-1} , preferentemente muestra sustancialmente los mismos datos que un gráfico del espectro de absorción de infrarrojo mostrados en la Fig. 9.

55 El cristal tipo B del ácido (2S)-2-amino-3-(3,4-bis((2-(benzoiloxi)-2-metilpropanoil)oxi)fenil)propanoico se caracteriza porque, por ejemplo, en un análisis mediante un procedimiento de determinación del punto de fusión, tiene un punto de fusión de $174,7^\circ\text{C}$ a $179,0^\circ\text{C}$.

Además, se ha confirmado que entre los compuestos de la presente invención, por ejemplo, el tosilato del ácido

(2S)-2-amino-3-(3,4-bis((2-(benzoiloxi)-2-metilpropanoil)oxi)fenil)propanoico tiene al menos dos formas cristalinas (que se denominan como cristal tipo A y cristal tipo B de una manera distinguida en la presente descripción en aras de la conveniencia).

5 El cristal de tipo A del tosilato del ácido (2S)-2-amino-3-(3,4-bis((2-(benzoiloxi)-2-metilpropanoil)oxi)fenil)propanoico se caracteriza porque, por ejemplo, en un análisis por espectrometría de difracción de rayos X en polvo, tiene al menos picos en 2θ de 10,97, 11,58, 14,83, 16,36, 16,70, 19,42, 20,58, y 21,69 grados, preferentemente tiene picos en 2θ de 5,15, 6,97, 7,46, 10,97, 11,58, 13,74, 14,83, 15,20, 16,10, 16,36, 16,70, 17,35, 18,30, 18,83, 19,42, 19,95, 20,58, 21,69, 22,63, 22,84, y 24,00 grados, más preferentemente muestra los datos mostrados en la Tabla 1 en el Ejemplo 6 que se describe a continuación, con particular preferencia muestra sustancialmente los mismos datos que un gráfico del espectro de difracción de rayos X en polvo mostrado en la Fig. 10.

10 El cristal de tipo A de tosilato del ácido (2S)-2-amino-3-(3,4-bis((2-(benzoiloxi)-2-metilpropanoil)oxi)fenil)propanoico se caracteriza porque, por ejemplo, en un análisis por calorimetría diferencial de barrido, tiene un pico endotérmico a 135,95°C, preferentemente muestra sustancialmente los mismos datos que a gráfico de calorimetría diferencial de barrido mostrado en la Fig. 11.

15 El cristal de tipo A de tosilato del ácido (2S)-2-amino-3-(3,4-bis((2-(benzoiloxi)-2-metilpropanoil)oxi)fenil)propanoico se caracteriza porque, por ejemplo, en un análisis por espectrometría de absorción de infrarrojos, muestra absorción a 1780, 1712, 1599, 1508, 1452, 1388, 1316, 1289, 1217, 1166, 1120, 1090, 1071, 1036, 1026, 1010, 957, 900, 864, 817, 742, 713, 680, 622, 567, 550, 472, y 440 cm^{-1} , preferentemente muestra sustancialmente los mismos datos que un gráfico del espectro de absorción de infrarrojo mostrado en la Fig. 12.

20 El cristal de tipo A de tosilato del ácido (2S)-2-amino-3-(3,4-bis((2-(benzoiloxi)-2-metilpropanoil)oxi)fenil)propanoico se caracteriza porque, por ejemplo, en un análisis mediante un procedimiento de determinación del punto de fusión, tiene un punto de fusión de 132,0°C a 136,0°C.

25 El cristal tipo B del tosilato del ácido (2S)-2-amino-3-(3,4-bis((2-(benzoiloxi)-2-metilpropanoil)oxi)fenil)propanoico se caracteriza porque, por ejemplo, en un análisis por espectrometría de difracción de rayos X en polvo, tiene al menos picos en 2θ de 10,01, 11,88, 13,87, 15,01, 15,87, 16,07, 17,81, 18,65, 19,17, y 22,11 grados, preferentemente tiene picos en 2θ de 4,04, 5,04, 5,54, 6,11, 6,60, 7,96, 8,62, 10,01, 10,32, 11,88, 12,88, 13,87, 15,01, 15,87, 16,07, 16,74, 17,17, 17,81, 18,65, 19,17, 19,72, 20,27, 20,93, 21,67, 22,11, 22,56, 23,11, 23,47, y 24,21 grados, más preferentemente muestra los datos mostrados en la Tabla 2 en el Ejemplo 7 que se describe a continuación 7, con particular preferencia muestra sustancialmente los mismos datos que un gráfico del espectro de difracción de rayos X en polvo mostrado en la Fig. 13.

30 El cristal tipo B de tosilato del ácido (2S)-2-amino-3-(3,4-bis((2-(benzoiloxi)-2-metilpropanoil)oxi)fenil)propanoico se caracteriza porque, por ejemplo, en un análisis por calorimetría diferencial de barrido, tiene un pico endotérmico a 134,54°C, preferentemente muestra sustancialmente los mismos datos que a gráfico de calorimetría diferencial de barrido mostrado en la Fig. 14.

35 El cristal tipo B del tosilato del ácido (2S)-2-amino-3-(3,4-bis((2-(benzoiloxi)-2-metilpropanoil)oxi)fenil)propanoico se caracteriza porque, por ejemplo, en un análisis por espectrometría de absorción de infrarrojos, muestra absorción a 1781, 1711, 1600, 1507, 1315, 1287, 1220, 1203, 1166, 1119, 1088, 1070, 1036, 1027, 1010, 944, 898, 863, 816, 713, 681, 617, 567, 531, 517, 507, 484, 470, 452, 437, 421, y 413 cm^{-1} , preferentemente muestra sustancialmente los mismos datos que un gráfico del espectro de absorción de infrarrojo mostrado en la Fig. 15.

40 El cristal tipo B de tosilato del ácido (2S)-2-amino-3-(3,4-bis((2-(benzoiloxi)-2-metilpropanoil)oxi)fenil)propanoico se caracteriza porque, por ejemplo, en un análisis mediante un procedimiento de determinación del punto de fusión, tiene un punto de fusión de 132,3°C a 135,3°C.

Además, se ha confirmado que entre los compuestos de la presente invención, por ejemplo, el clorhidrato del ácido (2S)-2-amino-3-(3,4-bis((2-(benzoiloxi)-2-metilpropanoil)oxi)fenil)propanoico tiene una forma cristalina amorfa.

45 El clorhidrato de ácido (2S)-2-amino-3-(3,4-bis((2-(benzoiloxi)-2-metilpropanoil)oxi)fenil)propanoico amorfo se caracteriza porque, por ejemplo, en un análisis por espectrometría de difracción de rayos X en polvo, no se observan picos cristalinos.

50 El clorhidrato del ácido (2S)-2-amino-3-(3,4-bis((2-(benzoiloxi)-2-metilpropanoil)oxi)fenil)propanoico amorfo se caracteriza porque, por ejemplo, en un análisis por calorimetría diferencial de barrido, tiene un pico endotérmico a 82,83°C, preferentemente muestra sustancialmente los mismos datos que a gráfico de calorimetría diferencial de barrido mostrado en la Fig. 17.

55 El clorhidrato de ácido (2S)-2-amino-3-(3,4-bis((2-(benzoiloxi)-2-metilpropanoil)oxi)fenil)propanoico amorfo se caracteriza porque, por ejemplo, en un análisis por espectrometría de absorción de infrarrojos, muestra absorción a 3409, 2992, 2944, 2865, 2629, 1970, 1774, 1718, 1655, 1601, 1585, 1508, 1470, 1452, 1428, 1388, 1369, 1317, 1290, 1258, 1204, 1168, 1125, 1093, 1070, 1026, 1003, 958, 866, 806, 741, 714, 687, 617, 530, 496, 467, 447, y 419 cm^{-1} , preferentemente muestra sustancialmente los mismos datos que un gráfico del espectro de absorción de

infrarrojo mostrado en la Fig. 18.

El clorhidrato de ácido (2S)-2-amino-3-(3,4-bis((2-(benzoiloxi)-2-metilpropanoil)oxi)fenil)propanoico amorfo se caracteriza porque, por ejemplo, en un análisis mediante un procedimiento de determinación del punto de fusión, tiene un punto de fusión de 112,0°C a 117,0°C.

- 5 La forma cristalina del compuesto de la presente invención es especificada por las propiedades fisicoquímicas descritas en la presente descripción, sin embargo, los datos respectivos pueden variar ligeramente debido a la naturaleza de los mismos, y por lo tanto, no deben interpretarse en sentido estricto.

10 Por ejemplo, los datos obtenidos por espectrometría de difracción de rayos X en polvo, por ejemplo, la intensidad relativa puede variar ligeramente de acuerdo con la dirección de crecimiento del cristal, el tamaño de grano, la condición de medición, etc. debido a la naturaleza de los mismos, y por lo tanto, un ángulo de difracción (2θ) o un patrón general es importante para la determinación de la identificación de formas cristalinas. Además, en la determinación de la identificación de formas de cristal, si es necesario, una anchura media se lee de un gráfico del espectro de difracción de rayos X en polvo y se puede usar en combinación con un ángulo de difracción (2θ), un patrón general, o una intensidad relativa.

- 15 Además, los datos obtenidos por calorimetría de barrido diferencial o espectrometría de absorción de infrarrojos pueden variar ligeramente de acuerdo con la condición de medición, etc. debido a la naturaleza de los mismos, y por lo tanto, es importante un patrón general para la determinación de la identificación de formas cristalinas.

20 Por lo tanto, los compuestos que muestran un patrón general de al menos uno de los datos obtenidos por espectrometría de difracción de rayos X en polvo, calorimetría diferencial de barrido, y la espectrometría de absorción en el infrarrojo similar a la de la forma cristalina del compuesto de la presente invención descrita en la presente descripción están todos incluidos en la presente invención.

25 Por cierto, aunque puede ser fácilmente entendido por los expertos en la técnica, en los dibujos descritos a continuación en la presente descripción, en el gráfico de un espectro de difracción de rayos X en polvo, un ángulo de difracción (2θ) (grados) se indica en el eje horizontal (escala 2-theta), y una intensidad de difracción se indica en el eje vertical ((cuentas) de Lin); en el gráfico de calorimetría diferencial de barrido, un tiempo (min) o una temperatura (° C) se indica en el eje horizontal, y un flujo de calor está indicado en el eje vertical; y en el gráfico del espectro de absorción de infrarrojos, una longitud de onda está indicada en el eje horizontal (número de onda [cm⁻¹], y la transmitancia se indica en el eje vertical (% T).

30 El compuesto de la presente invención es un profármaco de levodopa y produce levodopa al metabolizarse in vivo, por ejemplo, a través de todos o algunos de los siguientes productos intermedios (1) a (7):

(1) ácido (S)-2-amino-3-(3-((2-(benzoiloxi)-2-metilpropanoil)oxi)-4-((2-hidroxi-2-metilpropanoil)oxi)fenil)propanoico;

(2) ácido (S)-2-amino-3-(4-((2-(benzoiloxi)-2-metilpropanoil)oxi)-3-((2-hidroxi-2-metilpropanoil)oxi)fenil)propanoico;

(3) ácido (S)-2-amino-3-(3-((2-(benzoiloxi)-2-metilpropanoil)oxi)-4-hidroxifenil)propanoico;

- 35 (4) ácido (S)-2-amino-3-(3,4-bis((2-hidroxi-2-metilpropanoil)oxi)fenil)propanoico;

(5) ácido (S)-2-amino-3-(4-((2-(benzoiloxi)-2-metilpropanoil)oxi)-3-hidroxifenil)propanoico;

(6) ácido (S)-2-amino-3-(4-hidroxi-3-((2-hidroxi-2-metilpropanoil)oxi)fenil)propanoico; y

(7) ácido (S)-2-amino-3-(3-hidroxi-4-((2-hidroxi-2-metilpropanoil)oxi)fenil)propanoico.

40 Como se describió anteriormente, el compuesto de la presente invención es un profármaco capaz de proporcionar una concentración sanguínea efectiva (una concentración plasmática efectiva: 0,4 a 1 µg/ml) de levodopa durante un largo período de tiempo en los seres humanos, y reduce la posibilidad de desarrollar efectos secundarios tales como la disquinesia o la disminución del efecto como sea posible, proporcionando un perfil de concentración sanguínea plana-tiempo de la levodopa.

45 Aunque también se proporcionará una descripción en los siguientes Ejemplos, tales propiedades del compuesto de la presente invención son provocadas por una combinación de los parámetros farmacocinéticos del compuesto de la presente invención, por ejemplo, (1) un "área bajo la curva de concentración sanguínea-tiempo (área bajo la curva (AUC))" calculada a partir de un perfil de concentración en sangre-tiempo de levodopa cuando se administra el compuesto de la presente invención y (2) una "relación de (C_{max}/C_{6hr}) de una concentración plasmática a 6 horas después de la administración oral (C_{6hr}) y una concentración plasmática máxima (C_{max})" calculada a partir de un perfil de concentración sanguínea-tiempo de levodopa cuando se administra el compuesto de la presente invención.

50 Aquí, (1) el "área bajo la curva de concentración sanguínea-tiempo (área bajo la curva (AUC))" calculada a partir de

un perfil de concentración en sangre-tiempo de levodopa cuando el compuesto de la presente invención se administra puede ser utilizado como un índice de la exposición a la levodopa, y (2) la "relación (C_{max}/C_{6hr}) de una concentración en plasma a las 6 horas después de la administración oral (C_{6hr}) y una concentración plasmática máxima (C_{max})" calculada a partir de un perfil de concentración en sangre-tiempo de levodopa cuando el compuesto de la presente invención se administra puede ser utilizado como un índice que indica el "grado de planicidad" del perfil de concentración de sangre-tiempo de la levodopa.

En los perros en la que la distribución orgánica de carboxiesterasa es más similar a la de los seres humanos, en el caso en que el compuesto de la presente invención se administra por vía oral a una dosis de, por ejemplo, 3 mg/kg expresada en términos de levodopa, el compuesto de la presente invención muestra una AUC descrita en el anterior (1) de, por ejemplo, 0,6 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$ o más, preferiblemente 0,7 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$ o más, más preferiblemente 0,8 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$ o más, con particular preferencia 0,85 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$ o más. Los valores que actúan como los límites superiores de los respectivos intervalos son los valores de la AUC (como valor en los Ejemplos, se describe 0,96 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$) de la levodopa cuando se administra por vía oral una cantidad equivalente de levodopa (en este caso, 3 mg/kg).

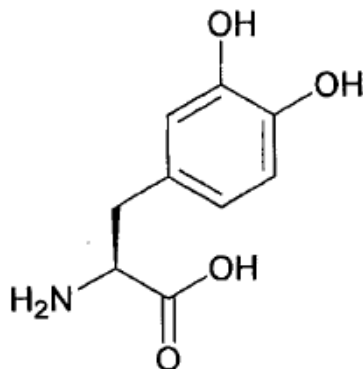
Además, en la misma condición, el compuesto de la presente invención muestra una C_{max}/C_{6hr} descrita en lo anterior (2) de, por ejemplo 100 o menos, preferentemente 75 o menos, más preferentemente 50 o menos, también más preferentemente 20 o menos, con particular preferencia 10 o menos.

El compuesto de la presente invención puede ser un "profármaco capaz de proporcionar una concentración en sangre efectiva de levodopa durante un largo período de tiempo" en los seres humanos, mediante la muestra de los valores preferidos de AUC descritos en lo anterior (1) y la $C_{m\acute{a}x}/C_{6hr}$ descrito en lo anterior (2) en combinación en un estudio cinético en perros, y puede ser "un profármaco que reduce la posibilidad de desarrollar efectos secundarios tales como la disquinesia o la disminución del efecto tanto como sea posible, proporcionando un perfil plano de concentración de sangre-tiempo de levodopa".

(Procedimiento para producir el compuesto de la presente invención]

El compuesto de la presente invención se puede producir de acuerdo con un procedimiento mostrado en los ejemplos descritos a continuación. Además, el compuesto de la presente invención también se puede producir de acuerdo con un procedimiento mostrado a continuación o un procedimiento similar a este, sin embargo, el procedimiento de producción no se limita a este.

El compuesto de la presente invención se puede producir usando levodopa:



como material de partida de acuerdo con el siguiente procedimiento: (A) protección del grupo amino \rightarrow (B) protección del grupo carboxilo \rightarrow (C) acilación del grupo hidroxilo \rightarrow (D) desprotección de los grupos protectores. Además, el orden de las etapas (A) y (B) se puede revertir según sea necesario.

(A) Protección del grupo amino

Una reacción de protección para el grupo amino es bien conocido, y por ejemplo, se puede ejemplificar (1) un procedimiento que usa un haluro ácido, (2) un procedimiento que usa un anhídrido ácido mixto, (3) un procedimiento que usa un agente condensante, etc..

Estos procedimientos se describirán específicamente a continuación.

(1) El procedimiento que usa un haluro ácido se lleva a cabo, por ejemplo, de la siguiente manera. Un ácido carboxílico reacciona con un agente de haluro ácido (tal como cloruro de oxalilo o cloruro de tionilo) en un disolvente orgánico (tal como cloroformo, diclorometano, éter dietílico, o tetrahidrofurano) o en ausencia de cualquier disolvente a -20°C a temperatura de reflujo, y el haluro ácido obtenido se hace reaccionar con una amina en presencia de una base (tal como piridina, trietilamina, dimetilnilina, dimetilaminopiridina, o diisopropiletamina) en un disolvente

orgánico (tal como cloroformo, diclorometano, éter dietílico, o tetrahidrofurano) a 0 a 40°C. Además, el procedimiento también se puede llevar a cabo por la reacción del haluro ácido obtenido con una amina usando una solución acuosa alcalina (tal como una solución acuosa de bicarbonato de sodio o una solución de hidróxido de sodio) en un disolvente orgánico (tal como dioxano o tetrahidrofurano) a 0 a 40°C.

5 (2) El procedimiento que usa un anhídrido ácido mixto se lleva a cabo, por ejemplo, de la siguiente manera. Un ácido carboxílico se hace reaccionar con un haluro ácido (tal como cloruro de pivaloilo, cloruro de tosilo, o cloruro de mesilo), un derivado ácido (tal como cloroformiato de etilo o cloroformiato de isobutilo), o un derivado de anhídrido ácido (tal como dicarbonato de di-ter-butilo) en un disolvente orgánico (tal como cloroformo, diclorometano, éter dietílico, o tetrahidrofurano) o en ausencia de cualquier disolvente en presencia de una base (tal como piridina, trietilamina, dimetilaminopiridina, o diisopropiletilamina) a 0 a 40°C, y el anhídrido ácido mixto obtenido se hace reaccionar con una amina en un disolvente orgánico (tal como cloroformo, diclorometano, éter dietílico, o tetrahidrofurano) a 0 a 40°C.

15 (3) El procedimiento que usa un agente condensante se lleva a cabo, por ejemplo, de la siguiente manera. Un ácido carboxílico se hace reaccionar con una amina en un disolvente orgánico (tal como cloroformo, diclorometano, dimetil formamida, éter dietílico, o tetrahidrofurano) o en ausencia de cualquier disolvente en presencia o ausencia de una base (tal como piridina, trietilamina, dimetilaminopiridina, o dimetilaminopiridina) usando un agente condensante (tal como 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC), 1-etil-3-(3-(dimetilamino)propil)carbodiimida (EDC), 1,1'-carbonildiimidazol (CDI), 2-cloro-1-metilpiridinoyodo, o anhídrido cíclico del ácido 1-propanofosfónico (T3P)) y usando o no usando 1-hidroxibenzotriazol (HOBT) a 0 a 40°C.

20 Las reacciones en estos métodos (1), (2), y (3) se llevan a cabo preferentemente en una atmósfera de gas inerte (tal como argón o nitrógeno) bajo una condición anhidra.

Los ejemplos del grupo protector para el grupo amino incluye un grupo benciloxicarbonilo (Cbz), un grupo tert-butoxicarbonilo (Boc), un grupo ariloxicarbonilo (Alloc), un grupo 1-metil-1-(4-bifenil)etoxicarbonilo (Bpoc), un grupo trifluoroacetilo, un grupo 9-fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc), un grupo bencilo (Bn), un grupo p-metoxibencilo, un grupo benciloximetilo (BOM), un grupo 2-(trimetilsilil)etoximetilo (SEM), y similares.

(B) Protección del grupo carboxilo

Una reacción de protección para el grupo carboxilo es bien conocido, y se puede ejemplificar por ejemplo, (1) un procedimiento que usa un haluro ácido, (2) un procedimiento que usa un anhídrido ácido mixto, (3) un procedimiento que usa un agente condensante, etc.

30 Estos métodos se describirán específicamente a continuación.

(1) El procedimiento que usa un haluro ácido se lleva a cabo, por ejemplo, de la siguiente manera. Un ácido carboxílico se hace reaccionar con un agente de haluro ácido (tal como cloruro de oxalilo o cloruro de tionilo) en un disolvente orgánico (tal como cloroformo, diclorometano, éter dietílico, o tetrahidrofurano) o en ausencia de cualquier disolvente a -20°C a temperatura de reflujo, y el haluro ácido obtenido se hace reaccionar con un alcohol en presencia o ausencia de una base (tal como piridina, trietilamina, dimetilaminopiridina, o diisopropiletilamina) en un disolvente orgánico (tal como cloroformo, diclorometano, éter dietílico, o tetrahidrofurano) a 0°C a la temperatura de reflujo del disolvente usado. Además, el procedimiento también se puede llevar a cabo por la reacción del haluro ácido usando una solución acuosa alcalina (tal como una solución acuosa de bicarbonato de sodio o una solución de hidróxido de sodio) en un disolvente orgánico (tal como dioxano o tetrahidrofurano) a 0 a 40°C.

45 (2) El procedimiento que usa un anhídrido ácido mixto se lleva a cabo, por ejemplo, de la siguiente manera. Un ácido carboxílico se hace reaccionar con un haluro ácido (tal como cloruro de pivaloilo, cloruro de tosilo, o cloruro de mesilo) o un derivado ácido (tal como cloroformiato de etilo o cloroformiato de isobutilo) en un disolvente orgánico (tal como cloroformo, diclorometano, éter dietílico, o tetrahidrofurano) o en ausencia de cualquier disolvente en presencia de una base (tal como piridina, trietilamina, dimetilaminopiridina, o diisopropiletilamina) a 0 a 40°C, y el anhídrido ácido mixto obtenido se hace reaccionar con un alcohol en un disolvente orgánico (tal como cloroformo, diclorometano, éter dietílico, o tetrahidrofurano) a 0 a 40°C.

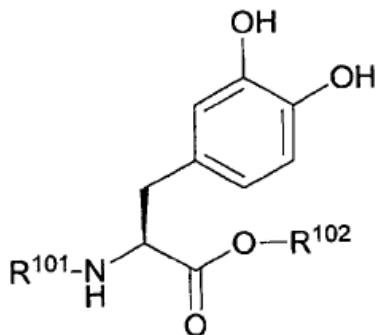
50 (3) El procedimiento que usa un agente condensante se lleva a cabo, por ejemplo, de la siguiente manera. Un ácido carboxílico se hace reaccionar con un alcohol en un disolvente orgánico (tal como cloroformo, diclorometano, dimetil formamida, éter dietílico, o tetrahidrofurano) o en ausencia de cualquier disolvente en presencia o ausencia de una base (tal como piridina, trietilamina, dimetilaminopiridina, o dimetilaminopiridina) usando un agente condensante (tal como 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC), 1-etil-3-[3-(dimetilamino)propil]carbodiimida (EDC), 1,1'-carbonildiimidazole (CDI), 2-cloro-1-metilpiridinoyodo, o anhídrido cíclico del ácido 1-propanofosfónico (T3P)) y usando o no 1-hidroxibenzotriazol (HOBT) a 0 a 40°C.

55 Las reacciones en estos métodos (1), (2), y (3) se llevan a cabo preferentemente en una atmósfera de gas inerte (tal como argón o nitrógeno) bajo una condición anhidra.

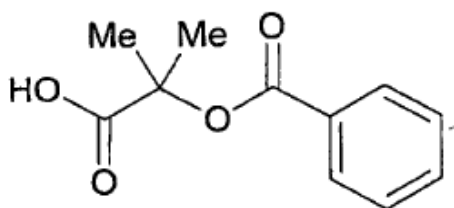
Los ejemplos del grupo protector para el grupo carboxilo incluyen metilo, etilo, ter-butilo, tricloroetilo, bencilo (Bn), fenacilo, p-metoxibencilo, tritilo, 2-clorotritilo, y similares.

(C) Acilación del grupo hidroxilo

- 5 La acilación del grupo hidroxilo de un compuesto obtenido mediante la protección del grupo amino y el grupo carboxilo de levodopa, es decir, un compuesto representado por la fórmula:



(en la que R^{101} representa un grupo protector para el grupo amino, y R^{102} representa un grupo protector para el grupo carboxilo) se lleva a cabo de la siguiente manera. Un ácido carboxílico representado por la fórmula:



- 10 se hace reaccionar con un agente de haluro ácido (tal como cloruro de oxalilo o cloruro de tionilo) en un disolvente orgánico (tal como cloroformo, diclorometano, éter dietílico, o tetrahidrofurano) o en ausencia de cualquier disolvente a -20°C a temperatura de reflujo, y el haluro ácido obtenido se hace reaccionar con un alcohol en presencia de a base (tal como piridina, trietilamina, dimetilaminopiridina, o diisopropiletilamina) en un disolvente orgánico (tal como cloroformo, diclorometano, éter dietílico, tetrahidrofurano, o acetonitrilo) a 0 a 40°C . Además, el
 15 procedimiento también se puede llevar a cabo por la reacción del haluro ácido usando una solución acuosa alcalina (tal como una solución acuosa de bicarbonato de sodio o a solución de hidróxido de sodio) en un disolvente orgánico (tal como dioxano o tetrahidrofurano) a 0 a 40°C .

(D) Desprotección de los grupos protectores

- 20 Una reacción de desprotección para los grupos protectores representados por R^{101} y R^{102} es conocida, y se puede llevar a cabo por el siguiente procedimiento. Los ejemplos de la reacción de desprotección incluyen:

- (1) una reacción de desprotección por una hidrólisis alcalina,
- (2) una reacción de desprotección en una condición ácida,
- (3) una reacción de desprotección por hidrogenolisis,
- (4) una reacción de desprotección para un grupo sililo,
- 25 (5) una reacción de desprotección usando un metal, y
- (6) una reacción de desprotección usando un complejo metálico.

Estos métodos se describirán específicamente a continuación.

- 30 (1) Una reacción de desprotección por hidrólisis alcalina se lleva a cabo, por ejemplo, en un disolvente orgánico (tal como etanol, tetrahidrofurano, o dioxano) usando un hidróxido de metal alcalino (tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, o hidróxido de litio), un hidróxido de metal alcalinotérreo (tal como, hidróxido de bario o hidróxido de calcio), o un carbonato (tal como, carbonato de sodio o carbonato de potasio), o una solución de esta o

una mezcla de esta a 0 a 40°C.

5 (2) Una reacción de desprotección en una condición ácida se lleva a cabo, por ejemplo, en un disolvente orgánico (tal como diclorometano, cloroformo, dioxano, acetato de etilo, o anisol) y en un ácido orgánico (tal como ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido metansulfónico, o ácido ptoluensulfónico) o un ácido inorgánico (tal como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico) o una de sus mezclas (tal como una mezcla de bromuro de hidrógeno y ácido acético) a 0 a 100°C.

10 (3) Una reacción de desprotección por hidrogenolisis se lleva a cabo, por ejemplo, en un disolvente (tal como un disolvente tipo éter (tal como tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano, o éter dietílico), un disolvente tipo alcohol (tal como metanol o etanol), un disolvente tipo benceno (tal como benceno o tolueno), un disolvente tipo cetona (tal como acetona o metil etil cetona), un disolvente tipo nitrilo (tal como acetonitrilo), un disolvente tipo amida (tal como dimetilformamida), agua, acetato de etilo, ácido acético, o un disolvente mixto de dos o más de estos disolventes) en presencia de un catalizador (tal como paladio-carbón, negro de paladio, hidróxido de paladio, óxido de platino, o níquel Raney) bajo presión normal o aumentada en una atmósfera de hidrógeno o en presencia de formiato de amonio a 0 a 200°C.

15 (4) Una reacción de desprotección para un grupo sillo se lleva a cabo, por ejemplo, en un disolvente orgánico miscible con agua (tal como tetrahidrofurano o acetonitrilo) usando fluoruro de tetrabutil amonio a 0 a 40°C.

20 (5) Una reacción de desprotección usando un metal se lleva a cabo, por ejemplo, en un disolvente ácido (tal como ácido acético, un buffer con un pH de 4,2 a 7,2, o un líquido mixto de tal solución y un disolvente orgánico tal como tetrahidrofurano) en presencia de polvo de zinc a 0 a 40°C, si es necesario, mediante la aplicación de una onda ultrasónica.

25 (6) Una reacción de desprotección que usa un complejo metálico se lleva a cabo, por ejemplo, en un disolvente orgánico (tal como diclorometano, dimetilformamida, tetrahidrofurano, acetato de etilo, acetonitrilo, dioxano, o etanol), agua, o un disolvente mixto de este en presencia de un reactivo de captura (tal como hidruro de tributilestaño, trietilsilano, dimedona, morfolina, dietilamina, o pirrolidina), un ácido orgánico (tal como ácido acético, ácido fórmico, o ácido 2-etilhexanoico), y/o una sal de ácido orgánico (tal como 2-etilhexanoato de sodio o 2-etilhexanoato de potasio) en presencia o ausencia de un reactivo de fosfina (tal como trifenilfosfina) usando un complejo metálico (tal como tetrakis(trifenilfosfina) paladio(0), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II), acetato de paladio(II), o cloruro de tris(trifenilfosfina)rodio (I)) a 0 a 40°C.

30 Además, la reacción de desprotección se puede llevar a cabo por un procedimiento diferente de los procedimientos descritos anteriormente, por ejemplo, por un procedimiento descrito en Protective Groups in Organic Synthesis (redactado por T. W. Greene, John Wiley & Sons, Inc., 1999).

A pesar de que puede ser fácilmente entendido por los expertos en la técnica, el compuesto blanco de presente invención se puede producir fácilmente mediante la selección de una reacción de desprotección adecuada de las reacciones de desprotección anteriores.

35 Por cierto, como se describió anteriormente, el compuesto de la presente invención no se limita a la forma cristalina de este. En otras palabras, el compuesto de la presente invención puede ser cristalino o amorfo, o puede ser una mezcla de un compuesto cristalino y un compuesto amorfo en una relación arbitraria.

40 En cuanto a varias formas cristalinas del compuesto de la presente invención, los métodos de producción detallada para los mismos se describen en los ejemplos descritos a continuación, y la producción de los mismos se puede llevar a cabo de acuerdo con el procedimiento. Además, dicha producción se puede llevar a cabo de acuerdo con un procedimiento descrito a continuación o un procedimiento similar al mismo, sin embargo, el método de producción no se limita a los mismos.

45 Por ejemplo, el tosilato de ácido (2S)-2-amino-3-(3,4-bis((2-(benzoiloxi)-2-metilpropanoil)oxi)fenil)propanoico cristalino se puede producir de acuerdo con un procedimiento descrito a continuación, un procedimiento similar al mismo, o un procedimiento descrito en los Ejemplos.

Más específicamente, un cristal tipo A de tosilato del ácido (2S)-2-amino-3-(3,4-bis((2-(benzoiloxi)-2-metilpropanoil)oxi)fenil)propanoico se puede producir por la reacción de alguno de los siguientes Procedimientos 1 y 2:

50 (Procedimiento 1) un procedimiento en el que después de que el ácido (2S)-3-(3,4-bis((2-(benzoiloxi)-2-metilpropanoil)oxi)fenil)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)propanoico se somete a una reacción de desprotección usando ácido p-toluensulfónico, un solvato de tosilato del ácido (2S)-2-amino-3-(3,4-bis((2-(benzoiloxi)-2-metilpropanoil)oxi)fenil)propanoico se produce sin realizar una operación de aislamiento, seguido por secado por calentamiento a presión reducida, por lo cual se produce un cristal tipo A; y

55 (Procedimiento 2) un procedimiento en el que después de que el ácido (2S)-3-(3,4-bis((2-(benzoiloxi)-2-metilpropanoil)oxi)fenil)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)propanoico se somete a una reacción de desprotección usando

el ácido p-toluensulfónico, un compuesto amorfo se extrae de la mezcla de reacción, y posteriormente se recristalizó, por lo cual se produce un cristal tipo A.

De aquí en adelante, se describirán en detalle los respectivos procedimientos.

(Procedimiento 1)

- 5 El procedimiento 1 es un procedimiento en el que después de que el ácido (2S)-3-(3,4-bis((2-(benzoiloxi)-2-metilpropanoil)oxi)fenil)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)propanoico se somete a una reacción de desprotección usando ácido p-toluensulfónico, un solvato de tosilato del ácido (2S)-2-amino-3-(3,4-bis((2-(benzoiloxi)-2-metilpropanoil)oxi)fenil)propanoico se produce sin realizar una operación de aislamiento, seguido por secado por calentamiento a presión reducida, por lo cual se produce un cristal tipo A.
- 10 Una reacción de desprotección para un grupo terc-butoxicarbonilo usando ácido p-toluensulfónico es conocida, y se puede llevar a cabo, por ejemplo, en un disolvente orgánico (tal como acetonitrilo, etanol, acetato de etilo, terc-butilmetil éter, n-heptano, isopropil éter, o un disolvente mixto de dos o más de estos disolventes) o en un disolvente mixto de tal disolvente orgánico y agua en presencia de 0,5 a 10 equivalentes, preferentemente 0,5 a 3 equivalentes, más preferentemente 0,5 a 1,5 equivalentes de ácido p-toluensulfónico o un monohidrato de este a 0°C al punto de ebullición del disolvente usado, preferentemente a 0 a 90°C.
- 15

A partir de este momento, un solvato obtenido al someter la mezcla resultante a la agitación en suspensión a 0°C al punto de ebullición del disolvente usado, preferentemente a 0 a 90°C sin realizar una operación de aislamiento se seca por calentamiento a presión reducida a 30 a 100°C, preferentemente a 30 a 70°C, por lo cual se puede producir un cristal tipo A.

- 20 Por cierto, como el disolvente para usar en el Procedimiento 1, se prefiere un disolvente mixto de acetonitrilo y terc-butilmetil éter, un disolvente mixto de acetato de etilo y terc-butilmetil éter, o un disolvente mixto de acetonitrilo y agua.

(Procedimiento 2)

- 25 El Procedimiento 2 es un procedimiento en el que después de que el ácido (2S)-3-(3,4-bis((2-(benzoiloxi)-2-metilpropanoil)oxi)fenil)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)propanoico se somete a una reacción de desprotección usando ácido p-toluensulfónico, un compuesto amorfo se extrae de la mezcla de reacción, y posteriormente se recristaliza, por lo cual se produce un cristal tipo A.

El compuesto amorfo para someter a recristalización se puede preparar por la concentración del disolvente usado bajo presión reducida después de la reacción de desprotección descrita anteriormente (en el Procedimiento 1).

- 30 El compuesto amorfo obtenido se recristaliza en un disolvente orgánico (tal como acetonitrilo, etanol, acetato de etilo, terc-butilmetil éter, n-heptano, isopropil éter, o un disolvente mixto de dos o más de estos disolventes) o en un disolvente mixto de tal disolvente orgánico y agua, o el compuesto amorfo obtenido se somete a una agitación en suspensión a 0°C al punto de ebullición del disolvente usado, preferentemente a 0 a 90°C, por lo cual se obtiene un solvato. Posteriormente, el solvato obtenido se seca por calentamiento a presión reducida a 30 a 100°C, preferentemente a 30 a 70°C, por lo cual se puede producir un cristal tipo A.
- 35

- Por cierto, como el disolvente para usar para la reacción de desprotección en el Procedimiento 2, se prefiere acetonitrilo, acetato de etilo, un disolvente mixto de acetonitrilo y agua, o un disolvente mixto de acetato de etilo y agua, y se prefiere particularmente un disolvente mixto de acetonitrilo y agua. Además, la operación de recristalización preferentemente se lleva a cabo en un disolvente mixto de acetato de etilo y terc-butilmetil éter, un disolvente mixto de acetonitrilo y terc-butilmetil éter, un disolvente mixto de acetato de etilo y n-heptano, o un disolvente mixto de etanol e isopropil éter, y con particular preferencia se lleva a cabo en un disolvente mixto de acetonitrilo y terc-butilmetil éter.
- 40

Por el contrario, un cristal tipo B de tosilato del ácido (2S)-2-amino-3-(3,4-bis((2-(benzoiloxi)-2-metilpropanoil)oxi)fenil)propanoico se puede producir por la reacción de alguno de los siguientes

- 45 Procedimientos 3 y 4:

- (Procedimiento 3) un procedimiento en el que después del ácido (2S)-3-(3,4-bis((2-(benzoiloxi)-2-metilpropanoil)oxi)fenil)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)propanoico se somete a una reacción de desprotección usando ácido p-toluensulfónico, un solvato de tosilato del ácido (2S)-2-amino-3-(3,4-bis((2-(benzoiloxi)-2-metilpropanoil)oxi)fenil)propanoico se produce sin realizar una operación de aislamiento, seguido por secado por calentamiento a presión reducida, por lo cual se produce un cristal tipo B; y
- 50

(Procedimiento 4) un procedimiento en el que después de a cristal tipo A se produce por el Procedimiento 1 o 2 descrito anteriormente, un solvato obtenido por la realización de la recristalización o agitación en suspensión en un disolvente orgánico (tal como acetona) o en un disolvente mixto de tal disolvente orgánico y agua se seca por calentamiento a presión reducida, por lo cual se produce un cristal tipo B.

De aquí en adelante, se describirán en detalle los respectivos procedimientos.

(Procedimiento 3)

5 El Procedimiento 3 es un procedimiento en el que después de (2S)-3-(3,4-bis((2-(benzoiloxi)-2-metilpropanoil)oxi)fenil)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)propanoico se somete a una reacción de desprotección usando ácido p-toluensulfónico, un solvato de tosilato del ácido (2S)-2-amino-3-(3,4-bis((2-(benzoiloxi)-2-metilpropanoil)oxi)fenil)propanoico se produce sin realizar una operación de aislamiento, seguido por secado por calentamiento a presión reducida, por lo cual se produce un cristal tipo B.

10 Una reacción de desprotección para el ácido (2S)-3-(3,4-bis((2-(benzoiloxi)-2-metilpropanoil)oxi)fenil)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)propanoico se lleva a cabo en acetona o un disolvente mixto de acetona y agua en presencia de 0,5 a 10 equivalentes, preferentemente 0,5 a 3 equivalentes, más preferentemente 0,5 a 1,5 equivalentes de ácido p-toluensulfónico o un monohidrato de este a 0 a 60°C.

A partir de este momento, un solvato obtenido al someter la mezcla resultante a agitación en suspensión a 0 a 60°C sin realizar una operación de aislamiento se seca por calentamiento a presión reducida a 30 a 100°C, preferentemente a 30 a 70°C, por lo cual se puede producir un cristal tipo B.

15 Por cierto, como el disolvente para usar en el Procedimiento 3, se prefiere acetona.

(Procedimiento 4)

20 El Procedimiento 4 es un procedimiento en el que después de que se produce un cristal tipo A por el Procedimiento 1 o 2 anteriormente descrito, un solvato obtenido mediante la realización de la recrystalización o agitación en suspensión en un disolvente orgánico (tal como acetona) o en un disolvente mixto de tal disolvente orgánico y agua se seca por calentamiento a presión reducida, por lo cual se produce un cristal tipo B.

25 Un solvato obtenido mediante la suspensión de un cristal tipo A de tosilato del ácido (2S)-2-amino-3-(3,4-bis((2-(benzoiloxi)-2-metilpropanoil)oxi)fenil)propanoico producido por el Procedimiento 1 o 2 en acetona o en un disolvente mixto de acetona y agua, y posteriormente, someter la suspensión resultante a la agitación en suspensión a 0 a 60°C se seca por calentamiento a presión reducida a 25 a 100°C, preferentemente a 25 a 70°C, por lo cual se puede producir un cristal tipo B.

Por cierto, como el disolvente para usar en el Procedimiento 4, se prefiere acetona.

Además, el ácido (2S)-2-amino-3-(3,4-bis((2-(benzoiloxi)-2-metilpropanoil)oxi)fenil)propanoico bruto se puede producir de acuerdo con un procedimiento que se describe a continuación, un procedimiento similar al mismo, o un procedimiento descrito en los Ejemplos.

30 Más específicamente, el producto bruto se puede producir al someter clorhidrato del ácido (2S)-2-amino-3-(3,4-bis((2-(benzoiloxi)-2-metilpropanoil)oxi)fenil)propanoico a la reacción de cualquiera de los siguientes Procedimientos 5 a 7 usando una base inorgánica, una base orgánica, o un compuesto epóxido orgánico:

(Procedimiento 5) un procedimiento en que el clorhidrato del ácido (2S)-2-amino-3-(3,4-bis((2-(benzoiloxi)-2-metilpropanoil)oxi)fenil)propanoico se desaliniza con una base inorgánica;

35 (Procedimiento 6) un procedimiento en que el clorhidrato del ácido (2S)-2-amino-3-(3,4-bis((2-(benzoiloxi)-2-metilpropanoil)oxi)fenil)propanoico se desaliniza con una base orgánica; y

(Procedimiento 7) un procedimiento en que el clorhidrato del ácido (2S)-2-amino-3-(3,4-bis((2-(benzoiloxi)-2-metilpropanoil)oxi)fenil)propanoico se desaliniza con un compuesto epóxido orgánico,

40 o someter el tosilato del ácido (2S)-2-amino-3-(3,4-bis((2-(benzoiloxi)-2-metilpropanoil)oxi)fenil)propanoico a la reacción de alguno de los siguientes Procedimientos 8 y 9 usando una base inorgánica o una base orgánica:

(Procedimiento 8) un procedimiento en que el tosilato del ácido (2S)-2-amino-3-(3,4-bis((2-(benzoiloxi)-2-metilpropanoil)oxi)fenil)propanoico se desaliniza con una base inorgánica; y

(Procedimiento 9) un procedimiento en que el tosilato del ácido (2S)-2-amino-3-(3,4-bis((2-(benzoiloxi)-2-metilpropanoil)oxi)fenil)propanoico se desaliniza con una base orgánica.

45 De aquí en adelante, se describirán en detalle los respectivos procedimientos.

(Procedimiento 5)

50 El procedimiento 5 es un procedimiento en que el clorhidrato del ácido (2S)-2-amino-3-(3,4-bis((2-(benzoiloxi)-2-metilpropanoil)oxi)fenil)propanoico se desaliniza con una base inorgánica. Se conoce una reacción de desalinización para un clorhidrato de aminoácido con una base inorgánica, y la desalinización se lleva a cabo, por ejemplo, mediante la reacción en un disolvente (tal como acetoneitrilo, acetato de etilo, tetrahidrofurano, dioxano, metanol,

etanol, agua, o un disolvente mixto de dos o más de estos disolventes) usando 0,5 a 10 equivalentes, preferentemente 0,5 a 3 equivalentes, más preferentemente 0,5 a 1,5 equivalentes de una base inorgánica (tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, o hidróxido de bario) o una solución acuosa del mismo a 0°C al punto de ebullición del disolvente usado, preferentemente a 0 a 40°C.

5 (Procedimiento 6)

El Procedimiento 6 es un procedimiento en que el clorhidrato del ácido (2S)-2-amino-3-(3,4-bis((2-(benzoiloxi)-2-metilpropanoil)oxi)fenil)propanoico se desaliniza con una base orgánica. Se conoce una reacción de desalinización para un clorhidrato de aminoácido con una base orgánica, y la desalinización se lleva a cabo por ejemplo, mediante la realización de la reacción en un disolvente (tal como acetonitrilo, acetato de etilo, tetrahidrofurano, dioxano, metanol, etanol, agua, o un disolvente mixto de dos o más de estos disolventes) usando 0,5 a 10 equivalentes, preferentemente 0,5 a 3 equivalentes, más preferentemente 0,5 a 1,5 equivalentes de una base orgánica (tal como trietilamina, diisopropiletilamina, o N-metilpiperidina) a 0°C al punto de ebullición del disolvente usado, preferentemente a 0 a 40°C.

(Procedimiento 7)

15 El Procedimiento 7 es un procedimiento en que el clorhidrato del ácido 2S)-2-amino-3-(3,4-bis((2-(benzoiloxi)-2-metilpropanoil)oxi)fenil)propanoico se desaliniza con un compuesto epóxido orgánico. Se conoce una reacción de desalinización para un clorhidrato de aminoácido con un compuesto epóxido orgánico, y la desalinización se lleva a cabo por ejemplo, mediante la realización de la reacción en un disolvente (tal como acetonitrilo, acetato de etilo, tetrahidrofurano, dioxano, metanol, etanol, agua, o un disolvente mixto de dos o más de estos disolventes) usando 0,5 a 10 equivalentes de un compuesto epóxido orgánico (tal como epiclorhidrina, óxido de etileno, u óxido de estireno) a 0°C al punto de ebullición del disolvente usado, preferentemente a 0 a 60°C.

(Procedimiento 8)

25 El Procedimiento 8 es un procedimiento en que tosilato del ácido (2S)-2-amino-3-(3,4-bis((2-(benzoiloxi)-2-metilpropanoil)oxi)fenil)propanoico se desaliniza con una base inorgánica. En la presente, el tosilato del ácido (2S)-2-amino-3-(3,4-bis((2-(benzoiloxi)-2-etilpropanoil)oxi)fenil)propanoico para usar como material de partida puede ser cristalino o amorfo, o puede ser una mezcla de un compuesto cristalino y un compuesto amorfo en una relación arbitraria. Una reacción de desalinización para un tosilato de aminoácido con una base inorgánica es conocida, y la desalinización se lleva a cabo por ejemplo, mediante la realización de la reacción en un disolvente (tal como acetonitrilo, acetato de etilo, tetrahidrofurano, dioxano, metanol, etanol, agua, o un disolvente mixto de dos o más de estos disolventes) usando 0,5 a 10 equivalentes, preferentemente 0,5 a 3 equivalentes, más preferentemente 0,5 a 1,5 equivalentes de una base inorgánica (tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, o hidróxido de bario) o una solución acuosa del mismo a 0°C al punto de ebullición del disolvente usado, preferentemente a 0 a 40°C.

(Procedimiento 9)

35 El Procedimiento 9 es un procedimiento en que el tosilato del ácido (2S)-2-amino-3-(3,4-bis((2-(benzoiloxi)-2-metilpropanoil)oxi)fenil)propanoico se desaliniza con una base orgánica. En la presente, el tosilato del ácido (2S)-2-amino-3-(3,4-bis((2-(benzoiloxi)-2-metilpropanoil)oxi)fenil)propanoico para usar como material de partida puede ser cristalino o amorfo, o puede ser una mezcla de un compuesto cristalino y un compuesto amorfo en una relación arbitraria. Se conoce una reacción de desalinización para tosilato de aminoácido con una base orgánica, y la desalinización se lleva a cabo por ejemplo, mediante la realización de la reacción en un disolvente (tal como acetonitrilo, acetato de etilo, tetrahidrofurano, dioxano, metanol, etanol, agua, o un disolvente mixto de dos o más de estos disolventes) usando 0,5 a 10 equivalentes, preferentemente 0,5 a 3 equivalentes, más preferentemente 0,5 a 1,5 equivalentes de una base orgánica (tal como trietilamina, diisopropiletilamina, o N-metilpiperidina) a 0°C al punto de ebullición del disolvente usado, preferentemente a 0 a 40°C.

45 Posteriormente, el ácido (2S)-2-amino-3-(3,4-bis((2-(benzoiloxi)-2-metilpropanoil)oxi)fenil)propanoico cristalino se puede producir de acuerdo con un procedimiento que se describe a continuación, un procedimiento similar al mismo, o un procedimiento descrito en los Ejemplos.

Más específicamente, un cristal tipo A del ácido (2S)-2-amino-3-(3,4-bis((2-(benzoiloxi)-2-metilpropanoil)oxi)fenil)propanoico se puede producir por la reacción de alguno de los siguientes Procedimientos 10 y 11:

50 (Procedimiento 10) un procedimiento en el que después de que se produce el ácido (2S)-2-amino-3-(3,4-bis((2-(benzoiloxi)-2-metilpropanoil)oxi)fenil)propanoico bruto por cualquiera de los Procedimientos 5 a 9 descritos anteriormente, se produce un cristal tipo A sin aislar el producto bruto; y

55 (Procedimiento 11) un procedimiento en el que después del ácido (2S)-2-amino-3-(3,4-bis((2-(benzoiloxi)-2-metilpropanoil)oxi)fenil)propanoico bruto se produce por cualquiera de los Procedimientos anteriormente descritos 5 a 9, el producto bruto se aísla y convierte en un cristal tipo A.

De aquí en adelante, se describirán en detalle los respectivos procedimientos.

(Procedimiento 10)

5 El Procedimiento 10 es un procedimiento en el que después de que se produce el ácido (2S)-2-amino-3-(3,4-bis((2-(benzoiloxi)-2-metilpropanoil)oxi)fenil)propanoico bruto por cualquiera de los Procedimientos anteriormente descritos 5 a 9, se produce un cristal tipo A sin aislar el producto bruto.

10 Un producto bruto producido por cualquiera de los procedimientos anteriormente descritos 5 a 9, preferentemente Procedimiento 7 o 9 se somete a agitación en suspensión en un disolvente usado en la reacción de desalinización (tal como acetonitrilo) a 0 a 80°C, preferentemente 0 a 50°C, más preferentemente 0 a 30°C, seguido por secado por calentamiento a presión reducida a 25 a 100°C, preferentemente 25 a 70°C, por lo cual se puede producir un cristal tipo A.

Por cierto, como el disolvente para usar en el Procedimiento 10, se prefiere acetonitrilo.

(Procedimiento 11)

15 El Procedimiento 11 es un procedimiento en el que después de producir el ácido (2S)-2-amino-3-(3,4-bis((2-(benzoiloxi)-2-metilpropanoil)oxi)fenil)propanoico bruto por cualquiera de los Procedimientos anteriormente descritos 5 a 9, el producto bruto se aísla y convierte en un cristal tipo A.

Un producto bruto producido por cualquiera de los procedimientos anteriormente descritos 5 a 9 se aísla, y posteriormente se suspende en un disolvente orgánico (tal como acetonitrilo).

20 Posteriormente, la suspensión resultante se somete a agitación en suspensión a 0 a 80°C, preferentemente 0 a 50°C, más preferentemente 0 a 30°C, seguido por secado por calentamiento a presión reducida a 25 a 100°C, preferentemente 25 a 70°C, por lo cual se puede producir un cristal tipo A.

Por cierto, como el disolvente para usar en el Procedimiento 11, se prefiere acetonitrilo.

Por el contrario, un cristal tipo B del ácido (2S)-2-amino-3-(3,4-bis((2-(benzoiloxi)-2-etilpropanoil)oxi)fenil)propanoico se puede producir por la reacción de alguno de los siguientes Procedimientos 12 y 13:

25 (Procedimiento 12) un procedimiento en el que después de producir el ácido (2S)-2-amino-3-(3,4-bis((2-(benzoiloxi)-2-metilpropanoil)oxi)fenil)propanoico bruto por cualquiera de los Procedimientos anteriormente descritos 5 a 9, se produce un cristal tipo B sin aislar el producto bruto; y

30 (Procedimiento 13) un procedimiento en el que después de que se produce el ácido (2S)-2-amino-3-(3,4-bis((2-(benzoiloxi)-2-metilpropanoil)oxi)fenil)propanoico bruto por cualquiera de los Procedimientos anteriormente descritos 5 a 9, el producto bruto se aísla y convierte en un cristal tipo B. De aquí en adelante, se describirán en detalle los respectivos procedimientos.

(Procedimiento 12)

Procedimiento 12 es un procedimiento en el que después de que se produce el ácido (2S)-2-amino-3-(3,4-bis((2-(benzoiloxi)-2-metilpropanoil)oxi)fenil)propanoico bruto por cualquiera de los Procedimientos anteriormente descritos 5 a 9, se produce un cristal tipo B sin aislar el producto bruto.

35 Un producto bruto producido por cualquiera de los procedimientos anteriormente descritos 5 a 9 se somete a agitación en un disolvente mixto de un disolvente usado en la reacción de desalinización (tal como acetonitrilo) y agua a una relación de 100:1 a 100:50, preferentemente de 100:1 a 100:10, más preferentemente de 100:5 a 100:10 a 0 a 80°C, preferentemente 0 a 60°C, seguido por recristalización mediante la adición de un disolvente orgánico (tal como acetonitrilo) al mismo. El cristal resultante posteriormente se seca por calentamiento a presión reducida a 25 a 40 100°C, preferentemente 25 a 70°C, por lo cual se puede producir un cristal tipo B.

Por cierto, como el disolvente para usar en el Procedimiento 12, se prefiere acetonitrilo.

(Procedimiento 13)

45 El Procedimiento 13 es un procedimiento en el que después de que se produce el ácido (2S)-2-amino-3-(3,4-bis((2-(benzoiloxi)-2-metilpropanoil)oxi)fenil)propanoico por cualquiera de los Procedimientos anteriormente descritos 5 a 9, el producto bruto se aísla y convierte en un cristal tipo B.

50 Un producto bruto producido por cualquiera de los procedimientos anteriormente descritos 5 a 9 se aísla, y posteriormente se disuelve en un disolvente mixto de un disolvente orgánico y agua a una relación de 100:1 a 100:50, preferentemente de 100:1 a 100:10, más preferentemente de 100:5 a 100:10, y la solución resultante se agita a 0 a 80°C, preferentemente 0 a 60°C, seguido por recristalización mediante la adición de un disolvente orgánico (tal como acetonitrilo) al mismo. El cristal resultante posteriormente se seca por calentamiento a presión

reducida a 25 a 100°C, preferentemente 25 a 70°C, por lo cual se puede producir un cristal tipo B.

Por cierto, como el disolvente para usar en el Procedimiento 13, se prefiere acetonitrilo.

5 También es posible convertir mutuamente el cristal tipo A y el cristal tipo B del ácido (2S)-2-amino-3-(3,4-bis((2-(benzoiloxi)-2-metilpropanoil)oxi)fenil)propanoico entre sí. Es decir, al someter el cristal tipo A a la reacción del Procedimiento 12 o 13 descrito anteriormente, se puede obtener el cristal tipo B. Mientras tanto, al someter el cristal tipo B a la reacción del Procedimiento 10 o 11 descrito anteriormente, se puede obtener el cristal tipo A.

10 El compuesto de la presente invención se puede producir por un procedimiento conocido diferente de los procedimientos descritos anteriormente, por ejemplo, mediante el uso de un procedimiento descrito en Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations 2nd Edition (Richard C. Larock, John Wiley & Sons, Inc, 1999) o similares, o una modificación parcial de un procedimiento conocido, etc. en combinación.

En cada reacción de la presente descripción, el compuesto usado como material de partida es conocido per se, o se puede producir fácilmente por un procedimiento conocido.

15 En cada reacción en la presente descripción, se puede llevar a cabo la reacción con calentamiento, como será apreciado por los expertos en la técnica, mediante el uso de un baño de agua, un baño de aceite, un baño de arena, o un microondas.

En cada reacción descrita en la presente descripción, se puede usar un reactivo soportado en fase sólida soportada en un polímero de alto peso molecular (tal como poliestireno, poliacrilamida, polipropileno o polietileno glicol), según sea necesario.

20 En cada reacción descrita en la presente descripción, el producto de reacción se puede purificar por un procedimiento de purificación común tal como destilación presión normal o reducida, cromatografía líquida de alto rendimiento usando un gel de sílice o silicato de magnesio, cromatografía de capa fina, una resina de intercambio iónico, una resina depuradora o cromatografía en columna, o lavado o recristalización. La purificación se puede llevar a cabo después de cada reacción o después de algunas reacciones.

25 [Toxicidad]

El compuesto de la presente invención tiene baja toxicidad, y por lo tanto se puede usar de forma segura como un producto farmacéutico. En particular, debido a que el compuesto de la presente invención no tiene mutagenicidad, incluso en el caso en el que un fármaco debe ser tomado durante un período tan largo como varios años o décadas como la enfermedad de Parkinson y/o el síndrome de Parkinson, los pacientes pueden continuar tomando el medicamento sin preocuparse.

30 [Aplicación al producto farmacéutico]

El compuesto de la presente invención es útil para la prevención y/o tratamiento de la enfermedad de Parkinson y/o el síndrome de Parkinson. En la presente, la prevención y/o tratamiento de la enfermedad de Parkinson y/o el síndrome de Parkinson se refiere literalmente a la prevención o tratamiento de la enfermedad de Parkinson o del síndrome de Parkinson, y también incluye, por ejemplo, prevención del desarrollo de la disquinesia, reducción de la severidad de la disquinesia, inhibición de la progresión de los síntomas de la enfermedad de Parkinson o síndrome de Parkinson (efecto protector sobre la neurona dopamina), y la prevención y/o tratamiento de los síntomas no motores de la enfermedad de Parkinson o síndrome de Parkinson (tales como trastornos del sueño (tales como insomnio de inicio del sueño, frecuentes despertares nocturnos, trastorno de conducta del sueño REM, trastornos respiratorios del sueño, trastorno del despertar del sueño, síndrome de la fase retardada del sueño, terror nocturno, nicturia, parálisis del sueño y del trastorno de la alimentación relacionado con el suelo), síntomas psiquiátricos (como síntomas de depresión, ansiedad, apatía, anhedonia, alucinaciones visuales, delirio, trastorno del control de los impulsos y desregulación de la dopamina), síntomas nerviosos autónomo (tal como síntomas gastrointestinales (tal como náuseas, constipación y babeo), hipotensión ortostática, hipotensión posprandial, hiperhidrosis, piel grasa, trastornos de la micción y disfunción eréctil), deterioro cognitivo, fatiga, disfunción sexual, entumecimiento y dolor). Además, el compuesto de la presente invención es un profármaco levodopa, y por lo tanto también es útil para la prevención y/o tratamiento de otras enfermedades, para las que la levodopa se utiliza como un agente terapéutico, o contra el cual se espera que la levodopa tenga efecto, tal como la enfermedad de cuerpos de Lewy, depresión, trastorno de déficit de atención, esquizofrenia, enfermedad maniaco-depresiva, deterioro cognitivo, RLS (síndrome de piernas inquietas), trastorno del movimiento periódico de las extremidades, la disquinesia tardía, enfermedad de Huntington, síndrome de Tourette, hipertensión, enfermedad de la adicción, insuficiencia cardíaca congestiva, dolor que acompaña a la neuropatía diabética, neuralgia postherpética, fibromialgia, autismo, dependencia de fármacos, enfermedades tal como narcolepsia o somnolencia diurna excesiva, distonía receptiva a dopa, estado vegetativo, síndrome de Perry, enfermedad de Segawa, síndrome maligno, trastornos de la eyaculación, gastroparesia, enfermedad de Lesch-Nyhan, ambliopía, hipertensión pulmonar, degeneración corticobasal, fenilcetonuria, ataque de pánico, disminución de la libido, trastorno del reflujo de deglución, y atrofia de múltiples sistemas.

La enfermedad de cuerpos de Lewy puede ser cualquier enfermedad, siempre que sea enfermedad en la que los cuerpos de Lewy se observan patológicamente, y por ejemplo se incluye la demencia de cuerpo de Lewy.

Además, el compuesto de la presente invención también es útil para la prevención y/o tratamiento de una enfermedad que se espera que sea mejorada por la estimulación de la dopamina y una enfermedad que es inducida por una disminución de la noradrenalina diferente de las enfermedades descritas anteriormente.

En la presente, los ejemplos de la enfermedad que se espera que mejoren mediante la estimulación de la dopamina incluyen el síndrome del niño hiperquinético, toxemia del embarazo, hipertensión maligna, y epilepsia.

Además, los ejemplos de la enfermedad que es inducida por una disminución de la noradrenalina incluyen hipotensión ortostática, hemorragia subaracnoidea, infarto cerebral, asma bronquial acompañado de broncoespasmo, tos ferina, o síntomas de hipoglucemia debidos a la inyección de insulina, y adherencia del iris en iridociclitis.

El compuesto de la presente invención se puede usar en combinación con, por ejemplo, un fármaco que se utiliza para la prevención y/o tratamiento de la enfermedad de Parkinson y/o síndrome de Parkinson con el propósito de, por ejemplo, (1) la complementación y/o mejora del efecto preventivo, terapéutico, y/o mejorador del síntoma de estos, (2) mejora de la cinética y la absorción de los mismos y la reducción de la dosis de los mismos, y/o (3) reducción de los efectos secundarios de los mismos. Los ejemplos del fármaco para usar en combinación incluyen levodopa o un análogo del mismo, un inhibidor del inhibidor de L-aminoácido decarboxilasa aromática, un inhibidor de la catecol-O-metiltransferasa, una preparación de combinación para la terapia de reemplazo de dopamina que contiene tales agentes en combinación, un agonista del receptor de dopamina, un liberador de dopamina, un inhibidor de la monoaminoxidasa (MAO), un inhibidor de la captación de dopamina, un agente anticolinérgico, un agonista del receptor nicotínico de la acetilcolina, un agonista del receptor de noradrenalina, un antagonista del receptor A2, un agonista de receptor de serotonina, un agonista selectivo 5-HT1A/antagonista del receptor D2, un antagonista del receptor de adenosina (A2A), un antagonista del receptor NMDA, un agonista del receptor de cannabinoides (CB1), una antagonista de los receptores AMPA, un inhibidor de la liberación de glutamato, un agente antihistamínico, un agente antiepiléptico, un antidepresivo, un estimulante del fármaco, un inhibidor de quinasa de linaje mixto, un análogo de estrógeno, un antipsicótico, un factor neurotrófico, un fármaco neuroprotector, un ligando de inmunofilina, un agente terapéutico génica, un agente terapéutico basado en células, y una toxina botulínica.

Aquí, los ejemplos de levodopa o un análogo de los mismos incluyen levodopa, melevodopa, etilevodopa, y similares.

Los ejemplos del inhibidor de L-aminoácido decarboxilasa aromática incluyen benserazida, clorhidrato de benserazida, carbidopa, hidrato de carbidopa, y similares.

Los ejemplos del inhibidor de catecol-O-metiltransferasa incluyen entacapona, tolcapona, nitecapona, BIA303-202, CGP-28014, y similares.

Los ejemplos de la preparación de combinación para la terapia de reemplazo de dopamina que contienen tales agentes en combinación incluyen una preparación de combinación de levodopa/benserazida, una preparación de combinación levodopa/carbidopa, una preparación de combinación levodopa/carbidopa/entacapona, una preparación de combinación melevodopa/carbidopa, y similares.

Los ejemplos del agonista del receptor de dopamina incluyen cabergolina, pergolida, mesilato de pergolida, bromocriptina, mesilato de bromocriptina, pramipexol, hidrato de clorhidrato de pramipexol, ropinirol, clorhidrato de ropinirol, talipexol, α -dihidroergocriptina, apomorfina, clorhidrato de apomorfina, sumanirol, terguride, bifeprunox, piribedilo, lisurida, maleato de lisurida, rotigotina, DAR-0100, SLV-308, y similares.

Los ejemplos del liberador de dopamina incluyen amantadina, clorhidrato de amantadina, budipina, y similares.

Los ejemplos de la monoamino oxidasa (MAO) incluyen selegilina, safinamida, safrazina, Deprenilo, mofegilina, rasagilina, mesilato de rasagilina, lazabemida, clorhidrato de lazabemida, y similares.

Los ejemplos del inhibidor de la recaptación de dopamina incluyen modafinilo, NS-2330, y similares.

Los ejemplos del agente anticolinérgico incluyen trihexifenidilo, clorhidrato de trihexifenidilo, biperideno, profenammina, metixene, clorhidrato de metixeno, piroheptina, clorhidrato de piroheptine, mazaticol, clorhidrato de mazaticol, y similares.

Los ejemplos del agonista del receptor nicotínico de acetilcolina incluyen altiniclina, maleato de altiniclina, y similares.

Los ejemplos del agonista del receptor de la noradrenalina incluyen droxidopa y similares.

Los ejemplos del antagonista de los receptores $\alpha 2$ incluyen fipamezol y similares.

- Los ejemplos del agonista de receptor de serotonina incluyen ACP-103 y similares.
- Los ejemplos del agonista selectivo 5-HT1A/antagonista del receptor D2 incluyen sarizotan, clorhidrato de sarizotan, y similares.
- Los ejemplos del receptor (A2A) antagonista de la adenosina incluyen istradefilina, Sch-63390, VR-2006, y similares.
- 5 Los ejemplos del antagonista del receptor de NMDA incluyen remacemida, clorhidrato de remacemida, y similares.
- Los ejemplos del agonista de los receptores cannabinoides (CB1) incluyen AVE-1625 y similares.
- Los ejemplos del antagonista del receptor de AMPA incluyen Talampanel, E-2007, y similares.
- Los ejemplos del inhibidor de la liberación de glutamato incluyen riluzol y similares.
- Los ejemplos del agente antihistamínico incluyen prometazina y similares.
- 10 Los ejemplos del agente antiepiléptico incluyen zonisamida y similares.
- Los ejemplos del antidepresivo incluyen nortriptilina, imipramina, amitriptilina, clomipramina, desipramina, maprotilina, mianserina, setiptilina, fluoxetina, fluvoxamina, sertralina, paroxetina, mirtazapina, duloxetina, y similares.
- Los ejemplos del fármaco estimulante incluyen metilfenidato y similares.
- 15 Los ejemplos del inhibidor de quinasa de linaje mixto incluyen CEP-1347 y similares.
- Los ejemplos de estrógenos incluyen el análogo MITO-4509 y similares.
- Los ejemplos del fármaco antipsicótico incluyen clozapina, quetiapina, fumarato de quetiapina, olanzapina, risperidona, tiaprida, aripiprazol, y similares.
- Los ejemplos del factor neurotrófico GDNF incluyen, PYM-50028, SR-57667, leteprinim de potasio, y similares.
- 20 Los ejemplos del fármaco neuroprotector incluyen TCH-346 y similares.
- Los ejemplos del ligando de inmunofilina incluyen GPI-1485 y similares.
- Los ejemplos del agente terapéutico génico incluyen CERE-120, NLX-XI, P63, y similares.
- Los ejemplos del agente terapéutico basado en células incluyen esferamina y similares.
- 25 En particular, cuando se administra el compuesto de la presente invención, mediante la administración del compuesto de la presente invención en combinación con carbidopa, hidrato de carbidopa, benserazida, o clorhidrato de benserazida, cada uno de los cuales es un inhibidor del inhibidor de L-aminoácido decarboxilasa aromática, y/o entacapona, tolcapona, nitecapona, BIA-3-202, o CGP-28014, cada uno de los cuales es un inhibidor de la catecol-o-metiltransferasa, el perfil de concentración sanguínea sostenida-tiempo de levodopa generado por el compuesto de la presente invención es también prolongado. Por lo tanto, se hace posible mantener la concentración en sangre de la levodopa en un intervalo de 0,1 a 1,5 µg/ml, preferiblemente 0,2 a 1,4 µg/ml, más preferiblemente entre 0,3 y 1,2 µg/ml y en particular preferiblemente en un intervalo de 0,4 a 1 µg/ml, que se considera como una concentración en sangre efectiva de levodopa, durante aproximadamente 12 horas o más, preferiblemente 14 horas o más, con particular preferencia 16 horas o más por dosis tres veces por día, preferiblemente dos veces por día.
- 30 El fármaco combinado del compuesto de la presente invención y cualquiera de estos otros fármacos se pueden administrar en forma de una preparación combinada que contiene ambos componentes en una única formulación, o se puede administrar en forma de formulaciones separadas. La administración en forma de formulaciones separadas incluye la administración simultánea y administración con retardo de tiempo. En el caso de la administración con retardo de tiempo, el otro fármaco se puede administrar después de que se administra el compuesto de la presente invención, o el compuesto de la presente invención se puede administrar después de que se administra el otro fármaco. Las respectivas vías de administración pueden ser iguales o diferentes.
- 35 La dosis del otro fármaco se puede seleccionar apropiadamente sobre la base de una dosis usada clínicamente. Además, la relación de mezcla del compuesto de la presente invención y el otro fármaco se puede seleccionar apropiadamente de acuerdo con la edad y peso corporal del sujeto por tratar, la vía de administración, periodo de dosificación, enfermedad por tratar, síntomas, combinación, etc. Por ejemplo, con respecto a una parte en masa del compuesto de la presente invención, se pueden usar 0,01 a 100 partes en masa del otro fármaco. Como el otro fármaco, se pueden combinar dos o más fármacos arbitrarios en una relación apropiada y administrar. Además, el otro fármaco descrito anteriormente no solo incluye los fármacos encontrados hasta la fecha, sino también los fármacos hallados en el futuro.
- 45

Con el fin de utilizar el compuesto de la presente invención o el fármaco combinado del compuesto de la presente invención y otro fármaco para el fin descrito anteriormente, generalmente se administra en forma sistémica o local en la forma de una formulación oral o parenteral.

5 La dosis del compuesto de la presente invención varía de acuerdo con la edad, peso corporal, síntomas, efecto terapéutico, vía de administración, tiempo de tratamiento, etc., sin embargo, el compuesto de la presente invención generalmente se administra por vía oral a una dosis de 100 mg a 3 g por adulto humano de una a varias veces al día, o se administra por vía parenteral en una dosis de 10 mg a 1 g por adulto humano de una a varias veces al día, o se administra continuamente por vía intravenosa durante un periodo de 1 hora a las 24 horas en un día.

10 Como se describió anteriormente, es una cuestión de rutina que la dosis varía de acuerdo con diversas condiciones, y por lo tanto, una dosis menor que la dosis descrita anteriormente puede ser suficiente en algunos casos, mientras que una dosis que excede el intervalo anterior puede ser necesaria en algunos casos.

15 Cuando se administra el compuesto de la presente invención o el fármaco combinado del compuesto de la presente invención y otro fármaco, se lo utiliza mediante la formulación en una preparación sólida para uso interno o una preparación líquida para uso interno para la administración oral, una preparación de liberación sostenida para administración oral o una preparación inyectable, una preparación para uso externo, un inhalante, o un supositorio para la administración parenteral, o similares.

Los ejemplos de la preparación sólida para uso interno para la administración oral incluyen comprimidos, pastillas, cápsulas, polvos, y gránulos. Los ejemplos de las cápsulas incluyen cápsulas duras y cápsulas blandas.

20 En tal preparación sólida para uso interno, una o más sustancias activas se formulan en una preparación de acuerdo con un procedimiento común sin mezclarse con ningún aditivo o mezclado con un excipiente (tal como lactosa, manitol, glucosa, celulosa microcristalina, o almidón), un aglutinante (tal como hidroxipropil celulosa, polivinilpirrolidona, o aluminometasilicato de magnesio), un desintegrante (tal como glicolato de celulosa y calcio), un lubricante (tal como estearato de magnesio), un estabilizante, un adyuvante de disolución (tales como ácido glutámico o ácido aspártico) o similares.

25 Además, si es necesario, la preparación puede estar recubierta con un agente de recubrimiento (tales como azúcar blanco suave, gelatina, hidroxipropil celulosa, ftalato de celulosa o hidroxipropilmetilo), o se puede recubrir con dos o más capas.

Además, también se incluyen cápsulas hechas de una sustancia absorbible tal como gelatina.

30 Los ejemplos de la preparación líquida para uso interno para la administración oral incluyen preparaciones líquidas, suspensiones, emulsiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. En tal preparación líquida, una o más sustancias activas se disuelven, suspenden, o emulsionan en un diluyente generalmente utilizado (tal como agua purificada, etanol, o un líquido mixto de los mismos). Además, esta preparación líquida puede contener un agente humectante, un agente de suspensión, un agente emulsionante, un agente edulcorante, un agente aromatizante, un agente aromatizante, un conservante, o un tampón.

35 Además, una preparación de liberación sostenida para la administración oral también es efectiva. Una sustancia formadora de gel para usar en tal preparación de liberación sostenida es una sustancia que puede hincharse al absorber un disolvente y formar una sustancia tipo jalea en el que se ha perdido la fluidez mediante la conexión de las partículas coloidales resultantes entre sí para formar una estructura tipo red tridimensional. La sustancia formadora de gel se utiliza principalmente como un aglutinante, un agente que incrementa la viscosidad, y una base de liberación sostenida en uso farmacéutico. Por ejemplo, se puede usar goma arábiga, agar, polivinilpirrolidona, alginato sódico, éster de alginato de propilenglicol, un polímero de carboxivinilo, carboximetil celulosa, carboximetil celulosa de sodio, goma guar, gelatina, hidroxipropilmetil celulosa, hidroxipropil celulosa, alcohol polivinílico, metil celulosa, o hidroxietilmetil celulosa.

45 Los ejemplos de la preparación inyectable para la administración parenteral incluyen soluciones, suspensiones, emulsiones, y preparaciones inyectables sólidos que se disuelven o suspenden en un disolvente antes de su uso. La preparación inyectable se usa disolviendo, suspendiendo o emulsionando uno o más de sustancias activas en un disolvente. Los ejemplos del disolvente incluyen agua destilada inyectable, solución salina fisiológica, aceites vegetales, propilenglicol, polietilenglicol, alcoholes tales como etanol, y una combinación de los mismos. La preparación inyectable puede contener un estabilizante, un adyuvante de disolución (tales como ácido glutámico, ácido aspártico, o Polisorbato 80 (marca registrada)), un agente de suspensión, un agente emulsionante, un agente calmante, un tampón, un conservante, o similar. La preparación inyectable se produce por la esterilización en una etapa final o por un procedimiento aséptico. También es posible utilizar la preparación inyectable como una preparación sólida aséptica (por ejemplo, un producto liofilizado se produce y se disuelve en agua destilada inyectable esterilizada o aséptica u otro disolvente antes de su uso).

55 Los ejemplos de la forma de dosis de la preparación para uso externo para la administración parenteral incluyen propelentes, inhalantes, pulverizaciones, aerosoles, ungüentos, geles, cremas, emplastos, apósitos, linimentos, y agentes nasales. Tal preparación contiene una o más sustancias activas y se prepara de acuerdo con un método

conocido o una formulación de uso común.

5 El propelente, inhalantes, y el aerosol pueden contener, aparte de un diluyente usado generalmente, un estabilizador tal como sulfito de hidrógeno de sodio y un tampón que proporciona isotonicidad, por ejemplo, un agente isotónico tal como cloruro de sodio, citrato de sodio, o ácido cítrico. Un método para producir el aerosol se describe en detalle en, por ejemplo, las Patentes US Nros. 2.868.691 y 3.095.355.

Los ejemplos del inhalante para administración parenteral incluyen aerosoles, polvos para inhalación, y líquidos para inhalación. El líquido para inhalación puede estar en una forma tal que se utiliza mediante la disolución o suspensión en agua u otro vehículo apropiado antes de su uso.

Tal inhalante se prepara de acuerdo con un método conocido.

10 Por ejemplo, un líquido para inhalación se prepara mediante la selección apropiada de un conservante (tal como el cloruro de benzalconio o parabeno), un colorante, un tampón (tal como fosfato de sodio o acetato de sodio), un agente isotónico (tal como cloruro sódico o glicerina concentrada), un agente que aumenta la viscosidad (tales como polímero de carboxivinilo), un potenciador de la absorción, o similares de acuerdo con la necesidad.

15 Un polvo para inhalación se prepara mediante la selección apropiada de un lubricante (tal como ácido esteárico o una sal del mismo), un aglutinante (tal como almidón o dextrina), un excipiente (tal como lactosa o celulosa), un colorante, un conservante (tal como, cloruro de benzalconio o parabeno), un potenciador de la absorción, o similares, de acuerdo con la necesidad.

20 Cuando se administra un líquido para inhalación, se utiliza normalmente un pulverizador (por ejemplo, un atomizador o un nebulizador), y cuando se administra un polvo para inhalación, se utiliza generalmente un inhalador para una preparación en polvo.

25 El ungüento se produce de acuerdo a una formulación conocida o utilizada. Por ejemplo, un ungüento se prepara mezclando o fundiendo una o más sustancias activas en una base. La base del ungüento se selecciona a partir de bases conocidos o usadas comúnmente. Los ejemplos de la base del ungüento incluyen ácidos grasos superiores y ésteres de ácidos grasos superiores (tales como ácido adípico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido oleico, adipato, miristato, palmitato, estearato y oleato), ceras (tales como cera de abejas, cera de espermaceti, y cerasina), tensioactivos (tales como fosfato de polioxietilén alquil éter), alcoholes superiores (tales como cetanol, alcohol estearílico, y alcohol cetoestearílico), aceites de silicona (como dimetilpolisiloxano), hidrocarburos (tales como vaselina hidrófila, vaselina blanca, lanolina purificada y parafina líquida), glicoles (tales como etilenglicol, dietilenglicol, propilenglicol, polietilenglicol, y macrogol), aceites vegetales (tales como aceite de ricino, aceite de oliva, aceite de sésamo, y aceite de tortuga acuática), aceites animales (tales como aceite de visón, aceite de yema de huevo, escualano, y escualeno), agua, intensificadores de la absorción, y agentes anti-erupción. A partir de estas bases, se selecciona una base y se usa sola o se seleccionan dos o más base y se utilizan en mezcla. El ungüento puede contener además un humectante, un conservante, un estabilizador, un antioxidante, un agente aromatizante, o similares.

35 El gel se produce de acuerdo a una formulación conocida o utilizada. Por ejemplo, un gel puede se preparar mediante la fusión de una o más sustancias activas en una base. La base de gel se selecciona de bases conocidas o usadas comúnmente. Los ejemplos de la base de gel incluyen alcoholes inferiores (tales como etanol y alcohol isopropílico), agentes gelificantes (tales como carboximetil celulosa, hidroxietil celulosa, hidroxipropil celulosa, y etil celulosa), agentes neutralizantes (tales como trietanolamina y diisopropanolamina), tensioactivos (tales como monoestearato de polietilenglicol), gomas, agua, potenciadores de la absorción, y agentes anti-erupción. A partir de estas bases, se selecciona una base y se usa sola o se seleccionan dos o más bases y se utilizan en mezcla. El gel puede contener además un conservante, un antioxidante, un agente aromatizante, o similares.

45 La crema se produce de acuerdo a una formulación conocida o utilizada. Por ejemplo, una crema se produce mediante la fusión o emulsión de una o más de sustancias activas de una base. La base de crema se selecciona de bases conocidas o usadas comúnmente. Los ejemplos de la base de crema incluyen ésteres de ácidos grasos superiores, alcoholes inferiores, hidrocarburos, alcoholes polivalentes (tales como propilenglicol y 1,3-butilenglicol.), alcoholes superiores (tales como 2-hexildecanol y cetanol), agentes emulsionantes (por ejemplo, éteres de polioxietileno de alquilo y ésteres de ácidos grasos), agua, intensificadores de la absorción, y agentes anti-erupción. A partir de estas bases, se selecciona una base y se usa sola o se seleccionan dos o más bases y se utilizan en mezcla. La crema puede contener además un conservante, un antioxidante, un agente aromatizante, o similares.

50 El emplasto se produce de acuerdo con una formulación conocida o utilizada. Por ejemplo, un emplasto se produce por fusión de una o más sustancias activas en una base para formar un material amasado, seguido de la aplicación y dispersión del material amasado sobre un soporte. La base de emplasto se selecciona de bases conocidas o usadas comúnmente. Los ejemplos de la base emplasto incluyen agentes que aumentan la viscosidad (tales como ácido poliacrílico, polivinilpirrolidona, goma arábiga, almidón, gelatina y metil celulosa), agentes humectantes (tales como urea, glicerina y propilenglicol), cargas (tales como caolín, óxido de zinc, talco, calcio y magnesio), agua, auxiliares de disolución, agentes de pegajosidad, y agentes anti-erupción. A partir de estas bases, se selecciona una base y se usa sola o se seleccionan dos o más bases y se utilizan en mezcla. El emplasto puede contener además

un conservante, un antioxidante, un agente aromatizante, o similares.

5 El apósito se produce de acuerdo a una formulación conocida o utilizada. Por ejemplo, un apósito se produce por fusión de una o más sustancias activas en una base y la aplicación y dispersión de la masa fundida sobre un soporte. La base del apósito se selecciona de bases conocidos o utilizadas comúnmente. Los ejemplos de la base del apósito incluyen bases poliméricas, aceites y grasas, ácidos grasos superiores, agentes de pegajosidad, y agentes anti-erupción. A partir de estas bases, se selecciona una base y se usa sola o se seleccionan dos o más bases y se utilizan en mezcla. El apósito puede contener además un conservante, un antioxidante, un agente aromatizante, o similares.

10 El linimento se produce de acuerdo con una formulación conocida o utilizada comúnmente. Por ejemplo, un linimento se prepara mediante la disolución, suspensión o emulsión de una o más sustancias activas en uno o más materiales seleccionados de agua, un alcohol (tal como etanol o polietilenglicol), un ácido graso superior, glicerina, un jabón, un agente emulsionante, y un agente de suspensión. El linimento puede contener además un conservante, un antioxidante, un agente aromatizante, o similares.

15 Como otras composiciones para administración parenteral, se incluyen los supositorios para administración intrarrectal, pesarios para la administración intravaginal, etc. que contienen cada uno una o más sustancias activas y formulados de acuerdo con un procedimiento común.

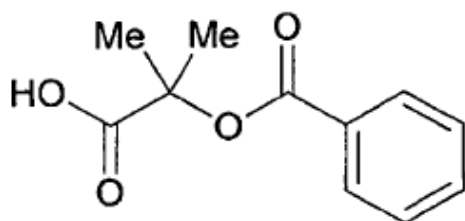
Ejemplos

20 De aquí en adelante, la presente invención se describirá en detalle con referencia a los Ejemplos y Ejemplos biológicos, sin embargo, la presente invención no está limitada a los mismos. El compuesto de la presente invención y los compuestos mostrados en los Ejemplos se nombraron usando ACD/Name (versión 6.00, fabricado por Advanced Chemistry Development, Inc.) o ChemDraw Ultra (versión 12.0, fabricado por Cambridge Soft Corporation).

25 Los disolventes entre paréntesis indicados en una parte de la separación cromatográfica y TLC indican los disolventes de elución o disolventes de desarrollo usados, y la relación se expresa sobre una base de volumen. Los valores numéricos indicados en una parte de RMN indican los valores de medición por ¹H-RMN cuando se utilizan los disolventes indicados de medición.

Ejemplo preparativo 1:

Ácido 2-(Benzoiloxi)-2-metilpropanoico



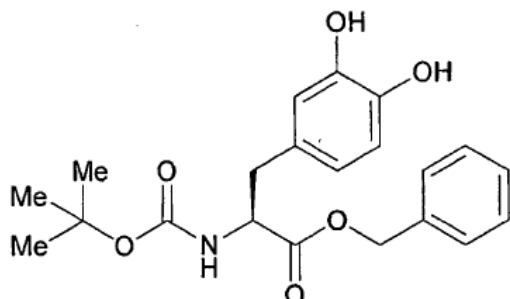
30 El ácido 2-hidroxiiisobutírico (50 g) se disolvió en acetonitrilo (480 mL). A esta solución, se añadió piridina (78 mL) y posteriormente, se añadió cloruro de benzoilo (56 mL). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos. A la mezcla de reacción, se añadió ácido clorhídrico 2 N (300 mL) para acidificar la solución, y posteriormente, se realizó la extracción con acetato de etilo (400 mL x 2). Las fases orgánicas se combinaron y se secaron con sulfato de magnesio. Después el sulfato de magnesio se eliminó por filtración, el disolvente se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se recristalizó en terc-butilmetil éter/n-heptano, por lo cual se obtuvo el compuesto del título (82 g, 82%) que tiene las siguientes propiedades.

TLC (valor R_f): 0,37 (acetato de etilo)

RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8,20-9,40 (br, 1H), 8,0₁₋₈,06 (m, 2H), 7,53-7,59 (m, 1H), 7,40-7,46 (m, 2H), 1,73 (s, 6H)

Ejemplo preparativo 2:

2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(3,4-dihidroxiifenil)propanoato de (2S)-bencilo



5 A (S)-3,4-dihidroxiifenilalanina (L-DOPA, 10,0 g), se añadió agua purificada (30 mL) bajo una atmósfera de argón para formar una suspensión. A esta solución, se añadió trietilamina (14,2 mL), y posteriormente, se añadió a esta una solución de dicarbonato de di-ter-butilo (Boc₂O, 13,3 g) en tetrahidrofurano (30 mL) a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. A la mezcla de reacción, se añadió ácido clorhídrico 2 N (61 mL) bajo enfriamiento en hielo para acidificar la solución, y posteriormente, se realizó la extracción con acetato de etilo (200 mL x 2). Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (200 mL), y posteriormente se secaron con sulfato de magnesio. Después de que el sulfato de magnesio se eliminó por filtración, el disolvente se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se usó en la etapa posterior sin purificación.

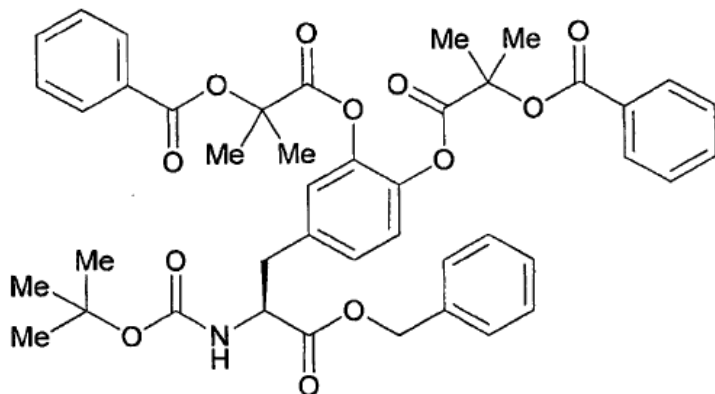
TLC (valor Rf): 0,37 (diclorometano: metanol: ácido acético = 17:3:1)

15 El producto bruto obtenido en la etapa previa se disolvió en N,N-dimetilformamida (51 mL). A esta solución, se añadió hidrógeno carbonato de sodio (7,6 g) bajo una atmósfera de argón, y posteriormente, se añadió a esto bromuro de bencilo (7,3 mL). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 7 horas. A la mezcla de reacción, se añadió ácido clorhídrico 2 N (92 mL) bajo enfriamiento en hielo para acidificar la solución, y posteriormente, se realizó la extracción con una solución mixta de n-heptano y acetato de etilo (1:1) (150 mL x 2). Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con agua (75 mL x 2) y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (75 mL), y posteriormente se secaron con sulfato de magnesio. Después de que el sulfato de magnesio se eliminó por filtración, el disolvente se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se recrystalizó en acetato de etilo/n-heptano, por cual se obtuvo el compuesto del título (16,2 g, rendimiento de 2 etapas: 82%) que tiene las siguientes propiedades físicas.

TLC (valor Rf): 0,64 (n-hexano : acetato de etilo : ácido acético = 50:50:1)

25 RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,3_{1-7,40} (m, 5H), 6,98 (d, J=7,8 Hz, 1H), 6,44 (dd, J=7,8, 1,8 Hz, 1H), 6,40 (d, J=1,8 Hz, 1H), 5,26-5,64 (br, 2H), 5,05-5,23 (m, 2H), 5,00 (d, J=8,1 Hz, 1H), 4,50-4,58 (m, 1H), 2,94 (d, J=5,7 Hz, 2H), 1,41 (s, 9H)

Ejemplo preparativo 3: Dibenzoato de (2S)-((4-(3-Benciloxi)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-oxopropil-1,2-fenilen)bis(oxi))bis(2-metil-1-oxopropan-2,1-diilo)



30 Al compuesto (90,7 g) producido en el Ejemplo preparativo 1, se añadió tolueno (227 mL) para formar una suspensión. A esta solución, se añadió N,N-dimetilformamida (0,8 mL) bajo una atmósfera de argón, y

posteriormente, se añadió cloruro de tionilo (38,2 mL) a este. La mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y posteriormente se concentró bajo presión reducida. Al residuo, se añadió tolueno (170 mL), y la solución resultante se concentró bajo presión reducida. Este procedimiento se repitió dos veces, por lo cual se obtuvo un cloruro ácido.

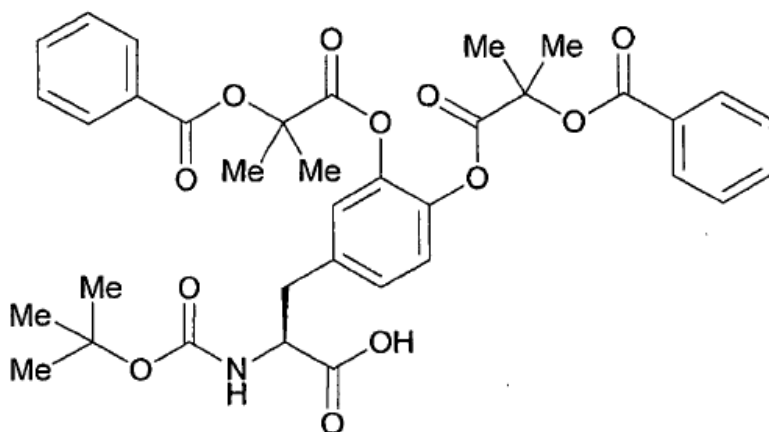
- 5 El compuesto. (76,7 g) producido en el Ejemplo preparativo 2 se disolvió en acetonitrilo (100 mL) bajo una atmósfera de argón. A esta solución, se añadió trietilamina (83 mL) bajo enfriamiento en hielo, y posteriormente, se añadió el cloruro ácido producido por la reacción previa durante 15 minutos. La solución resultante se agitó durante 1 hora bajo enfriamiento en hielo. A la mezcla de reacción, se añadió una solución acuosa de hidrógeno carbonato de sodio 10% (800 mL), y posteriormente, se realizó la extracción con acetato de etilo (800 mL x 2). Las fases orgánicas se combinaron, y lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (800 mL), y posteriormente se secaron con sulfato de sodio. Después de eliminar el sulfato de sodio por filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice (una cromatografía líquida preparativa de presión media, Redisepp fabricado por Teledyne Isco, Inc. (columna: columna principal 1,5 kg, n-hexano: acetato de etilo = 8:2-7:3 (tiempo de gradiente: 15 minutos), modo de fraccionamiento), por lo cual se obtuvo el compuesto del título (118 g, 95%) que tiene las siguientes propiedades físicas.

TLC (valor Rf): 0,44 (n-hexano : acetato de etilo = 3:1)

RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8,01-8,07 (m, 4H), 7,52-7,60 (m, 2H), 7,38-7,49 (m, 4H), 7,25-7,32 (m, 5H), 7,15 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,91 (d, J=8,1 Hz, 1H), 5,12 (s, 2H), 5,02 (d, J=7,8 Hz, 1H), 4,55-4,63 (m, 1H), 3,09 (d, J=5,4 Hz, 2H), 1,81-1,85 (m, 12H), 1,39 (s, 9H)

- 20 Ejemplo preparativo 4:

Ácido (2S)-3-(3,4-Bis((2-benzoiloxi)-2-metilpropanoil)oxi)fenil)-2-((tercbutoxicarbonil)amino)propanoico



- 25 El compuesto (134,4 g) producido en el Ejemplo preparativo 3 se disolvió en etanol (400 mL). A esta solución, se añadió paladio-carbón 10% (50% hidratado, 14,6 g) bajo una atmósfera de argón. Esta solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. A la mezcla de reacción, se añadió acetato de etilo (400 mL), y la mezcla resultante se filtró a través de Celite (monobre comercial). Posteriormente, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice (a cromatografía líquida preparativa de presión media, W-prep 2XY fabricado por Yamazen Corporation (columna: columna principal 5 L, columna de inyección 3L, n-hexano: acetato de etilo = 3:7-0:1 (tiempo de gradiente: 20 minutos), modo de fraccionamiento GR), por lo cual se obtuvo el compuesto del título (110 g, 86%) que tiene las siguientes propiedades físicas.

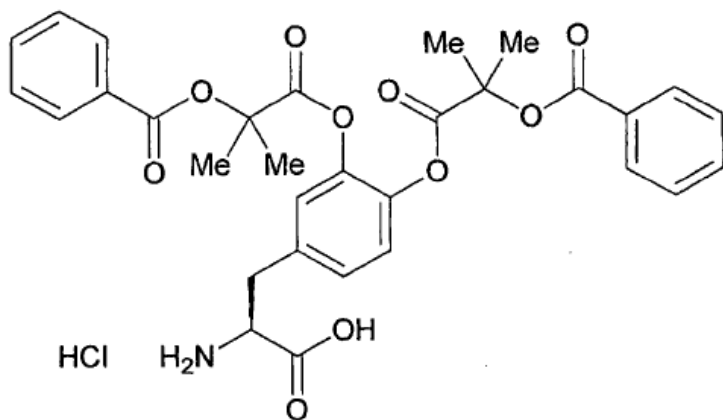
TLC (valor Rf): 0,38 (n-hexano : acetato de etilo : ácido acético = 100:100:1)

RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 8,02-8,07 (m, 4H), 7,59-7,66 (m, 2H), 7,46-7,52 (m, 4H), 7,13-7,21 (m, 3H), 4,33 (dd, J=9,0, 5,1 Hz, 1H), 3,18 (dd, J=13,5, 5,1 Hz, 1H), 2,93 (dd, J=13,5, 9,0 Hz, 1H), 1,82 (s, 12H), 1,33 (s, 9H)

- 35

Ejemplo 5:

Clorhidrato del ácido (2S)-2-amino-3-(3,4-bis((2-(benzoiloxi)-2-metilpropanoil)oxi)fenil)propanoico



- 5 Al compuesto (110 g) producido en el Ejemplo preparativo 4, se añadió solución de ácido clorhídrico 4 N-dioxano (500 mL). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Posteriormente, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, por lo cual se obtuvo el compuesto del título (93,2 g, 9496) que tiene las siguientes propiedades físicas. El compuesto del título obtenido era amorfo y tenía un punto de fusión de aproximadamente 112,0 a 117,0°C (medido por el procedimiento capilar descrito en la Farmacopea Japonesa).

TLC (valor Rf): 0,64 (acetato de etilo : ácido acético : agua 5:5:1)

- 10 RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 8,02-8,06 (m, 4H), 7,60-7,67 (m, 2H), 7,46-7,52 (m, 4H), 7,25-7,30 (m, 3H), 4,24 (dd, J=8,4, 5,1 Hz, 1H), 3,37 (dd, J=15,0, 5,1 Hz, 1H), 3,13 (dd, J=15,0, 8,4 Hz, 1H), 1,83 (s, 6H), 1,82 (s, 6H)

El gráfico del espectro de difracción de rayos X en polvo, gráfico de calorimetría diferencial de barrido, y gráfico del espectro de absorción de infrarrojo del clorhidrato de ácido (2S)-2-amino-3-(3,4-bis((2-(benzoiloxi)-2-metilpropanoil)oxi)fenil)propanoico amorfo así obtenido

- 15 Se muestran en la Fig. 16, Fig. 17, y Fig. 18, respectivamente.

(1) Espectroscopia de difracción de rayos X en polvo

[Condiciones de medición]

Aparato: BRUKER DISCOVER con GADDS (C2)

Blanco: Cu

- 20 Filtro: no usado

Voltaje: 40 kV

Corriente: 40 mA

Tiempo de exposición: 180 seg

[Resultados]

- 25 En la espectroscopia de difracción de rayos X en polvo usando radiación Cu-Kα, no se observaron picos cristalinos.

(2) Calorimetría diferencial de barrido

[Condiciones de medición]

Aparato: SEIKO INSTRUMENT DSC 6200

Cantidad de muestra: 3,73 mg

- 30 Celda de muestra: Estándar de aluminio 40 μL (que tiene una tapa con un agujerito)

Velocidad de flujo del nitrógeno: 40 mL/min

Tasa de elevación de temperatura: 10°C/min

Temperatura del inicio de elevación de la temperatura: 25°C [Resultados]

Como resultado, se halló que el compuesto tiene un pico endotérmico a alrededor de 82,83°C.

(3) Espectroscopia de absorción infrarroja

5 [Condiciones de medición]

Aparato: FTIR-660 Plus/SENSIR DuraScope, JASCO Corporation

Resolución: 4 cm⁻¹

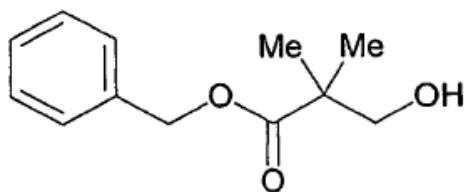
Número de tiempos de barrido: 32

[Resultados]

10 IR (Procedimiento de reflectancia total atenuada (de aquí en adelante abreviado como "Procedimiento ATR"): 3409, 2992, 2944, 2865, 2629, 1970, 1774, 1718, 1655, 1601, 1585, 1508, 1470, 1452, 1428, 1388, 1369, 1317, 1290, 1258, 1204, 1168, 1125, 1093, 1070, 1026, 1003, 958, 866, 806, 741, 714, 687, 617, 530, 496, 467, 447, y 419 cm⁻¹

Ejemplo de referencia 1:

3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoato de bencilo



15 Se disolvió ácido 2,2-Dimetil-3-hidroxipropanoico (10,0 g) en N,N-dimetilformamida (150 mL). A esta solución, se añadió hidrógeno carbonato de sodio (10,2 g), y posteriormente, se añadió bromuro de bencilo (10,7 mL) a este. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. A la mezcla de reacción, se añadió agua (300 mL), y se realizó la extracción con una solución mixta de n-hexano y acetato de etilo (1:4) (200 mL x 2). Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (200 mL), y posteriormente se secaron con sulfato de magnesio. Después de eliminar el sulfato de magnesio por filtración, el disolvente se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice (a cromatografía líquida preparativa de presión media, W-prep 2XY fabricado por Yamazen Corporation (columna: columna principal 4L, columna de inyección 3L, n-hexano : acetato de etilo = 1:0-1:1 (tiempo de gradiente: 15 minutos), modo de fraccionamiento GR), por lo cual se obtuvo el compuesto del título (17,6 g, 100%) que tiene las siguientes propiedades físicas.

20

25

TLC (valor Rf): 0,39 (n-hexano : acetato de etilo = 3:1) RMN (CDCl₃): δ 7,29-7,41 (m, 5H), 5,15 (s, 2H), 3,57 (d, J=6,3 Hz, 2H), 1,22 (s, 6H)

Ejemplo de referencia 2: 3-(Benziloxi)-2,2-dimetil-3-oxopropiltiofeno-2-carboxilato

30 El compuesto (2,0 g) producido en el Ejemplo de referencia 1 se disolvió en diclorometano (30 mL). A esta solución, se añadió trietilamina (2,7 mL), y posteriormente, se añadió cloruro de ácido 2-tiofencarboxílico (1,5 mL) bajo enfriamiento en hielo. La solución resultante se agitó durante 2 horas bajo enfriamiento en hielo. A la mezcla de reacción, se añadió una solución acuosa saturada de carbonato de sodio (30 mL), y posteriormente, se realizó la extracción con acetato de etilo (100 mL x 2). Las fases orgánicas se combinaron, y lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (30 mL), y posteriormente se secaron con sulfato de magnesio. Después de eliminar el sulfato de magnesio por filtración, el disolvente se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice (a cromatografía líquida preparativa de presión media, W-prep 2XY fabricado por Yamazen Corporation (columna: columna principal 2L, columna de inyección L, n-hexano : acetato de etilo = 1:0-8:2 (tiempo de gradiente: 15 minutos), modo de fraccionamiento GR), por lo cual se obtuvo el compuesto del título (3,0 g, 100%) que tiene las siguientes propiedades físicas.

35

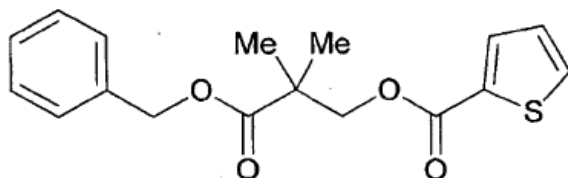
40

TLC (valor Rf): 0,65 (n-hexano: acetato de etilo 3:1)

RMN (CDCl₃): δ 7,67-7,69 (m, 1H), 7,52-7,55 (m, 1H), 7,26-7,34 (m, 5H), 7,05-7,08 (m, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,34 (s, 2H), 1,28 (s, 6H)

Ejemplo de referencia 3:

Ácido 2,2-Dimetil-3-((tiofen-2-carbonil)oxi)propanoico



5 El compuesto (3,0 g) producido en el Ejemplo de referencia 2 se disolvió en etanol (20 mL). A esta solución, paladio-carbón 10% (50% hidratado, 500 mg) bajo una atmósfera de argón. Esta solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora bajo una atmósfera de hidrógeno. A la mezcla de reacción, se añadió acetato de etilo (20 mL) y la mezcla resultante se filtró a través de Celite (monobre comercial). Posteriormente, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice (a cromatografía líquida preparativa de presión media, W-prep 2XY fabricado por Yamazen Corporation (columna: columna principal 2L, columna de inyección L, n-hexano : acetato de etilo 8:2-0:1 (tiempo de gradiente: 15 minutos), modo de fraccionamiento GR), por lo cual se obtuvo el compuesto del título (719 mg, 3396) que tiene las siguientes propiedades físicas.

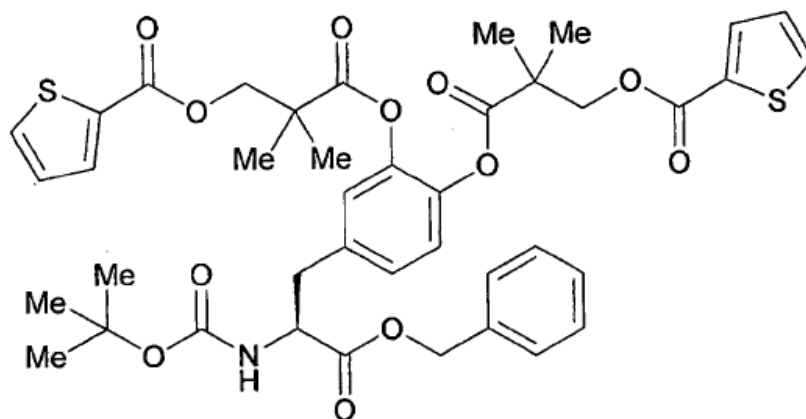
TLC (valor Rf): 0,60 (acetato de etilo)

RMN (CDCl₃): δ 7,77-7,79 (m, 1H), 7,53-7,55 (m, 1H), 7,06-

15 7,10 (m, 1H), 4,34 (s, 2H), 1,33 (s, 6H)

Ejemplo de referencia 4: bis(tiofen-2-carboxilato)

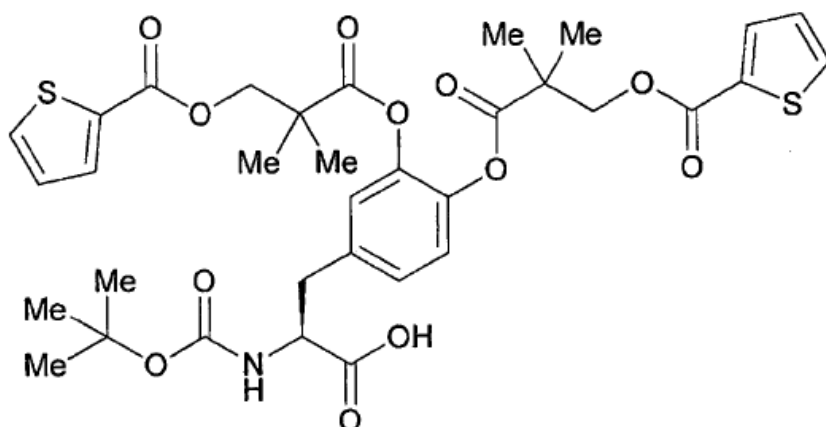
de (2S)-((4-(3-(Benziloxi)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-oxopropil)-1,2-fenilen)bis(oxi))bis(2,2-dimetil-3-oxopropan-3,1-diilo)



20 Mediante la realización del mismo procedimiento que en el Ejemplo preparativo 3 usando el compuesto (735 mg) producido en el Ejemplo preparativo 2 y el compuesto (1,3 g) producido en el Ejemplo de referencia 3 en lugar del compuesto producido en el Ejemplo preparativo 1, se obtuvo el compuesto del título (1,5 g, 9910 que tiene las siguientes propiedades físicas. TLC (valor Rf): 0,60 (n-hexano : acetato de etilo = 1:1)

25 RMN (CDCl₃): δ 7,79-7,82 (m, 2H), 7,53-7,58 (m, 7,31 (m, 5H), 7,06-7,11 (m, 2H), 7,00 (d, J=8,4 6,87-6,94 (m, 2H), 5,10 (s, 2H), 4,96-5,04 (m, 4,59 (m, 1H), 4,43 (s, 2H), 4,42 (s, 2H), 2,99-3,06 (m, 2H), 1,34-1,35 (m, 21H)

Ejemplo de referencia 5: Ácido (2S)-3-(3,4-Bis((2,2-dimetil-3-((tiofen-2-carbonil)oxi)propanoil)oxi)fenil)-2-(ter-butoxicarbonil)amino)propanoico



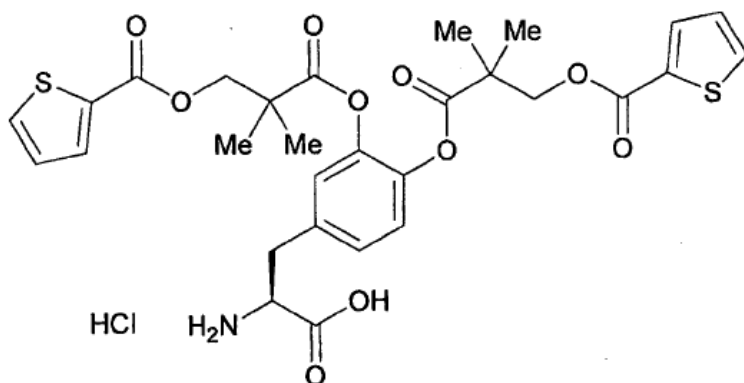
- 5 Mediante la realización del mismo procedimiento que en el Ejemplo preparativo 4 usando el compuesto (1,5 g) producido en el Ejemplo de referencia 4 en lugar del compuesto producido en el Ejemplo preparativo 3, se obtuvo el compuesto del título (588 mg, 4496) que tiene las siguientes propiedades físicas.

TLC (valor Rf): 0,12 (acetato de etilo)

RMN (CDCl₃): δ 7,74-7,85 (m, 2H), 7,03-7,18 (m, 4H), 6,99-7,12 (m, 3H), 4,43 (s, 2H), 4,42 (s, 2H), 4,05-4,22 (m, 1H), 3,06-3,14 (m, 1H), 2,83-2,91 (m, 1H), 1,36-1,48 (m, 21H)

- 10 Ejemplo de referencia 6:

Clorhidrato del ácido (2S)-2-Amino-3-(3,4-bis((2,2-dimetil-3-((tiofen-2-carbonil)oxi)propanoil)oxi)fenil)propanoico



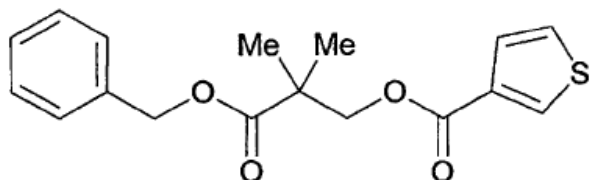
- 15 Mediante la realización del mismo procedimiento que en el Ejemplo 5 usando el compuesto (580 mg) producido en el Ejemplo de referencia 5 en lugar del compuesto producido en el Ejemplo preparativo 4, se obtuvo el compuesto del título (528 mg, 100%) que tiene las siguientes propiedades físicas.

TLC (valor Rf): 0,74 (acetato de etilo : ácido acético : agua = 3:1:1)

RMN CD₃OD): δ 7,75-7,84 (m, 4H), 7,14-7,23 (m, 5H), 4,45 (s, 2H), 4,44 (s, 2H), 4,17-4,23 (m, 1H), 3,35-3,38 (m, 1H), 3,09 (dd, J=14,4, 8,4 Hz, 1H), 1,41-1,44 (m, 12H)

Ejemplo de referencia 7:

Tiofen-3-carboxilato de 3-(Benciloxi)-2,2-dimetil-3-oxopropilo



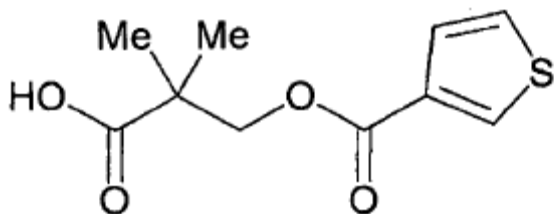
- 5 Mediante la realización del mismo procedimiento que en el Ejemplo de referencia 2 usando el compuesto (2,0 g) producido en el Ejemplo de referencia 1 y cloruro de ácido 3-tiofencarboxílico (2,1 g) en lugar de cloruro de ácido 2-tiofencarboxílico, se obtuvo el compuesto del título (3,1 g, 100%) que tiene las siguientes propiedades físicas.

TLC (valor Rf): 0,50 (n-hexano : acetato de etilo = 5:1)

.RMN (CDCl₃): δ 7,89-7,91 (m, 1H), 7,39-7,42 (m, 1H), 7,24-7,38 (m, 6H), 5,16 (s, 2H), 4,31 (s, 2H), 1,32 (s, 6H)

Ejemplo de referencia 8:

- 10 Ácido 2,2-Dimetil-3-((tiofen-3-carbonil)oxi)propanoico

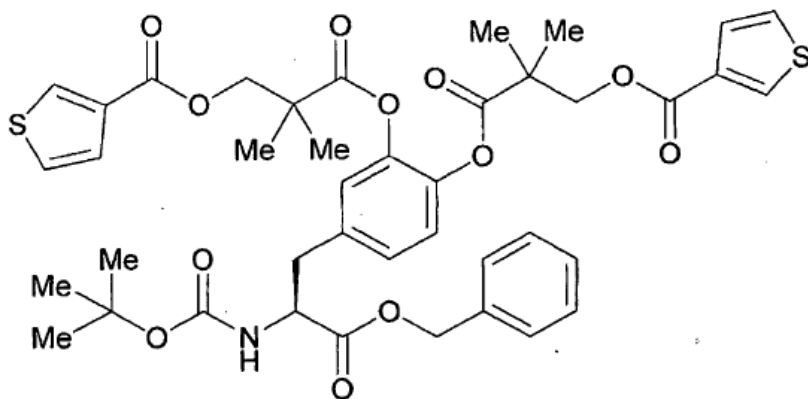


- 15 Mediante la realización del mismo procedimiento que en el Ejemplo de referencia 3 usando el compuesto (3,1 g) producido en el Ejemplo de referencia 7 en lugar del compuesto producido en el Ejemplo de referencia 2, se obtuvo el compuesto del título (354 mg, 16%) que tiene las siguientes propiedades físicas. TLC (valor Rf): 0,12 (acetato de etilo)

RMN (CDCl₃): δ 8,08-8,10 (m, 1H), 7,48-7,51 (m, 1H), 7,27-7,31 (m, 1H), 4,32 (s, 2H), 1,33 (s, 6H)

Ejemplo de referencia 9:

bis(tiofen-3-carboxilato) de (2S)-((4-(3-(Benciloxi)-2-(terc-butoxicarbonil)amino)-3-oxopropil)-1,2-fenilen)bis(oxi))bis(2,2-dimetil-3-oxopropan-3,1-diilo)



- 20 Mediante la realización del mismo procedimiento que en el Ejemplo preparativo 3 usando el compuesto (533 mg) producido en el Ejemplo preparativo 2 y el compuesto (785 mg) producido en el Ejemplo de referencia 8 en lugar del compuesto producido en el Ejemplo preparativo 1, se obtuvo el compuesto del título (1,1 g, 100%) que tiene las

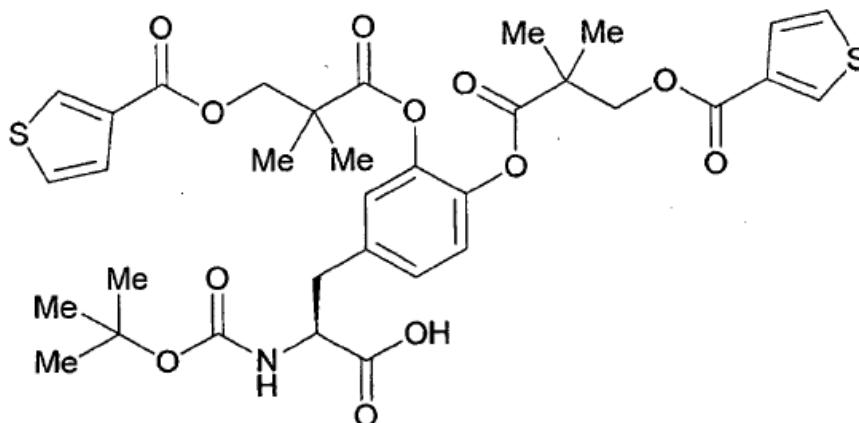
siguientes propiedades físicas.

TLC (valor Rf): 0,47 (n-hexano : acetato de etilo = 2:1)

RMN (CDCl₃): δ 8,10-8,12 (m, 2H), 7,49-7,52 (m, 2H), 7,23-7,33 (m, 7H), 6,85-6,97 (m, 3H), 5,10 (s, 2H), 4,98 (d, J=8,7 Hz, 1H), 4,52-4,58 (m, 1H), 4,40 (s, 2H), 4,41 (s, 2H), 2,96-3,08 (m, 2H), 1,32-1,36 (m, 21H)

5 Ejemplo de referencia 10:

Ácido (2S)-3-(3,4-Bis((2,2-dimetil-3-((tiofen-3-carbonil)oxi)propanoil)oxi)fenil)-2-(tercbutoxicarbonil)amino)propanoico



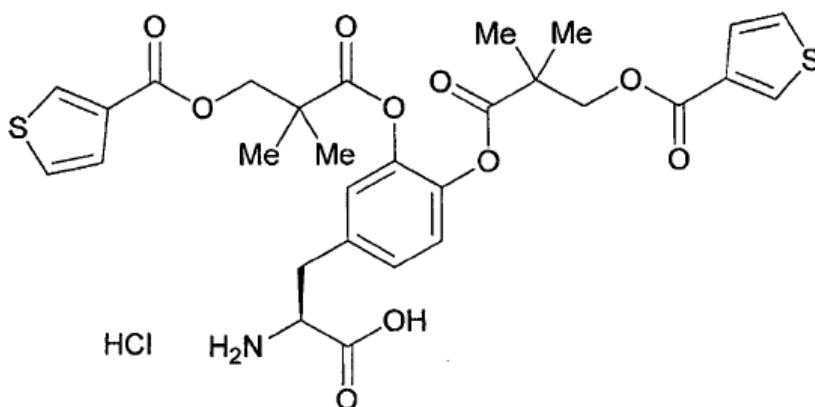
10 Mediante la realización del mismo procedimiento que en el Ejemplo preparativo 4 usando el compuesto (1,1 g) producido en el Ejemplo de referencia 9 en lugar del compuesto producido en el Ejemplo preparativo 3, se obtuvo el compuesto del título (324 mg, 33%) que tiene las siguientes propiedades físicas.

TLC (valor Rf): 0,12 (acetato de etilo)

RMN (CDCl₃): δ 8,20-8,24 (m, 2H), 7,45-7,52 (m, 4H), 6,99-7,12 (m, 3H), 4,41 (s, 2H), 4,40 (s, 2H), 4,19-4,26 (m, 1H), 3,06-3,14 (m, 1H), 2,84-2,90 (m, 1H), 1,24-1,34 (m, 21H)

Ejemplo de referencia 11:

15 Clorhidrato del ácido (2S)-2-Amino-3-(3,4-bis((2,2-dimetil-3-((tiofen-3-carbonil)oxi)propanoil)oxi)fenil)propanoico



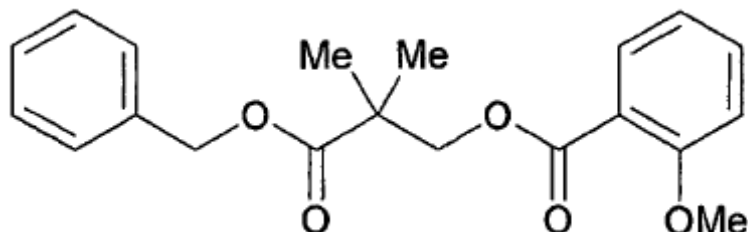
Mediante la realización del mismo procedimiento que en el Ejemplo 5 usando el compuesto (323 mg) producido en el Ejemplo de referencia 10 en lugar del compuesto producido en el Ejemplo preparativo 4, se obtuvo el compuesto del título (294 mg, 100%) que tiene las siguientes propiedades físicas.

20 TLC (valor Rf): 0,57 (acetato de etilo : ácido acético : agua 3:1:1)

RMN CD₃OD): δ 8,20-8,24 (m, 2H), 7,46-7,51 (m, 4H), 7,12-7,21 (m, 3H), 4,42 (s, 2H), 4,41 (s, 2H), 4,14-4,21 (m, 1H), 3,31-3,35 (m, 1H), 3,05-3,10 (m, 1H), 1,41-1,43 (m, 12H)

Ejemplo de referencia 12:

2-metoxibenzoato de 3-(Benziloxi)-2,2-dimetil-3-oxopropilo

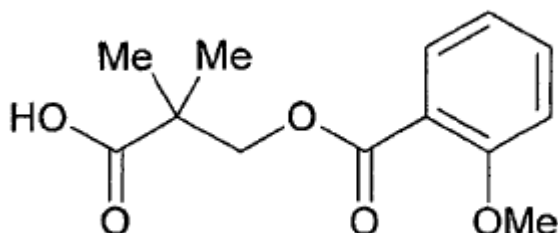


- 5 Mediante la realización del mismo procedimiento que en el Ejemplo de referencia 2 usando el compuesto (1,5 g) producido en el Ejemplo de referencia 1 y 2-metoxicloruro de benzoilo (1,6 mL) en lugar de cloruro de ácido 2-tiofenocarboxílico, se obtuvo el compuesto del título (1,8 g, 720) que tiene las siguientes propiedades físicas.

TLC (valor Rf): 0,66 (n-hexano : acetato de etilo = 2:1)

RMN (CDCl₃): δ 7,68 (dd, J= 7,5, 2,1 Hz, 1H), 7,43-7,49 (m, 1H), 7,25-7,32 (m, 5H), 6,89-6,96 (m, 2H), 5,15 (s, 2H), 4,35 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 1,33 (s, 6H)

- 10 Ejemplo de referencia 13: 3-((2-Metoxibenzoil)oxi)-2,2-dimetilpropanoico



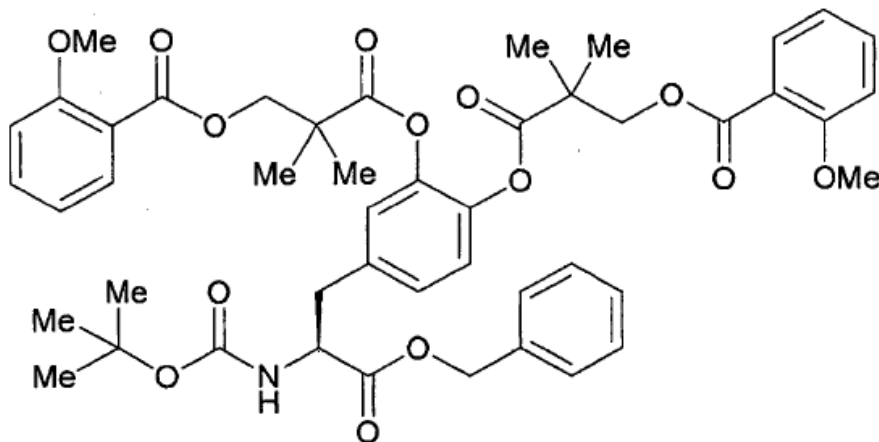
Mediante la realización del mismo procedimiento que en el Ejemplo de referencia 3 usando el compuesto (1,8 g) producido en el Ejemplo de referencia 12 en lugar del compuesto producido en el Ejemplo de referencia 2, se obtuvo el compuesto del título (1,3 g, 9171) que tiene las siguientes propiedades físicas.

- 15 TLC (valor Rf): 0,12 (n-hexano: acetato de etilo 3:1)

RMN (CDCl₃): δ 7,78-7,82 (m, 1H), 7,43-7,47 (m, 1H), 6,936,99 (m, 2H), 4,34 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 1,34 (s, 6H)

Ejemplo de referencia 14:

bis(2-metoxibenzoato) de (2S)-((4-(3-(Benciloxi)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-oxopropil)-1,2-fenilen)bis(oxi))bis(2,2-dimetil-3-oxopropan-3,1-diilo)

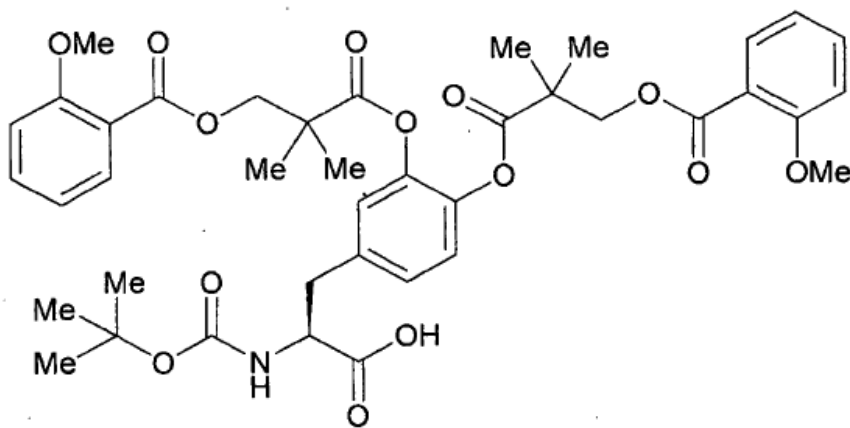


- 5 Mediante la realización del mismo procedimiento que en el Ejemplo preparativo 3 usando el compuesto (410 mg) producido en el Ejemplo preparativo 2 y el compuesto (800 mg) producido en el Ejemplo de referencia 13 en lugar del compuesto producido en el Ejemplo preparativo 1, se obtuvo el compuesto del título (592 mg, 65%) que tiene las siguientes propiedades físicas.

TLC (valor Rf): 0,74 (n-hexano : acetato de etilo = 1:1)

- 10 RMN (CDCl₃): δ 7,76-7,81 (m, 2H), 7,41-7,50 (m, 2H), 7,25-7,31 (m, 5H), 6,82-6,99 (m, 7H), 5,07 (s, 2H), 4,94 (d, J=7,8 Hz, 1H), 4,48-4,55 (m, 1H), 4,41 (s, 4H), 3,84 (s, 6H), 2,94-3,03 (m, 2H), 1,28-1,39 (m, 21H)

Ejemplo de referencia 15:



Ácido (2S)-3-(3,4-Bis((3-((2-metoxibenzoil)oxi)-2,2-dimetilpropanoil)oxi)fenil)-2-(terc-butoxicarbonil)amino)propanoico

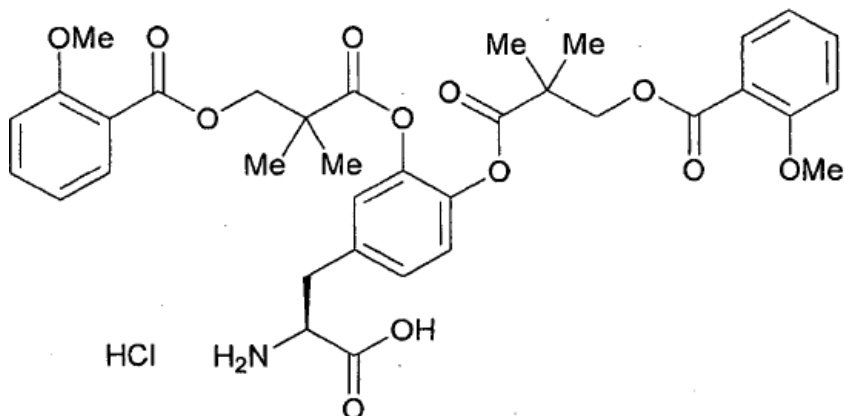
- 15 Mediante la realización del mismo procedimiento que en el Ejemplo preparativo 4 usando el compuesto (590 mg) producido en el Ejemplo de referencia 14 en lugar del compuesto producido en el Ejemplo preparativo 3, se obtuvo el compuesto del título (406 mg, 77%) que tiene las siguientes propiedades físicas.

TLC (valor Rf): 0,12 (n-hexano : acetato de etilo = 1:1)

- 20 RMN (CDCl₃): δ 7,77-7,86 (m, 2H), 7,44-7,51 (m, 2H), 6,93-7,05 (m, 7H), 4,94-5,01 (m, 1H), 4,32-4,59 (m, 5H), 3,86 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,07 (d, J=5,4 Hz, 2H), 1,34-1,41 (m, 21H)

Ejemplo de referencia 16:

Clorhidrato del ácido (2S)-2-amino-3-(3,4-bis((3-((2-metoxibenzoil)oxi-2,2-dimetilpropanoil)oxi)fenil)propanoico



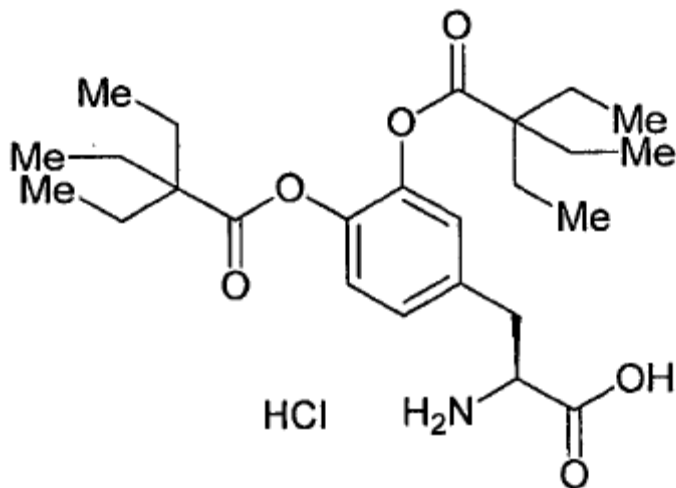
- 5 Mediante la realización del mismo procedimiento que en el Ejemplo 5 usando el compuesto (400 mg) producido en el Ejemplo de referencia 15 en lugar del compuesto producido en el Ejemplo preparativo 4, se obtuvo el compuesto del título (360 mg, 98%-) que tiene las siguientes propiedades físicas.

TLC (valor Rf): 0,45 (acetato de etilo : ácido acético : agua = 5:1:1)

- 10 RMN CD₃OD): δ 7,70-7,75 (m, 2H), 7,49-7,53 (m, 2H), 7,027,21 (m, 5H), 6,95-7,02 (m, 2H), 4,40 (s, 2H), 4,38 (s, 2H), 4,14 (dd, J=8,7, 5,1 Hz, 1H), 3,82-3,83 (m, 6H), 3,25-3,30 (m, 1H), 3,04 (dd, J=14,7, 8,7 Hz, 1H), 1,371,46 (m, 12H)

Ejemplo de referencia 17:

Clorhidrato del ácido (2S)-2-amino-3-(3,4-bis((2,2-dietilbutanoil)oxi)fenil)propanoico



- 15 Mediante la realización del procedimiento del Ejemplo preparativo 3 → Ejemplo preparativo 4 → Ejemplo 5 usando el compuesto producido en el Ejemplo preparativo 2 y ácido 2,2-dietilbutanoico en lugar del compuesto producido en el Ejemplo preparativo 1, se obtuvo el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas.

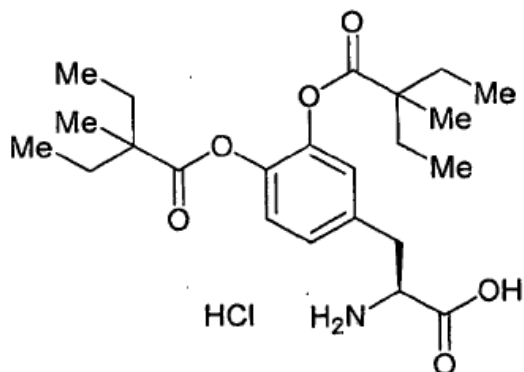
TLC (valor Rf): 0,78 (acetato de etilo: ácido acético : agua = 3:1:1)

RMN CD₃OD): δ 7,23 (dd, J=8,4, 1,8 Hz, 1H), 7,17 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,13 (d, J=1,8 Hz, 1H), 4,25 (dd, J=8,1, 5,4 Hz, 1H), 3,35 (dd, J=14,7, 5,4 Hz, 1H), 3,14 (dd, J=14,7, 8,1 Hz, 1H), 1,70-1,79 (m, 12H), 0,87-0,96 (m, 18H)

20

Ejemplo de referencia 18:

Clorhidrato del ácido (2S)-2-Amino-3-(3,4-bis((2-etil-2-metilbutanoil)oxi)fenil)propanoico



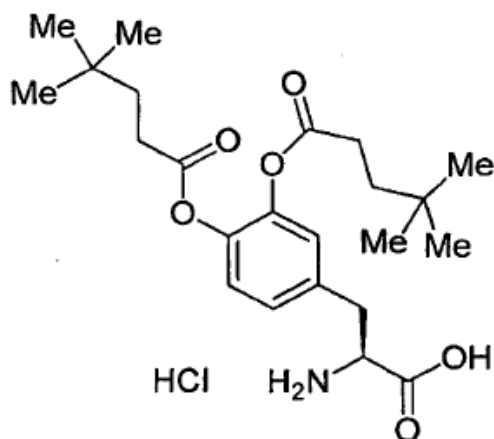
5 Mediante la realización del procedimiento del Ejemplo preparativo 3 → Ejemplo preparativo 4 → Ejemplo 5 usando el compuesto producido en el Ejemplo preparativo 2 y ácido 2-etil-2-metilbutanoico en lugar del compuesto producido en el Ejemplo preparativo 1, se obtuvo el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas.

TLC (valor Rf): 0,75 (acetato de etilo: ácido acético : agua = 3:1:1)

10 RMN (CD₃OD): δ 7,23 (dd, J=8,4, 2,1 Hz, 1H), 7,15 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,13 (d, J=2,1 Hz, 1H), 4,25 (dd, J=8,1, 5,1 Hz, 1H), 3,36 (dd, J=14,7, 5,1 Hz, 1H), 3,14 (dd, J=14,7, 8,1 Hz, 1H), 1,59-1,86 (m, 8H), 1,25 (s, 3H), 1,24 (s, 3H), 0,93-1,03 (m, 12H)

Ejemplo de referencia 19:

Clorhidrato del ácido (2S)-2-Amino-3-(3,4-bis((4,4-dimetilpentanoil)oxi)fenil)propanoico



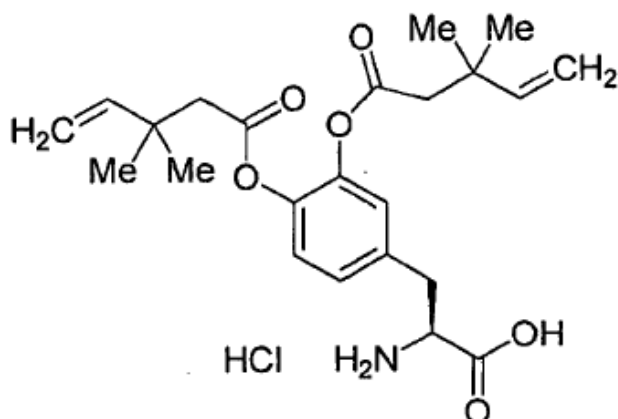
15 Mediante la realización del procedimiento del Ejemplo preparativo 3 → Ejemplo preparativo 4-3 Ejemplo 5 usando el compuesto producido en el Ejemplo preparativo 2 y ácido 4,4-dimetilpentanoico en lugar del compuesto producido en el Ejemplo preparativo 1, se obtuvo el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas.

TLC (Rf Value): 0,63 (acetato de etilo: ácido acético : agua = 6:1:1)

20 RMN CD₃OD): δ 7,18-7,24 (m, 3H), 4,23 (dd, J=8,4, 5,1 Hz, 1H), 3,38 (dd, J=14,7, 5,1 Hz, 1H), 3,12 (dd, J=14,7, 8,4 Hz, 1H), 2,52-2,58 (m, 4H), 1,61-1,67 (m, 4H), 0,89-1,17 (m, 18H)

Ejemplo de referencia 20:

Clorhidrato del ácido (2S)-2-Amino-3-(3,4-bis((3,3-dimetilpent-4-enil)oxi)fenil)propanoico



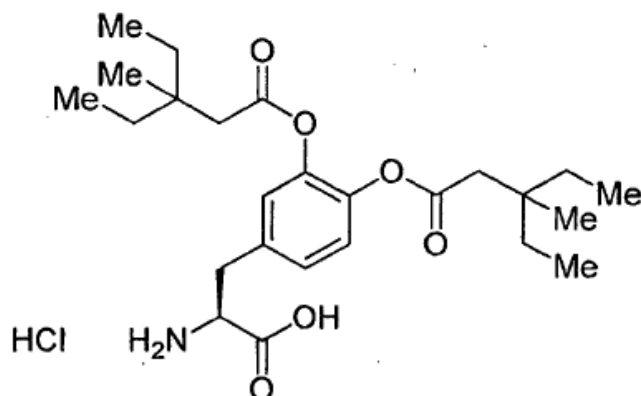
- 5 Mediante la realización del procedimiento del Ejemplo preparativo 3 → Ejemplo preparativo 4 → Ejemplo 5 usando el compuesto producido en el Ejemplo preparativo 2 y ácido 3,3-dimetilpentenoico en lugar del compuesto producido en el Ejemplo preparativo 1, se obtuvo el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas.

TLC (valor Rf): 0,45 (acetato de etilo : ácido acético : agua = 6:1:1)

RMN CD₃OD): δ 7,13-7,25 (m, 3H), 5,99 (dd, J=17,4, 10,5 Hz, 1H), 5,01-5,10 (m, 2H), 4,23 (dd, J=8,4, 5,1 Hz, 1H), 3,37 (dd, J=14,7, 5,1 Hz, 1H), 3,11 (dd, J=14,7, 8,4 Hz, 1H), 2,57 (s, 2H), 2,56 (s, 2H), 1,21-1,22 (m, 12H)

- 10 Ejemplo de referencia 21:

Clorhidrato del ácido (2S)-2-Amino-3-(3,4-bis((3-etil-3-metilpentanoil)oxi)fenil)propanoico



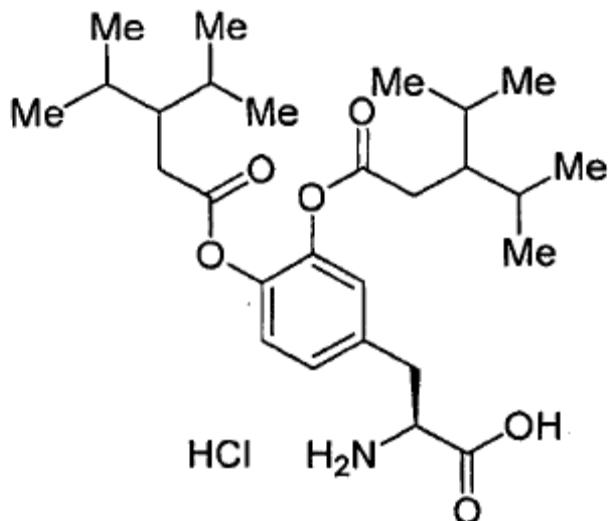
- 15 Mediante la realización del procedimiento del Ejemplo preparativo 3 → Ejemplo preparativo 4-Ejemplo 5 usando el compuesto producido en el Ejemplo preparativo 2 y ácido 3-etil-3-metilpentanoico en lugar del compuesto producido en el Ejemplo preparativo 1, se obtuvo el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas.

TLC (valor Rf): 0,51 (acetato de etilo : ácido acético : agua = 5:1:1)

RMN (CD₃OD) : δ 7,15-7,26 (m, 3H), 4,23 (dd, J=8,4, 5,1 Hz, 1H), 3,38 (dd, J=14,7, 5,1 Hz, 1H), 3,17 (dd, J=14,7, 8,4 Hz, 1H), 2,45 (s, 2H), 2,44 (s, 2H), 1,42-1,50 (m, 8H), 1,04 (s, 3H), 1,03 (s, 3H), 0,87-0,92 (m, 12H)

Ejemplo de referencia 22:

Clorhidrato del ácido (23)-2-Amino-3-(3,4-bis((3-isopropil-4-metilpentanoil)oxi)fenil)propanoico

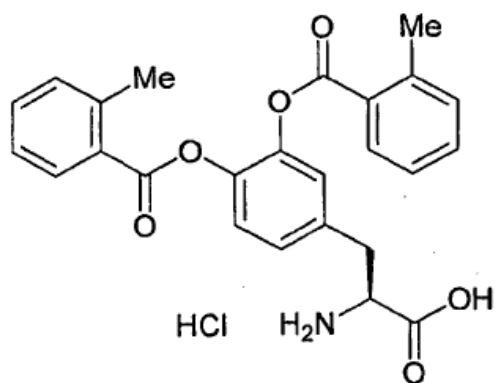


- 5 Mediante la realización del procedimiento del Ejemplo preparativo 3 → Ejemplo preparativo 4 → Ejemplo 5 usando el compuesto producido en el Ejemplo preparativo 2 y ácido 3-isopropil-4-metilpentanoico en lugar del compuesto producido en el Ejemplo preparativo 1, se obtuvo el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas.

TLC (valor Rf): 0,67 (acetato de etilo : ácido acético = 3:1) RMN CD₃OD): δ 7,15-7,26 (m, 3H), 4,13 (dd, J=8,4, 5,1 Hz, 1H), 3,20-3,30 (m, 1H), 3,05-3,13 (m, 1H), 2,47 (d, J=5,7 Hz, 2H), 2,46 (d, J=5,7 Hz, 2H), 1,79-1,90 (m, 4H), 1,65-1,72 (m, 2H), 0,89-0,99 (m, 24H)

- 10 Ejemplo de referencia 23:

Clorhidrato del ácido (2S)-2-Amino-3-(3,4-bis((2-metilbenzoil)oxi)fenil)propanoico



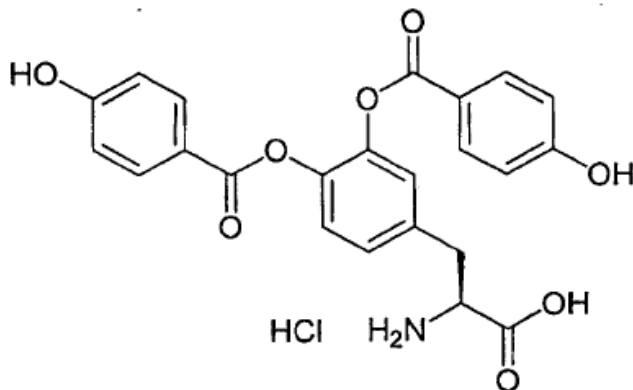
- 15 Mediante la realización del procedimiento del Ejemplo preparativo 3 → Ejemplo preparativo 4 → Ejemplo 5 usando el compuesto producido en el Ejemplo preparativo 2 y ácido 2-metilbenzoico en lugar del compuesto producido en el Ejemplo preparativo 1, se obtuvo el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas.

TLC (valor Rf): 0,79 (acetato de etilo : ácido acético : agua = 3:1:1)

RMN CD₃OD): δ 7,93-7,97 (m, 2H), 7,34-7,47 (m, 5H), 7,157,35 (m, 4H), 4,30-4,36 (m, 1H), 3,47 (dd, J=14,7, 5,1 Hz, 1H), 3,25 (dd, J=14,7, 8,4 Hz, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,48 (s, 3H)

Ejemplo de referencia 24:

Clorhidrato del ácido (2S)-2-Amino-3-(3,4-bis((4-hidroxibenzoil)oxi)fenil)propanoico



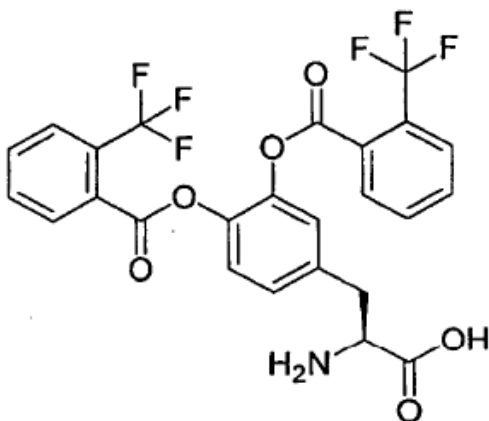
- 5 Mediante la realización del procedimiento del Ejemplo preparativo 3 → Ejemplo preparativo 4-3 Ejemplo 5 usando el compuesto producido en el Ejemplo preparativo 2 y ácido 4-hidroxibenzoico en lugar del compuesto producido en el Ejemplo preparativo 1, se obtuvo el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas.

TLC (valor Rf): 0,62 (acetato de etilo : ácido acético : agua = 3:1:1)

RMN (CD₃OD): δ 7,82-7,88 (m, 4H), 7,30-7,40 (m, 3H), 6,73-6,78 (m, 4H), 4,23 (dd, J=8,7, 4,8 Hz, 1H), 3,44 (dd, J=14,7, 4,8 Hz, 1H), 3,16 (dd, J=14,7, 8,7 Hz, 1H)

- 10 Ejemplo de referencia 25:

(2S)-2-Amino-3-(3,4-bis((2-(trifluorometil)benzoil)oxi)fenil)propanoico

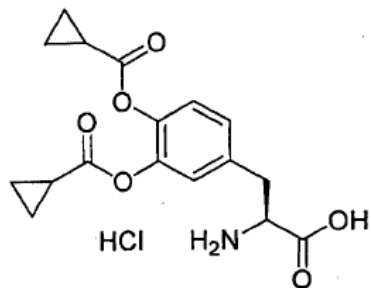


- 15 Mediante la realización del procedimiento del Ejemplo preparativo 3 → Ejemplo preparativo 4 → Ejemplo 5 usando el compuesto producido en el Ejemplo preparativo 2 y ácido 2-trifluorometilbenzoico en lugar del compuesto producido en el Ejemplo preparativo 1, se obtuvo el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas. TLC (valor Rf): 0,80 (acetato de etilo: ácido acético : agua = 3:1:1)

RMN (CD₃OD): δ 7,84-7,91 (m, 4H), 7,65-7,79 (m, 4H), 7,397,49 (m, 3H), 4,35 (dd, J=7,8, 5,1 Hz, 1H), 3,43 (dd, J=14,4, 5,1 Hz, 1H), 3,20-3,27 (m, 1H)

Ejemplo de referencia 26:

Clorhidrato del ácido (2S)-2-amino-3-(3,4-bis((ciclopropanecarbonil)oxi)fenil)propanoico



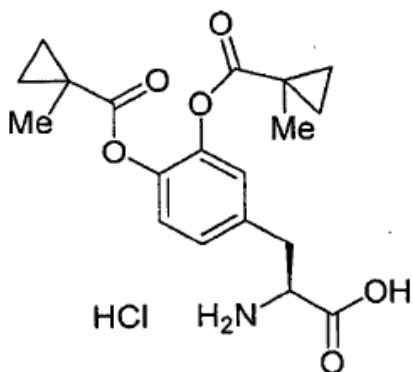
- 5 Mediante la realización del procedimiento del Ejemplo preparativo 3 → Ejemplo preparativo 4 → Ejemplo 5 usando el compuesto producido en el Ejemplo preparativo 2 y ácido ciclopropanocarboxílico en lugar del compuesto producido en el Ejemplo preparativo 1, se obtuvo el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas.

TLC (valor Rf): 0,49 (acetato de etilo: ácido acético: agua = 3:1:1)

RMN CD₃OD): δ 7,17-7,23 (m, 3H), 4,27 (dd, J=8,7, 5,1 Hz, 1H), 3,37 (dd, J=14,7, 5,1 Hz, 1H), 3,12 (dd, J=14,7, 8,7 Hz, 1H), 1,84-1,90 (m, 2H), 1,08-1,13 (m, 8H)

- 10 Ejemplo de referencia 27:

Clorhidrato del ácido (2S)-2-Amino-3-(3,4-bis((1-metilciclopropanocarbonil)oxi)fenil)propanoico

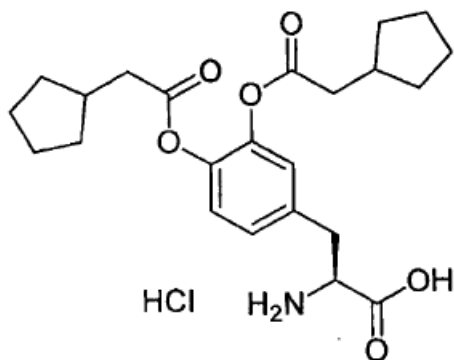


- 15 Mediante la realización del procedimiento del Ejemplo preparativo 1 → Ejemplo preparativo 4 → Ejemplo 5 usando el compuesto producido en el Ejemplo preparativo 2 y ácido 1-metilciclopropanocarboxílico en lugar del compuesto producido en el Ejemplo preparativo 1, se obtuvo el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas.

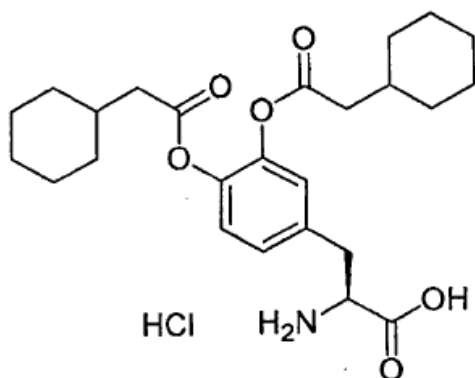
TLC (valor Rf): 0,23 (acetato de etilo : ácido acético : agua = 6:1:1)

RMN CD₃OD): δ 7,15-7,25 (m, 3H), 4,26 (dd, J=8,4, 4,8 Hz, 1H), 3,35 (dd, J=14,7, 4,8 Hz, 1H), 3,12 (dd, J=14,7, 8,4 Hz, 1H), 1,33-1,46 (m, 10H), 0,93-0,97 (m, 4H)

Ejemplo de referencia 28:



Clorhidrato del ácido (2S)-2-amino-3-(3,4-bis(2-ciclopentilacetoxi)fenil)propanoico



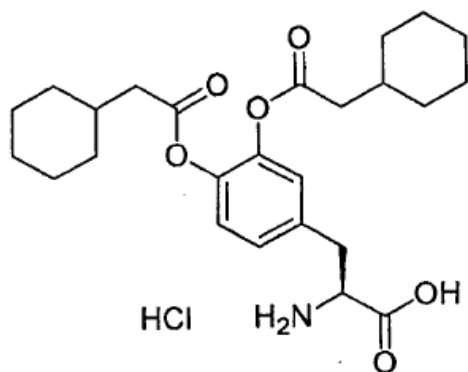
- 5 Mediante la realización del procedimiento del Ejemplo preparativo 3 → Ejemplo preparativo 4 → Ejemplo 5 usando el compuesto producido en el Ejemplo preparativo 2 y ácido 2-ciclopentilacético en lugar del compuesto producido en el Ejemplo preparativo 1, se obtuvo el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas.

TLC (valor Rf): 0,28 (acetato de etilo : ácido acético : agua = 6:1:1)

- 10 RMN (CD₃OD) : δ 7,17-7,27 (m, 3H), 4,27 (dd, J=8,4, 5,1 Hz, 1H), 3,28 (dd, J=14,7, 5,1 Hz, 1H), 3,13 (dd, J=14,7, 8,4 Hz, 1H), 2,56-2,60 (m, 4H), 2,24-2,35 (m, 2H), 1,86-1,96 (m, 4H), 1,54-1,75 (m, 8H), 1,20-1,32 (m, 4H)

Ejemplo de referencia 29:

Clorhidrato del ácido (2S)-2-amino-3-(3,4-bis(2-ciclohexilacetoxi)fenil)propanoico



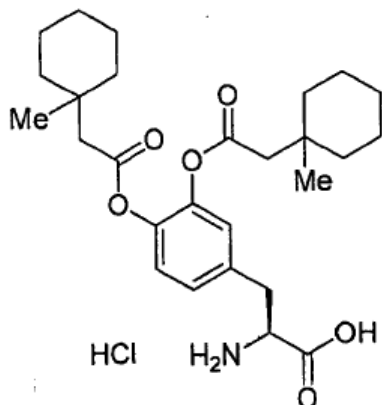
- 15 Mediante la realización del procedimiento del Ejemplo preparativo 3-4 Ejemplo preparativo 4-4 Ejemplo 5 usando el compuesto producido en el Ejemplo preparativo 2 y ácido 2-ciclohexilacético en lugar del compuesto producido en el Ejemplo preparativo 1, se obtuvo el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas.

TLC (valor Rf): 0,30 (acetato de etilo : ácido acético : agua = 6:1:1)

RMN (CD₃OD) : δ 7,16-7,56 (m, 3H), 4,23 (dd, J=8,7, 5,1 Hz, 1H), 3,37 (dd, J=14,7, 5,1 Hz, 1H), 3,11 (dd, J=14,7, 8,4 Hz, 1H), 2,44 (d, J=6,6 Hz, 2H), 2,43 (d, J=6,6 Hz, 2H), 1,61-1,88 (m, 12H), 1,01-1,40 (m, 10H)

Ejemplo de referencia 30:

5 Clorhidrato del ácido (2S)-2-Amino-3-(3,4-bis(2-(1-metilciclohexil)acetoxi)fenil)propanoico

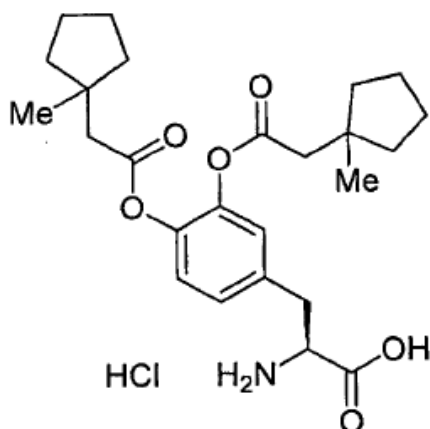


10 Mediante la realización del procedimiento del Ejemplo preparativo 3 \rightarrow Ejemplo preparativo 4 \rightarrow Ejemplo 5 usando el compuesto producido en el Ejemplo preparativo 2 y ácido 2-(1-metilciclohexil)acético en lugar del compuesto producido en el Ejemplo preparativo 1, se obtuvo el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas. TLC (valor Rf): 0,43 (acetato de etilo : ácido acético = 3:1)

RMN CD₃OD): δ 7,21-7,31 (m, 3H), 4,28 (dd, J=8,4, 4,8 Hz, 1H), 3,30-3,46 (m, 1H), 3,17 (dd, J=14,4, 8,4 Hz, 1H), 2,56 (s, 2H), 2,55 (s, 2H), 1,49-1,70 (m, 20H), 1,18 (s, 3H), 1,17 (s, 3H)

Ejemplo de referencia 31:

Clorhidrato del ácido (2S)-2-Amino-3-(3,4-bis(2-(1-metilciclopentil)acetoxi)fenil)propanoico

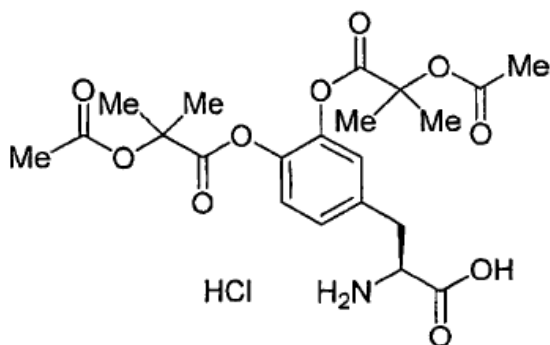


15 Mediante la realización del procedimiento del Ejemplo preparativo 3 \rightarrow Ejemplo preparativo 4 \rightarrow Ejemplo 5 usando el compuesto producido en el Ejemplo preparativo 2 y ácido 2-(1-metilciclopentil)acético en lugar del compuesto producido en el Ejemplo preparativo 1, se obtuvo el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas. TLC (valor Rf): 0,29 (acetato de etilo : ácido acético = 3:1)

20 RMN CD₃OD): δ 7,16-7,26 (m, 3H), 4,16 (dd, J=8,7, 4,8 Hz, 1H), 3,22-3,40 (m, 1H), 3,05-3,13 (m, 1H), 2,56 (s, 2H), 2,57 (s, 2H), 1,50-1,73 (m, 16H), 1,16 (s, 3H), 1,15 (s, 3H)

Ejemplo de referencia 32:

Clorhidrato del ácido (2S)-2-Amino-3-(3,4-bis((2-acetoxi-2-metilpropanoil)oxi)fenil)propanoico



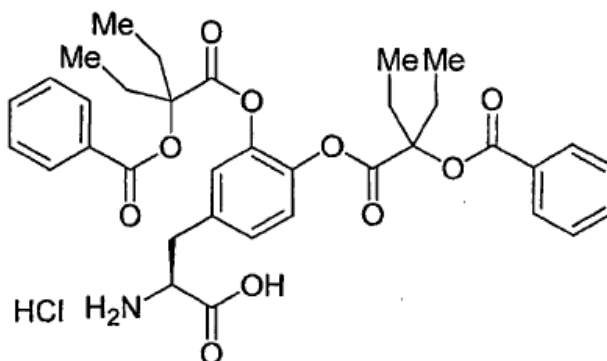
- 5 Mediante la realización del procedimiento del Ejemplo preparativo 3 → Ejemplo preparativo 4 → Ejemplo 5 usando el compuesto producido en el Ejemplo preparativo 2 y ácido 2-(acetoxi)-2-metilpropiónico en lugar del compuesto producido en el Ejemplo preparativo 1, se obtuvo el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas.

TLC (valor Rf): 0,70 (acetato de etilo: ácido acético: agua = 3:1:1)

RMN (CD₃OD): δ 7,18-7,27 (m, 3H), 4,25 (dd, J=8,4, 5,4 Hz, 1H), 3,37 (dd, J=14,7, 5,4 Hz, 1H), 3,13 (dd, J=14,7, 8,4 Hz, 1H), 2,09 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,66-1,68 (m, 12H)

- 10 Ejemplo de referencia 33:

Clorhidrato del ácido (2S)-2-Amino-3-(3,4-bis((2-(benzoiloxi)-2-etilbutanoil)oxi)fenil)propanoico



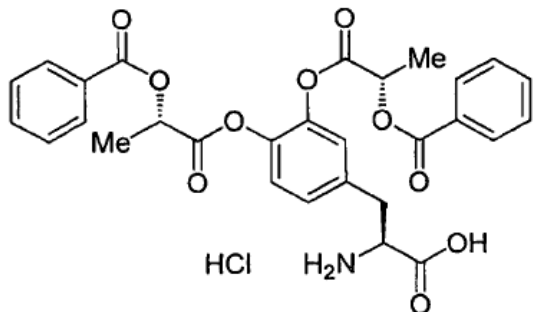
- 15 Mediante la realización del procedimiento del Ejemplo preparativo 3 → Ejemplo preparativo 4 → Ejemplo 5 usando el compuesto producido en el Ejemplo preparativo 2 y ácido 2-(benzoiloxi)-2-etilbutanoico en lugar del compuesto producido en el Ejemplo preparativo 1, se obtuvo el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas.

TLC (valor Rf): 0,51 (acetato de etilo : ácido acético : agua = 5:1:1)

RMN (CD₃OD): δ 8,01-8,06 (m, 4H), 7,61-7,64 (m, 2H), 7,497,52 (m, 4H), 7,25-7,47 (m, 3H), 4,22 (dd, J=8,4, 5,1 Hz, 1H), 3,32-3,35 (m, 1H), 3,05-3,16 (m, 1H), 2,20-2,37 (m, 8H), 0,97-1,03 (m, 12H)

Ejemplo de referencia 34:

Clorhidrato del ácido (2S)-2-Amino-3-(3,4-bis(((S)-2-(benzoiloxi)propanoilo)oxi)fenil)propanoico

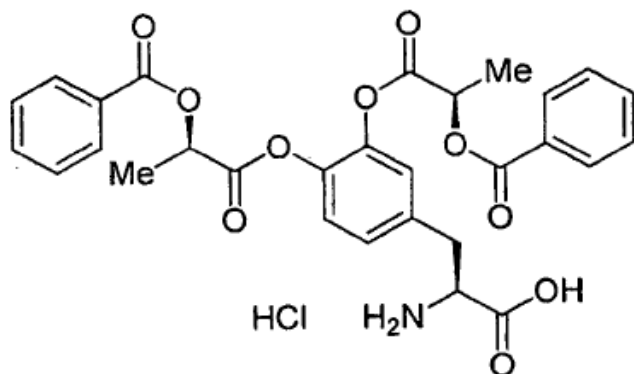


5 Mediante la realización del procedimiento del Ejemplo preparativo 3 → Ejemplo preparativo 4-3 Ejemplo 5 usando el compuesto producido en el Ejemplo preparativo 2 y ácido (2S)-2-(benzoiloxi)propanoico en lugar del compuesto producido en el Ejemplo preparativo 1, se obtuvo el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas. TLC (valor Rf): 0,38 (acetato de etilo : ácido acético : agua = 10:2:1)

10 RMN CD₃OD): δ 8,06-8,09 (m, 4H), 7,6₁₋₇,66 (m, 2H), 7,46-7,52 (m, 4H), 7,26-7,29 (m, 3H), 5,61-5,68 (m, 2H), 4,21 (dd, J=8,4, 5,4 Hz, 1H), 3,30-3,40 (m, 1H), 3,13 (dd, J=14,7, 8,1 Hz, 1H), 1,81 (d, J=7,2 Hz, 3H), 1,80 (d, J=7,2 Hz, 3H)

Ejemplo de referencia 35:

Clorhidrato del ácido de (2S)-2-amino-3-(3,4-bis(NR)-2-(benzoiloxi)propanoilo)oxi)fenil)propanoico



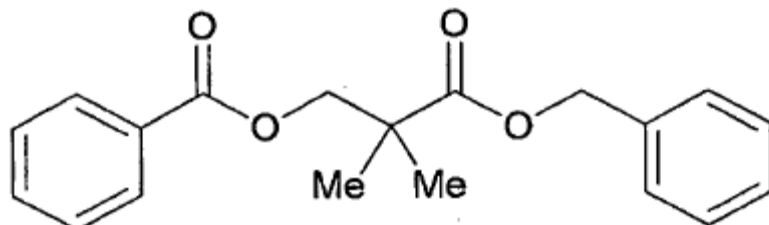
15 Mediante la realización del procedimiento del Ejemplo preparativo 3 → Ejemplo preparativo 4 → Ejemplo 5 usando el compuesto producido en el Ejemplo preparativo 2 y ácido (2R)-2-(benzoiloxi)propanoico en lugar del compuesto producido en el Ejemplo preparativo 1, se obtuvo el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas.

TLC (valor Rf): 0,38 (acetato de etilo: ácido acético : agua = 10:2:1)

20 RMN (CD₃OD) : δ 8,06-8,09 (m, 4H), 7,61-7,66 (m, 2H), 7,46-7,52 (m, 4H), 7,26-7,29 (m, 3H), 5,61-5,68 (m, 2H), 4,21 (dd, J=8,4, 5,4 Hz, 1H), 3,30-3,40 (m, 1H), 3,13 (dd, J=14,7, 8,1 Hz, 1H), 1,81 (d, J=7,2 Hz, 3H), 1,80 (d, J=7,2 Hz, 3H)

Ejemplo de referencia 36:

Benzoato de 3-(Benciloxi)-2,2-dimetil-3-oxopropilo



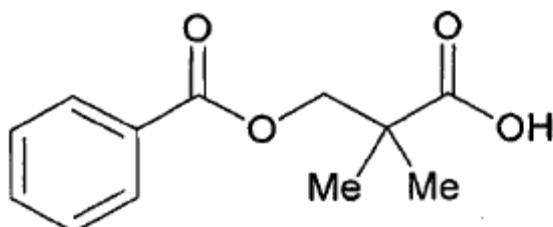
5 El compuesto (8 g) producido en el Ejemplo de referencia 1 se disolvió en diclorometano (40 mL). A esta solución, se
añadió trietilamina (8 mL), y posteriormente, se añadió cloruro de benzoilo (5,4 mL) a esto bajo enfriamiento en
hielo. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. A la mezcla de reacción, se añadió
una solución acuosa saturada de carbonato de sodio (30 mL), y posteriormente, se realizó la extracción con
10 diclorometano (100 mL x 2). Las fases orgánicas se combinaron, y lavaron con una solución acuosa saturada
de cloruro de sodio (30 mL), y posteriormente se secaron con sulfato de sodio. Después de eliminar el sulfato de sodio
por filtración, el disolvente se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en
gel de sílice (a cromatografía líquida preparativa de presión media, W-prep 2XY fabricado por Yamazen Corporation
(columna: columna principal 2L, columna de inyección L, n-hexano: acetato de etilo = 1:0-9:1 (tiempo de gradiente:
10 minutos), modo de fraccionamiento GR), por lo cual se obtuvo el compuesto del título (12 g, 100%) que tiene las
siguientes propiedades físicas.

15 TLC (valor Rf): 0,70 (n-hexano: acetato de etilo = 2:1)

RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,89-7,93 (m, 2H), 7,50-7,57 (m, 1H), 7,36-7,42 (m, 2H), 7,23-7,33 (m, 5H), 5,16 (s, 2H),
4,37 (s, 2H), 1,34 (s, 6H)

Ejemplo de referencia 37:

Ácido 3-(Benzoiloxi)-2,2-dimetilpropanoico

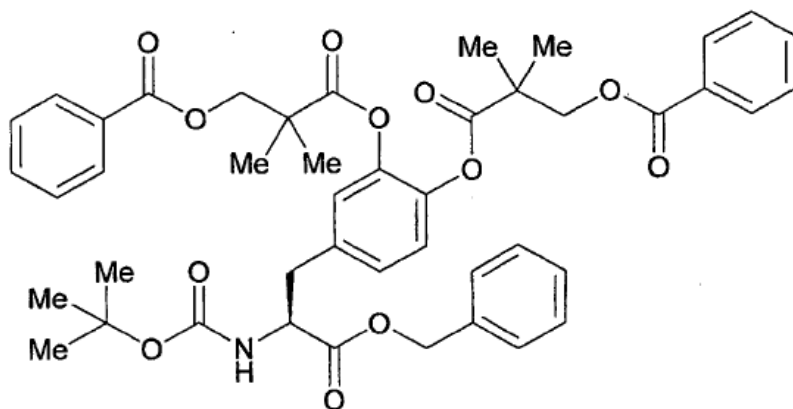


20 Mediante la realización del mismo procedimiento que en el Ejemplo de referencia 3 usando el compuesto (12 g)
producido en el Ejemplo de referencia 36 en lugar del compuesto producido en el Ejemplo de referencia 2, se obtuvo
el compuesto del título (5,7 g, 67%) que tiene las siguientes propiedades físicas.

TLC (valor Rf): 0,22 (n-hexano : acetato de etilo 3:1)

25 RMN (CDCl₃): δ 7,99-8,03 (m, 2H), 7,48-7,61 (m, 1H), 7,38-7,46 (m, 2H), 4,37 (s, 2H), 1,35 (s, 6H)

Ejemplo de referencia 38: Dibenzoato de (S)-((4-(3-(Benziloxi)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-oxopropil)-1,2-fenilen)bis(oxi))bis(2,2-dimetil-3-oxopropan-3,1-diilo)



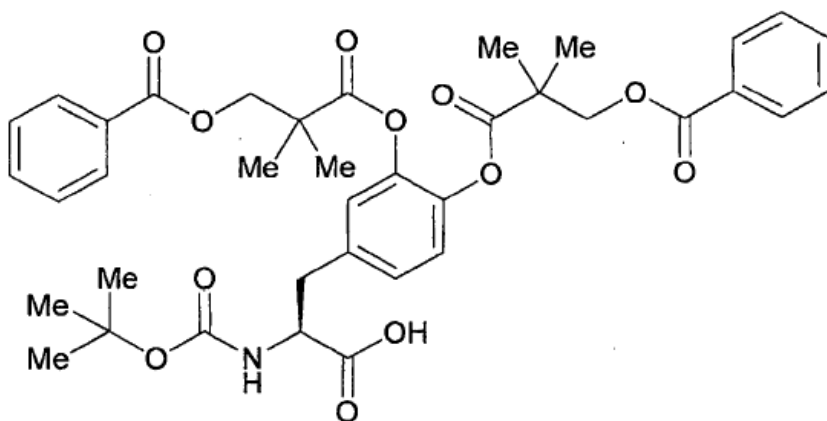
5 Mediante la realización del mismo procedimiento que en el Ejemplo preparativo 3 usando el compuesto (4,0 g) producido en el Ejemplo preparativo 2 y el compuesto (5,7 g) producido en el Ejemplo de referencia 37 en lugar del compuesto producido en el Ejemplo preparativo 1, se obtuvo el compuesto del título (7,4 g, 90%) que tiene las siguientes propiedades físicas.

TLC (valor Rf): 0,51 (n-hexano: acetato de etilo = 2:1)

10 RMN (CDCl₃): δ 8,00-8,05 (m, 4H), 7,50-7,59 (m, 2H), 7,397,46 (m, 4H), 7,23-7,34 (m, 5H), 6,83-6,97 (m, 3H), 5,09 (s, 2H), 4,97 (d, J=8,4 Hz, 1H), 4,50-4,57 (m, 1H), 4,45 (s, 4H), 2,94-3,03 (m, 2H), 1,39-1,43 (m, 21H)

Ejemplo de referencia 39:

Ácido (S)-3-(3,4-Bis((3-(benziloixi)-2,2-dimetilpropanoil)oxi)fenil)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)propanoico

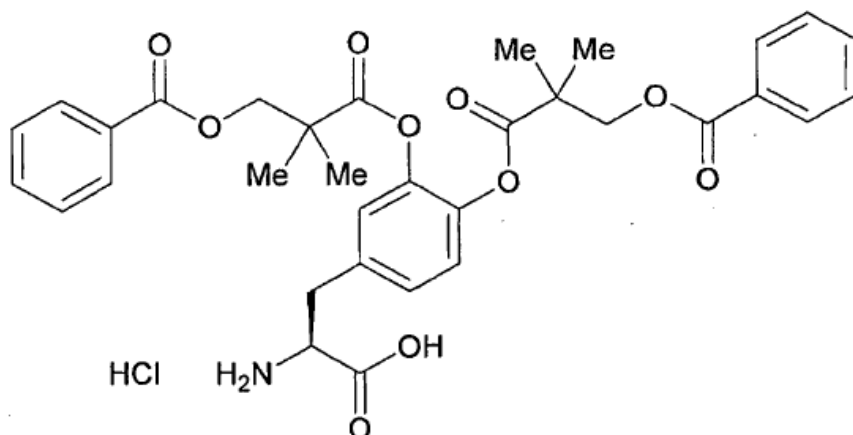


15 Mediante la realización del mismo procedimiento que en el Ejemplo preparativo 4 usando el compuesto (7,4 g) producido en el Ejemplo de referencia 38 en lugar del compuesto producido en el Ejemplo preparativo 3, se obtuvo el compuesto del título (5,2 g, 79%) que tiene las siguientes propiedades físicas. TLC (valor Rf): 0,12 (n-hexano : acetato de etilo = 2:1)

RMN (CDCl₃): δ 8,00-8,04 (m, 4H), 7,54-7,61 (m, 2H), 7,41-6,97-7,05 (m, 2H), 6,91 (d, J=1,8 Hz, 1H), Hz, 1H), 4,42-4,50 (m, 5H), 2,98-3,11 (m, (m, 21H), 7,48 (m, 4H), 4,99 (d, J=7,52H), 1,40-1,42 (m, 21H)

20

Ejemplo de referencia 40: Clorhidrato del ácido (S)-2-Amino-3-(3,4-bis((3-(benzoiloxi)-2,2-dimetilpropanoil)oxi)fenil)propanoico



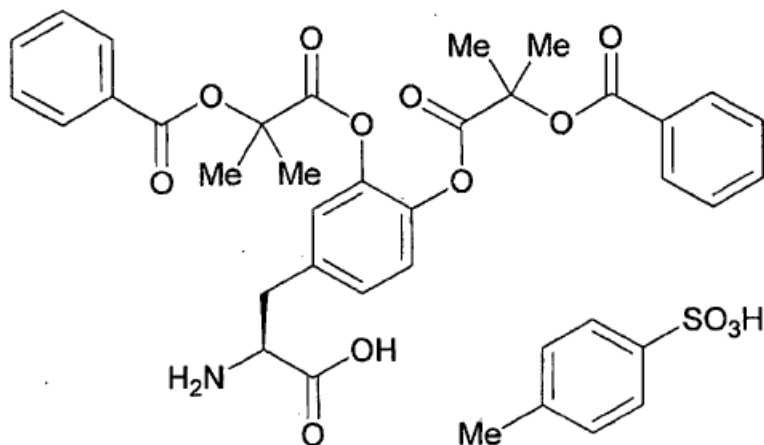
- 5 Mediante la realización del mismo procedimiento que en el Ejemplo 5 usando el compuesto (5,2 g) producido en el Ejemplo de referencia 39 en lugar del compuesto producido en el Ejemplo preparativo 4, se obtuvo el compuesto del título (4,3 g, 880) que tiene las siguientes propiedades físicas.

TLC (valor Rf): 0,34 (acetato de etilo : ácido acético : agua = 6:1:1)

RMN (CD₃OD) : δ 7,97-8,02 (m, 4H), 7,57-7,63 (m, 2H), 7,43-7,51 (m, 4H), 7,12-7,18 (m, 3H), 4,54-4,66 (m, 4H), 4,09 (dd, J=8,7, 4,8 Hz, 1H), 3,06-3,25 (m, 1H), 2,99-3,07 (m, 1H), 1,43-1,44 (m, 12H)

- 10 Ejemplo 6:

Tosilato de ácido (2S)-2-amino-3-(3,4-bis((2-(benzoiloxy)-2-metilpropanoil)oxi)fenil)propanoico cristalino (cristal tipo A)



- 15 A una suspensión de monohidrato de ácido p-toluensulfónico (2,82 g) en acetonitrilo (4,2 mL) y agua (1,13 mL), se añadió una solución del compuesto (8,32 g) producido en el Ejemplo 4 en acetonitrilo (37,8 mL). Esta solución se agitó a 70°C durante 2 horas. Después de enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se añadió terbutilmetil éter (254 mL). Esta solución se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Después de que la solución se agitó adicionalmente bajo enfriamiento en hielo durante 1 hora, se obtuvo un cristal por filtración, seguido por secado bajo presión reducida a 50°C durante 16 horas, por lo cual se obtuvo un solvato cristalino de tosilato de ácido (2S)-2-amino-3-(3,4-bis((2-(benzoiloxy)-2-etilpropanoil)oxi)fenil)propanoico (7,43 g, 79%). La cantidad total de cristal se suspendió en acetato de etilo (74 mL) y la suspensión resultante se agitó a 60°C durante 14 horas mientras que se mantiene el estado suspendido. Después la suspensión se dejó enfriar a temperatura ambiente, el cristal se obtuvo por filtración, seguido por secado bajo presión reducida a 65°C durante 1 hora y a partir de este momento a 50°C durante 16 horas, por el cual un cristal tipo A del compuesto del título (6,87 g, 92%) que tiene las siguientes propiedades físicas se obtuvo como un cristal blanco. El cristal tenía un punto de fusión de aproximadamente 132,0 a 136,0°C (medido por el procedimiento capilar descrito en la Farmacopea Japonesa).
- 20
- 25

TLC (valor Rf): 0,56 (acetato de etilo: ácido acético : agua = 10:1:1)

RMN (300 MHz, (CD₃OD) : δ 8,06-8,03 (m, 4H), 7,71-7,62 (m, 4H), 7,52-7,48 (m, 4H), 7,31-7,20 (m, 5H), 4,27 (dd, J=8,4, 5,1 Hz, 1H), 3,37 (dd, J=14,7, 5,1 Hz, 1H), 3,13 (dd, J=14,7, 8,4 Hz, 1H), 2,36 (s, 3H), 1,83 (s, 12H)

- 5 El gráfico del espectro de difracción de rayos X en polvo, gráfico de calorimetría diferencial de barrido, y gráfico del espectro de absorción de infrarrojo del cristal tipo A así obtenido del tosilato del ácido (2S)-2-amino-3-(3,4-bis((2-(benzoiloxi)-2-metilpropanoilo)oxi)fenil)propanoico se muestran en la Fig. 10, Fig. 11, y Fig. 12, respectivamente.

(1) Espectroscopia de difracción de rayos X en polvo

[Condiciones de medición]

Aparato: BRUKER DISCOVER con GADDS (C2)

- 10 Blanco: Cu

Filtro: no usado

Voltaje: 40 kV

Corriente: 40 mA

Tiempo de exposición: 180 seg

- 15 [Resultados]

Los resultados del ángulo de difracción (2θ) (grados) e intensidad relativa (%) obtenidos por espectroscopia de difracción de rayos X en polvo usando radiación Cu-Ka se muestran en la Tabla 1. Por cierto, la intensidad relativa se obtiene mediante el cálculo de la altura (Lin (cuentas)) de cada pico cuando la altura del pico más alto se toma como 100%.

- 20 Tabla 1

Ángulo de difracción (2θ) (grados)	Intensidad relativa (%)
5,15	100
6,97	95,0
7,46	11,3
10,97	17,9
11,58	50,9
13,74	8,5
14,83	30,4
15,20	17,0
16,10	21,8
16,36	26,5
16,70	15,3
17,35	15,7
18,30	18,2
18,83	13,8
19,42	28,2
19,95	20,4
20,58	28,6
21,69	24,1
22,63	13,0
22,84	12,4
24,00	17,4

(2) Calorimetría diferencial de barrido

(Condiciones de medición)

Aparato: SEIKO INSTRUMENT DSC 6200

Cantidad de muestra: 4,22 mg

5 Celda de muestra: Estándar de aluminio 40 μl (que tiene una tapa con un agujerito)

Velocidad de flujo del gas argón: 40 mL/min

Tasa de elevación de temperatura: 5°C/min

Temperatura del inicio de elevación de la temperatura: 25°C [Resultados]

Como resultado, se halló que el compuesto tiene un pico endotérmico a alrededor de 135,95°C.

10 (3) Espectroscopia de absorción infrarroja

[Condiciones de medición]

Aparato: FTIR-660 Plus/SENSIR DuraScope, JASCO Corporation

Resolución: 4 cm^{-1}

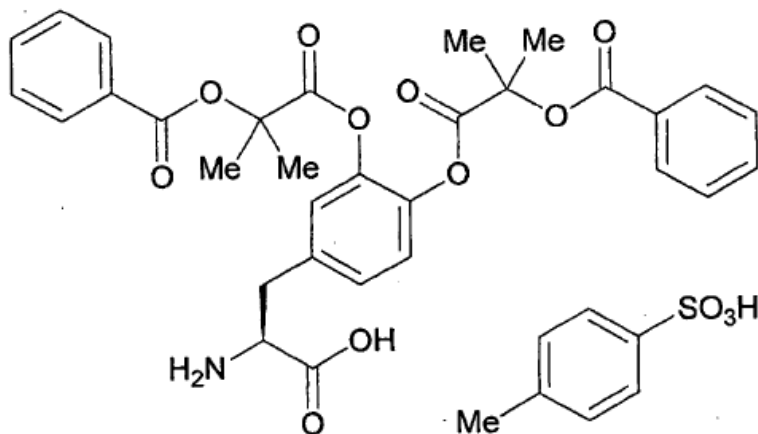
Número de tiempos de barrido: 32

15 [Resultados]

IR (Procedimiento ATR): 1780, 1712, 1599, 1508, 1452, 1388, 1316, 1289, 1217, 1166, 1120, 1090, 1071, 1036, 1026, 1010, 957, 900, 864, 817, 742, 713, 680, 622, 567, 550, 472, y 440 cm^{-1}

Ejemplo 7:

20 Tosilato de ácido (2S)-2-amino-3-(3,4-bis((2-(benzoiloxi)-2-metilpropanoil)oxi)fenil)propanoico cristalino (cristal tipo B)



25 El cristal de tipo A de tosilato del ácido (2S)-2-amino-3-(3,4-bis((2-(benzoiloxi)-2-metilpropanoil)oxi)fenil)propanoico (8,0 g) producido en el Ejemplo 6 se suspendió en acetona (80 mL). Esta suspensión se agitó a 50°C durante 16 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla se agitó durante 30 minutos, y posteriormente, también se agitó en un baño de hielo durante 1 hora. Un cristal depositado se obtuvo por filtración, seguido por secado bajo presión reducida a 60°C durante 16 horas, por lo cual un cristal tipo B del compuesto del título (7,1 g, 89%) se obtuvo como un cristal blanco. El cristal tenía un punto de fusión de aproximadamente 132,3 a 135,3°C (medido por el procedimiento capilar descrito en la Farmacopea Japonesa).

30 El gráfico del espectro de difracción de rayos X en polvo, gráfico de calorimetría diferencial de barrido, y gráfico del espectro de absorción de infrarrojo del cristal tipo B así obtenido del tosilato del ácido (2S)-2-amino-3-(3,4-bis((2-(benzoiloxi)-2-metilpropanoil)oxi)fenil)propanoico se muestran en las Fig. 13, Fig. 14, y Fig. 15, respectivamente.

(1) Espectroscopia de difracción de rayos X en polvo

[Condiciones de medición]

Aparato: BRUKER DISCOVER con GADDS (C2)

Blanco: Cu

5 Filtro: no usado

Voltaje: 40 kV

Corriente: 40 mA

Tiempo de exposición: 180 seg

[Resultados]

10 Los resultados del ángulo de difracción (2θ) (grados) e intensidad relativa (%) obtenidos por la espectroscopia de difracción de rayos X en polvo usando radiación Cu-Ka se muestran en la Tabla 2. Por cierto, la intensidad relativa se obtiene mediante el cálculo de la altura (Lin (cuentas)) de cada pico cuando la altura del pico más alto se toma como 100%.

Tabla 2

Ángulo de difracción (2θ) (grados)	Intensidad relativa (%)
4,04	32,9
5,04	63,9
5,54	24,6
6,1:1	100
6,60	68,4
7,96.	42,0
8,62	16,0
10,01	39,2
10,32	18,6
11,88	54,2
12,88	15,6
13,87	25,1
15,01	20,0
15,87	24,5
16,07	26,7
16,74	14,1
17,17	15,1
17,81	24,7
18,65	39,8
19,17	34,2
19,72	21,6
20,27	35,1
20,93	16,9
21,67	16,7
22,11	37,0
22,56	14,3
23,11	17,0
23,47	20,2
24,21	20,4

(2) Calorimetría diferencial de barrido 5

[Condiciones de medición]:

Aparato: SEIKO INSTRUMENT DSC 6200

Cantidad de muestra: 3,08 mg

5 Celda de muestra: Estándar de aluminio 40 μl (que tiene una tapa con un agujerito)

Velocidad de flujo del gas argón: 40 mL/min

Tasa de elevación de temperatura: 5°C/min

Temperatura del inicio de elevación de la temperatura: 25°C [Resultados]

Como resultado, se halló que el compuesto tiene un pico endotérmico a alrededor de 134,54°C.

10 (3) Espectroscopia de absorción infrarroja

[Condiciones de medición]

Aparato: FTIR-660 Plus/SENSIR DuraScope, JASCO Corporation

Resolución: 4 cm^{-1}

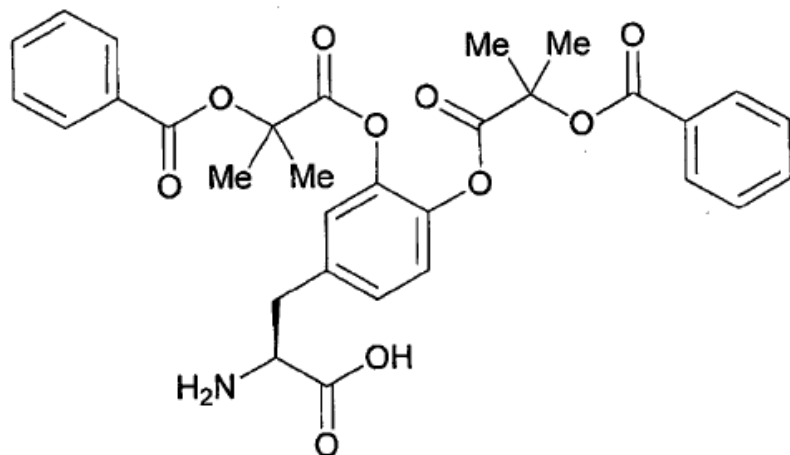
Número de tiempos de barrido: 32

15 [Resultados]

IR (Procedimiento ATR): 1781, 1711, 1600, 1507, 1315, 1287, 1220, 1203, 1166, 1119, 1088, 1070, 1036, 1027, 1010, 944, 898, 863, 816, 713, 681, 617, 567, 531, 517, 507, 484, 470, 452, 437, 421, y 413 cm^{-1}

Ejemplo 8:

Ácido (2S)-2-amino-3-(3,4-bis((2-(benzoiloxi)-2-metilpropanoil)oxi)fenil)propanoico



20

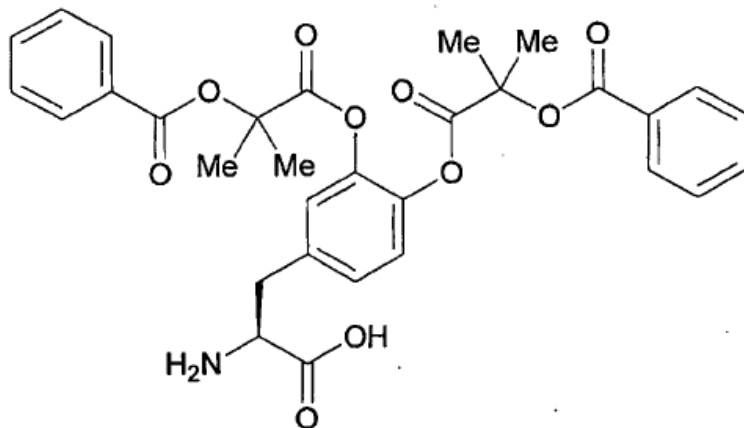
A una solución del cristal de tipo A del tosilato de ácido (2S)-2-amino-3-(3,4-bis((2-(benzoiloxi)-2-

metilpropanoil)oxi)fenil)propanoico producido en el Ejemplo 6 o el cristal tipo B del tosilato del ácido (2S)-2-amino-3-(3,4-bis((2-(benzoiloxi)-2-metilpropanoil)oxi)fenil)propanoico producido en el Ejemplo 7 (167 g) en acetonitrilo (2080 mL) y agua (42 mL), se añadió gota a gota una solución de trietilamina (21,4 g) en acetonitrilo (420 mL). Después que la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas, se obtuvo un sólido depositado por filtración y se lavó con acetonitrilo (500 mL). Posteriormente, el sólido se secó a 50°C durante 16 horas, por el cual un producto bruto del compuesto del título (106 g, 8190 se obtuvo como un sólido blanco.

25

Ejemplo 9:

Ácido (2S)-2-amino-3-(3,4-bis((2-(benzoiloxi)-2-metilpropanoil)oxi)fenil)propanoico cristalino (cristal tipo A)



5 El ácido (2S)-2-amino-3-(3,4-bis((2-(benzoiloxi)-2-metilpropanoil)oxi)fenil)propanoico bruto (31 g) producido en el Ejemplo 8 se suspendió en acetonitrilo (470 mL) en una atmósfera de argón, y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente (temperatura interna: de 23 a 24°C) durante 24 horas. El cristal resultante se obtuvo por filtración y se lavó con acetonitrilo (94 mL). Posteriormente, el cristal se secó bajo presión reducida a 60°C durante 24 horas, por lo cual se obtuvo un cristal tipo A del compuesto del título (31 g, 990) como un cristal blanco. El cristal tenía un punto de fusión de aproximadamente 177,0 a 181,9°C (medido por el procedimiento capilar descrito en la Farmacopea Japonesa).

El gráfico del espectro de difracción de rayos X en polvo, gráfico de calorimetría diferencial de barrido, y gráfico del espectro de absorción de infrarrojo del cristal así obtenido tipo A de ácido (2S)-2-amino-3-(3,4-bis((2-(benzoiloxi)-2-metilpropanoil)oxi)fenil)propanoico se muestran en la Fig. 4, Fig. 5, y Fig. 6, respectivamente.

(1) Espectroscopia de difracción de rayos X en polvo

15 [Condiciones de medición]

Aparato: BRUKER DISCOVER con GADDS (C2)

Blanco: Cu

Filtro: no usado

Voltaje: 40 kV

20 Corriente: 40 mA

Tiempo de exposición: 180 seg

[Resultados]

25 Los resultados del ángulo de difracción (2θ) (grados) e intensidad relativa (%) obtenido por la espectroscopia de difracción de rayos X en polvo usando radiación Cu-K α se muestran en la Tabla 3. Por cierto, la intensidad relativa se obtiene mediante el cálculo de la altura (Lin (cuentas)) de cada pico cuando la altura del pico más alto se toma como 100%.

Tabla 3

Ángulo de difracción (2θ) (grados)	Intensidad relativa (%)
4,03	100
7,21	15,3
9,98	10,7
10,72	10,6
11,93	12,5
12,90	10,5
13,48	11,9
14,65	12,3
15,23	12,7
15,99	15,2
16,56	13,6
17,23	14,6
17,93	19,3
19,2,0	18,8
20,88	12,4
21,66	12,2
22,36	11,7
22,5,0	10,8
24,58	8,7

(2) Calorimetría diferencial de barrido

[Condiciones de medición]

5 Aparato: SEIKO INSTRUMENT DSC 6200

Cantidad de muestra: 6,07 mg

Celda de muestra: Estándar de aluminio 40 µl (que tiene una tapa con un agujerito)

Velocidad de flujo del gas argón: 40 mL/min

Tasa de elevación de temperatura: 10°C/min

10 Temperatura del inicio de elevación de la temperatura: 25°C [Resultados]

Como resultado, se halló que el compuesto tiene un pico exotérmico a alrededor de 148,7°C y también tiene un pico endotérmicos en alrededor 184,7°C, 194,7°C, y 200,3°C.

(3) Espectroscopia de absorción infrarroja

[Condiciones de medición]

15 Aparato: FTIR-660 Plus/SENSIR DuraScope, JASCO Corporation

Resolución: 4 cm⁻¹

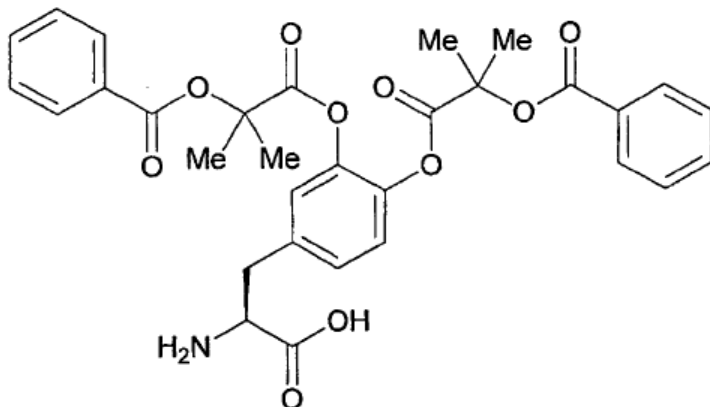
Número de tiempos de barrido: 32

[Resultados]

20 IR (Procedimiento ATR): 1771, 1720, 1632, 1602, 1543, 1506, 1469, 1451, 1387, 1359, 1316, 1287, 1203, 1165, 1093, 1069, 1026, 957, 937, 898, 863, 802, 742, 710, 687, 615, 557, 526, 490, 482, 452, 424, 416, y 408 cm⁻¹

Ejemplo 10:

Ácido (2S)-2-amino-3-(3,4-bis((2-(benzoiloxi)-2-metilpropanoil)oxi)fenil)propanoico cristalino (cristal tipo B)



5 El ácido (2S)-2-amino-3-(3,4-bis((2-(benzoiloxi)-2-metilpropanoil)oxi)fenil)propanoico bruto (104 g) producido en el Ejemplo 8 se disolvió en acetonitrilo (520 mL) y agua (104 mL) por calentamiento bajo una atmósfera de argón. Posteriormente, se añadió acetonitrilo (1560 mL), y después se confirmó la deposición del cristal, la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas. El cristal depositado se obtuvo por filtración y posteriormente se lavó con acetonitrilo (312 mL). Posteriormente, el cristal se secó bajo presión reducida a 60°C durante 24 horas, por lo cual un cristal tipo B del compuesto del título (87 g, 84%) se obtuvo como un cristal blanco. El cristal tenía un punto de fusión de aproximadamente 174,7 a 179,0°C (medido por el procedimiento capilar descrito en la Farmacopea Japonesa).

El gráfico del espectro de difracción de rayos X en polvo, gráfico de calorimetría diferencial de barrido, y gráfico del espectro de absorción de infrarrojo del cristal tipo B así obtenido del ácido (2S)-2-amino-3-(3,4-bis((2-(benzoiloxi)-2-metilpropanoil)oxi)fenil)propanoico se muestran en la Fig. 7, Fig. 8, y Fig. 9, respectivamente.

15 (1) Espectroscopia de difracción de rayos X en polvo

[Condiciones de medición]

Aparato: BRUKER DISCOVER con GADDS (C2)

Blancot: Cu

Filtro: no usado

20 Voltaje: 40 kV

Corriente: 40 mA

Tiempo de exposición: 180 seg

[Resultados]

25 Los resultados del ángulo de difracción (2θ) (grados) e intensidad relativa (%) obtenido por la espectroscopia de difracción de rayos X en polvo usando radiación Cu-K α se muestran en la Tabla 4. Por cierto, la intensidad relativa se obtiene mediante el cálculo de la altura (Lin (cuentas)) de cada pico cuando la altura del pico más alto se toma como 100%.

Tabla 4

Ángulo de difracción (2 θ) (grados)	Intensidad relativa (%)
4,62	100
8,40	13,3
9,54	11,2
12,08	16,5
15,38	16,3
18,16	22,7

(2) Calorimetría diferencial de barrido

[Condiciones de medición]

Aparato: SEIKO INSTRUMENT DSC 6200

Cantidad de muestra: 5,68 mg

5 Celda de muestra: Estándar de aluminio 40 μl (que tiene una tapa con un agujerito)

Velocidad de flujo del gas argón: 40 mL/min

Tasa de elevación de temperatura: 10°C/min

Temperatura del inicio de elevación de la temperatura: 25°C [Resultados]

10 Como resultado, se halló que el compuesto tiene un pico exotérmico a alrededor de 183,3°C y también tiene picos endotérmicos en alrededor de 192,2°C y 200,8°C.

(3) Espectroscopia de absorción infrarroja

[Condiciones de medición]

Aparato: FTIR-660 Plus/SENSIR DuraScope, JASCO Corporation

Resolución: 4 cm^{-1}

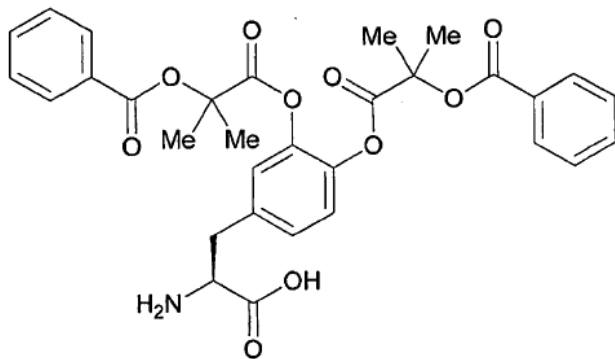
15 Número de tiempos de barrido: 32

[Resultados]

IR (Procedimiento ATR): 1771, 1715, 1608, 1505, 1469, 1452, 1411, 1386, 1368, 1352, 1315, 1288, 1256, 1201, 1166, 1092, 1070, 1026, 955, 895, 865, 803, 744, 711, 675, 617, 605, 472, 444, 432, y 414 cm^{-1}

Ejemplo 11:

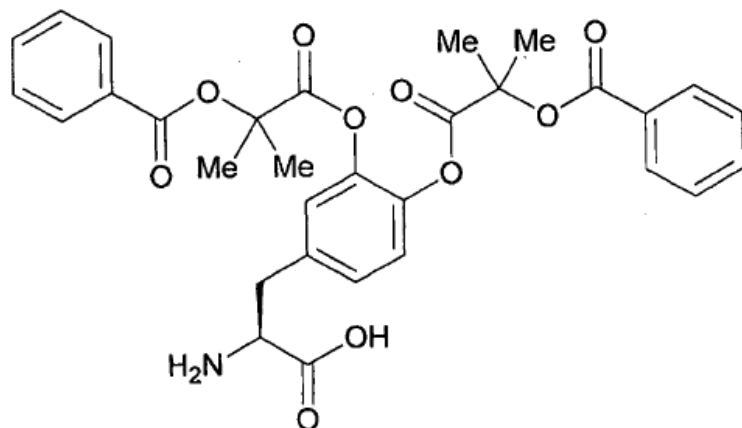
20 Ácido (2S)-2-amino-3-(3,4-bis((2-(benzoiloxi)-2-metilpropanoil)oxi)fenil)propanoico cristalino (cristal tipo A)



25 Mediante la realización del mismo procedimiento que en el Ejemplo 9 usando El cristal tipo B del ácido (2S)-2-amino-3-(3,4-bis((2-(benzoiloxi)-2-metilpropanoil)oxi)fenil)propanoico producido en el Ejemplo 10 en lugar del ácido (2S)-2-amino-3-(3,4-bis((2-(benzoiloxi)-2-metilpropanoil)oxi)fenil)propanoico bruto, el cristal se convirtió en un cristal tipo A de ácido (2S)-2-amino-3-(3,4-bis((2-(benzoiloxi)-2-metilpropanoil)oxi)fenil)propanoico.

Ejemplo 12:

Ácido (2S)-2-amino-3-(3,4-bis((2-(benzoiloxi)-2-metilpropanoil)oxi)fenil)propanoico cristalino (cristal tipo B)



- 5 Mediante la realización del mismo procedimiento que en el Ejemplo 10 usando El cristal de tipo A del ácido (2S)-2-amino-3-(3,4-bis((2-(benzoiloxi)-2-metilpropanoil)oxi)fenil)propanoico producido en el Ejemplo 9 en lugar del ácido (2S)-2-amino-3-(3,4-bis((2-(benzoiloxi)-2-metilpropanoil)oxi)fenil)propanoico bruto, el cristal se convirtió en un cristal tipo B de (2S)-2-amino-3-(3,4-bis((2-(benzoiloxi)-2-metilpropanoil)oxi)fenil)propanoico.

Ejemplo biológico 1:

(1) Estudio cinético en perros

- 10 La relación entre la concentración en sangre de levodopa y los efectos secundarios en los pacientes que toman levodopa se ha dilucidado gradualmente. Por ejemplo, se considera que la disquinesia se desarrolla mediante la exposición frecuente a la levodopa a una concentración superior a la concentración sanguínea efectiva y disminución del efecto es desarrollado por levodopa a una concentración menor que la concentración sanguínea efectiva. Con el fin de reducir el número de dosis de levodopa y evitar efectos secundarios tales como la disquinesia y disminución del efecto en pacientes que toman levodopa, es necesario mantener la concentración sanguínea de levodopa dentro de un intervalo terapéutico tanto tiempo como sea posible. Los inventores de la presente invención llevaron a cabo un estudio cinético para cada uno de los compuestos de la presente invención producido en el Ejemplo 5, levodopa, y un grupo de compuestos para usar para la comparación (compuestos producidos en los Ejemplos de Referencia 6, 11, 16, 18, 19, 21 a 23, 25 a 35, y 40, y 4-((S)-2-amino-2-metoxicarbonil-etil)-2-(3,3-dimetil-butiriloxi)fenil éster del ácido 3,3-dimetil-butírico (de aquí en adelante denominado como el Compuesto X) que se describe en el documento WO 2009/022098) con el propósito de dilucidar que el compuesto de la presente invención es un profármaco de levodopa que proporciona un perfil de concentración sanguínea plana-tiempo de la levodopa.

- 25 Estos profármacos de levodopa son profármacos que contienen un enlace éster, y por lo tanto, se considera que entre un número de enzimas, carboxiesterasa desempeña el papel más importante en el proceso de producción de levodopa mediante la metabolización del compuesto después de que el compuesto se administra in vivo. Por lo tanto, como especie animal por para la realización de un estudio cinético, se seleccionaron los perros en los que la distribución de órganos de carboxiesterasa es más similar a la de los seres humanos como sujetos para la evaluación.

- 30 [Preparación de la solución del fármaco para la administración]

Una solución de fármaco para la administración oral se preparó mediante el pesado de cada uno de los compuestos de la presente invención (Ejemplo 5), levodopa, un grupo de compuestos usados para comparación (compuestos producidos en el Ejemplo de referencias 6, 11, 16, 18, 19, 21 a 23, 25 a 35, y 40, y Compuesto X) y su disolución en un vehículo a 1 mg/mL expresado en términos de levodopa.

- 35 [Recolección de la muestra de plasma]

- 40 La solución de fármaco obtenida de este modo se administró por cebadura a través de un tubo gástrico en el estómago de los perros (perros beagle machos), que estuvieron en ayunas desde el día antes de la administración. A los 15 y 30 minutos, y 1, 2, 4, 6, y 8 horas después de la administración de la solución de fármaco, se recolectó 1 ml de sangre de una vena cefálica con una jeringa heparinizada. Inmediatamente después de la recolección, la sangre recolectada se centrifugó en una centrifuga de mesada a 14.500 rpm durante 45 segundos. Después, se añadió acetonitrilo que contiene ácido fórmico 0,1125% al plasma obtenido de este modo en una cantidad como dos

veces tan grande como el volumen de la plasma, seguido por agitación y, a continuación, la muestra resultante se almacenó a -20 °C hasta su medición.

[Preparación de muestra analítica y análisis]

- 5 La muestra se descongeló en el día de medición, seguido de agitación y centrifugación a 13.000 rpm durante 3 minutos (a 4 °C). El sobrenadante resultante se filtró y el filtrado se analizó por LC/MS/MS. El análisis se realizó mediante LC/MS/MS en las siguientes condiciones.

[Condiciones de LC/MS/MS]

Aparato de medición: API-5000 (fabricado por Applied Biosystems, Inc.)

Columna analítica: CAPCELL PAK CR (1:4) (4,6 mm, I.D. x 250 mm, 5 µm)

- 10 Temperatura de la columna analítica: 40°C

Caudal de flujo: 1 mL/min

Fase móvil: A: formiato de amonio 5 mM (pH 3,9), B: acetonitrilo (A/B = 17/3)

Tipo de barrido: MRM

Polaridad: negativa

- 15 Detección (levodopa): m/z (precursor): 196,19, m/z (producto): 134,99

DP (Potencial de desagrupación):-60

CE (Energía de colisión):-25

CXP (Potencial de salida de la celda de colisión):-17

[Resultados]

- 20 Los resultados del estudio cinético en los perros se muestran en la Tabla 5.

Tabla 5

Compuesto	Dosis (mg/kg)	Dosis expresadas en términos de levodopa (mg/kg)	ACC (µg.hr/ml)	Cmax/C6hr
Levodopa	3		0	913,8
Ejemplo 5	9,3	3	0,89	8,0
Ejemplo de referencia 6	10,0	3	0,66	14,7
Ejemplo de referencia 11	10,0	3	0,52	23,9
Ejemplo de referencia 16	10,7	3	0,22	7,4
Ejemplo de referencia. 18	7,0	3	0,12	2,9
Ejemplo de referencia 19	7,0	3	0,70	221,2
Ejemplo de referencia 21	7,4	3	0,27	8,9
Ejemplo de referencia 22	7,8	3	0,28	6,6
Ejemplo de referencia 23	7,1	3	0,59	41,5
Ejemplo de referencia 25	8,13	3	0,31	24,2
Ejemplo de referencia 26	5,6	3	0,45	18,0
Ejemplo de referencia 27	6,1	3	0,84	56,7
Ejemplo de referencia 28	6,9	3,	0,68	304,4
Ejemplo de referencia 29	7,3	3	0,59	96,5
Ejemplo de referencia 30	7,8	3	0,36	12,8
Ejemplo de referencia 31	7,3	3	0,42	18,7
Ejemplo de referencia 32	7,5	3	0,53	40,7

Ejemplo de referencia 33	10,2	3	0,003	2,0
Ejemplo de referencia 34	8,9	3	0,10	16,1
Ejemplo de referencia 35	6,7	3	0,77	1039,6
Ejemplo de referencia 40	9,6	3	0,81	4,3
Compuesto X	6,8	3	0,42	12,6

En la Tabla 5 anterior, como los resultados del estudio cinético, se muestran un "área bajo la curva de concentración sanguínea-tiempo (área bajo la curva (AUC))" que sirve como índice de exposición y una "relación de (Cmax/C6hr) de una concentración plasmática a 6 horas después de la administración oral (C6hr) y una concentración plasmática máxima (Cmax)" que sirve como índice del perfil de concentración sanguínea plana-tiempo de levodopa cuando se administra el compuesto de la presente invención. Por cierto, el valor numérico en la columna que indica la dosis expresada en términos de levodopa se refiere a una dosis equivalente a la de levodopa. Debido a que el valor de la AUC cuando se administró levodopa fue de 0,96, como el valor de AUC está más cerca de este valor, la relación de compuesto de ensayo que permitió la exposición como levodopa es mayor. Además, se indica que cuando el valor de Cmax/C6hr es mayor que 1, y también más cerca de 1, el perfil de concentración plasmática-tiempo de levodopa es más plana.

La AUC y Cmax/C6hr del compuesto de la presente invención (Ejemplo 5) son ambos favorables en comparación con los de los compuestos producidos en los Ejemplos de referencia 6, 11, 16, 18, 19, 21 a 23, y 25 a 35, y el Compuesto X, y por lo tanto se confirmó que el compuesto de la presente invención es un compuesto que se convierte en levodopa para permitir la exposición de la levodopa a una relación alta y también proporciona un perfil de concentración plasmática plana-tiempo de levodopa.

En el caso de los compuestos usado para la comparación, por ejemplo, los compuestos producidos en los Ejemplos de referencia 6, 11, 19, 23, 27 a 29, 32, y 35, aunque el valor de AUC fue 0,5 o mayor, incluso el valor menor de Cmax/C6hr estuvo alrededor de 15, y por lo tanto, los compuestos no proporcionaron un perfil de concentración plasmática plana-tiempo de levodopa.

A la inversa, en el caso del compuesto producido en el Ejemplo de referencia 40, la AUC y Cmax/C6hr fueron tan favorables como los del compuesto de la presente invención.

A partir de los resultados anteriores, se reveló que entre el grupo de compuestos de la misma clase, solo el compuesto de la presente invención y el compuesto producido en el Ejemplo de referencia 40 son compuestos que se convierten en levodopa a una relación alta después de la administración y también pueden proporcionar una concentración sanguínea relativamente alta de levodopa durante un período de tiempo prolongado.

(2) Estudio cinético en perros (Efecto de la forma de al o cristal sobre la cinética en sangre)

En general, se considera que cuando la forma de sal o cristal es diferente, una diferencia en la solubilidad del mismo o similares afecta a la cinética de la sangre y, a veces provoca una diferencia en la potencia de la eficacia. En la sección anterior (1), se confirmó que el compuesto de la presente invención (clorhidrato, amorfo) descrito en el Ejemplo 5 puede ser absorbido a través de la administración oral, y por lo tanto, se confirmó si se absorben o no otros compuestos de la presente invención se absorbe a través de la administración oral.

[Preparación de solución de fármaco para la administración]

Una solución de fármaco para administración oral se preparó mediante el pesado de cada uno de los compuestos de la presente invención producido en el Ejemplo 6 (un cristal tipo A del tosilato del ácido (2S)-2-amino-3-(3,4-bis((2-(benzoiloxi)-2-metilpropanoil)oxi)fenil)propanoico), el compuesto de la presente invención producido en el Ejemplo 9 (un cristal tipo A del ácido (2S)-2-amino-3-(3,4-bis((2-(benzoiloxi)-2-metilpropanoil)oxi)fenil)propanoico), y el compuesto de la presente invención producido en el Ejemplo 10 (un cristal tipo B del ácido (2S)-2-amino-3-(3,4-bis((2-(benzoiloxi)-2-metilpropanoil)oxi)fenil)propanoico) y suspensión de estos en 0,5% p/v de metil celulosa 400 a 6 mg/3 mL expresada en términos de levodopa.

[Recolección de la muestra de plasma]

La recolección de una muestra de plasma se llevó a cabo de acuerdo con la sección anterior (1). Sin embargo, la dosis se ajustó a 6 mg/3 ml/kg.

[Preparación de la muestra analítica y Análisis]

La preparación de una muestra analítica y el análisis se llevaron a cabo de acuerdo con la sección anterior (1).

[Resultados]

Los resultados del estudio cinético en los perros se muestran en la Tabla 6.

Tabla 6

	(hr)	Ejemplo 6	Ejemplo 9	Ejemplo 10
Concentración de levodopa en plasma de perro (n=4)	0,25	0,046 (±0,030)	0,014 (±0,010)	0,014 (±0,005)
	0,5	0,168 (±0,048)	0,099 (±0,068)	0,119 (±0,046)
	1	0,306 (±0,126)	0,281 (±0,148)	0,189 (±0,069)
	2	0,323 (±0,203)	0,311 (±0,216)	0,230 (±0,092)
	4	0,129 (±0,109)	0,155 (±0,116)	0,136 (±0,116)
	6	0,042 (±0,043)	0,036 (±0,024)	0,048 (±0,050)
	8	0,012 (±0,012)	0,011 (±0,005)	0,013 (±0,012)

5 En la anterior Tabla 6, se muestra un cambio con el tiempo en la concentración ($\mu\text{g/mL}$) de la levodopa observada en el plasma cuando el compuesto de la presente invención producido en el Ejemplo 6, el compuesto de la presente invención producido en el Ejemplo 9, o el compuesto de la presente invención producido en el Ejemplo 10 se administró por vía oral a perros. El número expresado con \pm en el paréntesis representa una desviación estándar.

10 De modo similar al caso del compuesto de la presente invención descrito en el Ejemplo 5 (clorhidrato, amorfo) mostrado en la sección previa (1), todos los compuestos de la presente invención producidos en el Ejemplo 6, el compuesto de la presente invención producido en el Ejemplo 9, y el compuesto de la presente invención producido en el Ejemplo 10 se pueden absorber a través de la administración oral, y tampoco se observó una diferencia significativa que supera el intervalo de variación de la concentración de levodopa en el plasma visto después de la administración. A partir de los resultados anteriores, se reveló que todos los compuestos de la presente invención se pueden administrar por vía oral, independientemente de la forma de sal o cristal, tienen la capacidad de absorción necesaria para exhibir su eficacia, y se pueden utilizar uniformemente como productos farmacéuticos.

15 Debido a que el compuesto de la presente invención es un profármaco levodopa, si se puede confirmar que la levodopa se produce después de que el compuesto de la presente invención se administra in vivo, se asegura que el compuesto de la presente invención presenta la misma eficacia que la levodopa. Es decir, un estudio cinético para confirmar que la levodopa se produce mediante la administración del compuesto de la presente invención se puede considerar como equivalente a un estudio farmacológico para evaluar la eficacia.

20 A partir de los resultados anteriores, se reveló que se produce levodopa después de administrar el compuesto de la presente invención in vivo, y por lo tanto, se puede obtener una eficacia deseada mediante la administración del compuesto de la presente invención a una dosis aumentada o disminuida según sea necesario en una estudio farmacológico en el que la levodopa exhibe su eficacia.

25

(3) Estudio cinético en perros (uso combinado con el inhibidor de dopa decarboxilasa (DCI))

Se analizó cómo cambia el perfil de concentración sanguínea plana-tiempo de levodopa proporcionado por la administración del compuesto de la presente invención demostrado por los resultados mostrados en la sección anterior (1) bajo la condición de utilizar un DCI utilizado amplia y clínicamente en combinación. Como DCI, se utilizó carbidopa.

(Recolección de plasma de muestra]

Una solución de fármaco para la administración oral se preparó mediante el pesado de cada uno de los compuestos de la presente invención producido en el Ejemplo 5 y levodopa y disolución en un vehículo en 1 mg/mL expresa en términos de levodopa.

La solución de fármaco obtenida de este modo se administró por cebadura a través de un tubo gástrico en el estómago de los perros (perros beagle machos), que se mantuvieron en ayunas desde el día antes de la administración, y al se administró una dosis efectiva (6 mg/kg) de carbidopa (70.566, AK Scientific, Inc.). La dosis de levodopa fue de 3 mg/kg, y la dosis del compuesto de la presente invención (Ejemplo 5) fue 18,6 mg/kg (6 mg/kg expresada en términos de levodopa). A los 15 y 30 minutos, y 1, 2, 4, 6, y 8 horas después de la administración de la solución de fármaco, se recolectó 1 ml de sangre de una vena cefálica con una jeringa heparinizada. Inmediatamente después de la recolección, la sangre recolectada se centrifugó en una centrífuga de mesada a 14.500 rpm durante 45 segundos. Después, se añadió acetónitrilo que contiene ácido fórmico 0,1125% al plasma obtenido de este modo en una cantidad como dos veces tan grande como el volumen de la plasma, seguido de agitación y, posteriormente la muestra resultante se almacenó a -20 ° C hasta su medición.

[Preparación de muestra analítica y análisis]

La preparación de una muestra analítica y el análisis se llevaron a cabo de acuerdo con el procedimiento descrito en la misma sección en el Ejemplo Biológico 1 (1).

[Resultados]

El perfil de concentración plasmática-tiempo de levodopa cuando se administró el compuesto de la presente invención a los perros se muestra en la Fig. 1.

Bajo la condición de uso de carbidopa que es un DCI utilizado amplia y clínicamente en combinación, el perfil de concentración plasmática-tiempo de la levodopa se comparó entre el caso en que se administró la levodopa y el caso en que se administró el compuesto de la presente invención. Como resultado, la concentración plasmática de levodopa en el caso de la administración de levodopa alcanza una concentración plasmática máxima (C_{max}) de 2,1 µg/mL a los 15 minutos después de la administración, y después de ello disminuyó rápidamente, sin embargo, en el caso de la administración del compuesto de la presente invención en lugar de la levodopa, la concentración plasmática de levodopa aumentó gradualmente y alcanzó C_{max} de 1,0 µg/ml a las 4 horas después de la administración, y a partir de este momento disminuyó gradualmente.

En los seres humanos, la concentración plasmática efectiva de levodopa en la que no se desarrollan los efectos secundarios descritos anteriormente, tales como la disquinesia y disminución del efecto se considera que está dentro de un intervalo de aproximadamente 0,4 a 1 µg/ml de acuerdo con las publicaciones. (Therapeutic Drug Monitoring, 2001, Vol. 23, pp. 621-629, Manuela Contin et al.; y Clinical Pharmacology & Therapeutics, 2001, Vol. 70, pp. 33-41, Dietz et al.).

A partir de los resultados obtenidos en este Ejemplo, se calculó el tiempo (duración) para el que la concentración plasmática de levodopa se hallaba dentro de un intervalo e 0,4 a 1 µg/ml, y se encontró que fue de 0,6 horas en el caso de la administración de levodopa, y 4,3 horas en el caso de la administración del compuesto de la presente invención.

A partir del resultado anterior, se encontró que el compuesto de la presente invención proporciona una concentración en plasma sostenida de levodopa después de la administración oral también bajo la condición de usar carbidopa amplia y clínicamente usada en combinación y prolonga la duración de la concentración sanguínea efectiva aproximadamente 7 veces más que en el caso de la administración de levodopa. Como se describió anteriormente, ya que la distribución en los órganos de la carboxiesterasa en los perros es similar a la de los seres humanos, a partir de los resultados del estudio cinético usando perros, se consideró que el compuesto de la presente invención puede proporcionar una concentración en plasma sostenida de levodopa también en los seres humanos.

(4) Simulación de cinética en la sangre humana sobre la base de los resultados del estudio cinético en perros

Para el propósito de validar si el efecto de la liberación de levodopa durante un largo período de tiempo del compuesto de la presente invención observado en el estudio de la cinética en los perros también se observa o no en los seres humanos, se llevó a cabo una simulación de la cinética en la sangre humana sobre la base de los

resultados del estudio de cinética en los perros descritos en la sección anterior (3).

[Simulación de la cinética en la sangre humana]

Mediante el uso de los valores obtenidos en el estudio cinético en sangre de perro en la sección anterior (3), se construyó un modelo de predicción que simula la cinética en la sangre humana.

5 Específicamente, el perfil de concentración en sangre-tiempo de la levodopa o el compuesto de la presente invención obtenido en el estudio de la cinética en los perros se ingresó en Phoenix WinNonlin versión 6.1 (Pharsight Corporation), que es un software de análisis cinético, y se llevó a cabo el ajuste de la concentración plasmática de levodopa, mediante el cual se construyó un modelo de predicción que simula la cinética de sangre de la levodopa.

10 En este modelo de predicción, se ingresaron los valores de la cinética de la sangre cuando se administró una preparación de levodopa a seres humanos descritos en la bibliografía (Br. J. Clin. Pharm., 1989, Vol. 28, pp. 61-69, DRC Robertson et al) y se simuló la cinética del compuesto de la presente invención en la sangre humana.

[Resultados]

15 Los resultados de la simulación de la cinética del compuesto de la presente invención en la sangre humana y los valores asociados con la cinética en sangre de la levodopa cuando se tomó un comprimido de 100 mg (que contiene 100 mg de levodopa) de una preparación de combinación levodopa-carbidopa disponible comercialmente (SINEMET (marca registrada)) descritos en la bibliografía (Eur. J. Clin. Pharmacol., 1993, Vol. 45, pp. 419-423, VV Myllyla et al.) se muestran en la Fig. 2.

20 Se sabe que cuando la concentración en plasma de levodopa aumenta demasiado, se desarrolla la disquinesia como un efecto secundario, y cuando la concentración plasmática de levodopa disminuye demasiado, se desarrolla una disminución del efecto como un efecto secundario. Por lo tanto, si se puede mantener continuamente, una concentración plasmática intermedia, en la que no se producen tales efectos secundarios, se puede usar como un excelente procedimiento para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson y/o el síndrome de Parkinson.

25 De manera similar al análisis descrito anteriormente, el siguiente análisis se llevó a cabo mediante el uso del intervalo de concentración plasmática (0,4 a 1 µg/ml) de la levodopa, que se deriva de la publicación, y en el que los efectos secundarios no se producen en el ser humano, como un intervalo terapéutico.

30 En el caso en que se tomó un comprimido de 100 mg (que contiene 100 mg de levodopa) de una preparación de combinación de carbidopa-levodopa disponible comercialmente (SINEMET (marca registrada)), la concentración plasmática de levodopa aumentó rápidamente inmediatamente después de tomar el comprimido y alcanzó la concentración plasmática máxima (C_{max}), que excede el límite superior del intervalo terapéutico, y a partir de este momento disminuyó rápidamente. Se calculó el período de tiempo durante el cual la concentración plasmática de levodopa estaba dentro del intervalo terapéutico y se encontró que fue de 2,3 horas en el caso en que se administró la preparación levodopa.

35 Por otra parte, se calculó el período de tiempo durante el cual la concentración plasmática de levodopa estaba dentro del intervalo terapéutico y se encontró que fue de 7,8 horas en el caso en que el compuesto de la presente invención se tomó en una dosis de 600 mg (200 mg expresados en términos de la levodopa).

40 En consecuencia, se encontró que el compuesto de la presente invención puede proporcionar una concentración plasmática de levodopa en el del intervalo terapéutico en los seres humanos durante un largo periodo de tiempo, que es de aproximadamente 3,4 veces más largo que la preparación de levodopa actualmente disponibles, y en particular bajo la condición de utilizar un DCI en combinación, el compuesto de la presente invención puede proporcionar una concentración plasmática de levodopa en el intervalo terapéutico durante un período de aproximadamente 16 horas mediante la dosificación de dos veces al día.

Ejemplo biológico 2:

Ensayo de mutagenicidad

45 En el tratamiento de la enfermedad de Parkinson y/o el síndrome de Parkinson, hay una posibilidad de que un profármaco levodopa se continúe tomando durante un largo período de tiempo de varios años a varias décadas. Por lo tanto, se llevó a cabo una evaluación en cuanto a si el compuesto de la presente invención tiene o no mutagenicidad mediante un ensayo de mutagenicidad utilizando células de mamífero.

[Procedimiento]

50 Un ensayo de mutagenicidad que usa células de mamífero se llevó a cabo como una prueba de puesta en marcha para ser realizadas por Nissin Foods Holdings Co., Ltd. El presente método también llamado procedimiento de NESMAGET es un procedimiento en el que la expresión de p53R2 que es un gen de reparación del ADN se detecta mediante la actividad de la luciferasa, y la técnica experimental específica se describe en el documento JP-A-2005-000024 y la patente japonesa N° 4243716. En la determinación con respecto a si el resultado de esta prueba fue o

no positivo, la actividad de la luciferasa de p53R2 en el caso de un control de vehículo (dimetilsulfóxido 0,3%) se tomó como 1000, y una concentración a la que una actividad de luciferasa relativa superó 200% se determinó que era la "concentración a la que se determinó que la mutagenicidad era positiva".
[Resultados]

- 5 Los resultados del ensayo de mutagenicidad para el compuesto de la presente invención (Ejemplo 5), el compuesto producido en el Ejemplo de referencia 6, el compuesto producido en el Ejemplo de referencia 11, el compuesto producido en el Ejemplo de referencia 16, y el compuesto producido en el Ejemplo de referencia 40 se muestran en la Tabla 7.

Tabla 7

Compuesto		Ensayo de mutagenicidad (NESMAGET)
		Concentración a la que se determinó que la mutagenicidad fue positiva (µg/ml)
Ejemplo 5		>200
Ejemplo de referencia	6	2,4
Ejemplo de referencia	11	1,4
Ejemplo de referencia	16	84
Ejemplo de referencia	40	16

10 En el caso del compuesto producido en el Ejemplo de referencia 6, el compuesto producido en el Ejemplo de referencia 11, el compuesto producido en el Ejemplo de referencia 16, y el compuesto producido en el Ejemplo de referencia 40, que mostró un perfil cinético tan favorable como el del compuesto de la presente invención en el estudio de la cinética en los perros, la actividad de luciferasa relativa de p53R2 superó 200% cuando las concentraciones de los mismos eran 2,4, 1,4, 84, y 16 µg/ml, respectivamente, y por lo tanto, se determinó que estos compuestos fueron positivos para la mutagenicidad. Por otra parte, en el caso del compuesto de la presente invención, no se observó mutagenicidad incluso a una concentración de 200 µg/ml.

15 A partir de estos resultados, se reveló que entre los profármacos de levodopa capaces de proporcionar una concentración plasmática de levodopa durante un largo periodo de tiempo, no existen muchos profármacos que demostraron tener mutagenicidad en el ensayo de mutagenicidad usando células de mamífero. Por otra parte, el compuesto de la presente invención no mostró mutagenicidad incluso a una concentración de 200 µg/ml, y por lo tanto, se reveló que incluso en el caso en el que se continúa tomando el compuesto de la presente invención para ser controlado un largo período de tiempo de varios años a varias décadas como en el tratamiento de, por ejemplo, la enfermedad de Parkinson y/o el síndrome de Parkinson, el compuesto se puede continuar tomando de forma segura.

20 Ejemplo biológico 3:

Modelo inyectado con 6-Hidroxidopamina en el haz medial del cerebro anterior

25 Para el propósito de confirmar que el compuesto de la presente invención se metaboliza en levodopa después de la administración oral y exhibe una eficacia contra la enfermedad de Parkinson, se evaluó la eficacia del compuesto de la presente invención en un modelo inyectado con 6-hidroxidopamina en el haz medial del cerebro anterior que es un modelo de la enfermedad de un Parkinson experimental utilizando un animal.

[Animal usado]

30 En el experimento, se usaron ratas macho CrI:CD(SD)IGS (Charles River Japan, Inc.) suministradas a las 5 semanas de edad. Las ratas se alojaron en jaulas Econ (4 o menos ratas por jaula) y se criaron dando libre acceso a alimento sólido CRF-1 (Oriental Yeast Co., Ltd.) y agua corriente (en una botella de agua) hasta que se sometieron al experimento.

[Producción del modelo inyectado con 6-OHDA en el haz medial del cerebro anterior]

35 Cuando se completó la aclimatación después del envío, cada una de las ratas CrI: CD (SD) IGS de 6 semanas se anestesiaron con solución inyectable de pentobarbital sódico (Somnopentyl (marca registrada), 35 mg/kg, inyección intraperitoneal). Posteriormente, con el propósito de prevenir el daño a las neuronas de norepinefrina con 6-hidroxidopamina (6-OHDA), se inyectó desipramina (25 mg/kg) por vía intraperitoneal, y la rata mantuvo y fijó mediante un dispositivo de fijación del cerebro. Una pequeña ventana ósea se abrió con un taladro de mano en un sitio deseado, y se inyectó 6-OHDA en el haz medial del cerebro anterior de acuerdo con el atlas del cerebro de Paxinos y Watson utilizando una cánula de 30 G (Brain Science Idea. Co. Ltd.) con un corte de punta de la aguja en

un ángulo de 45 ° (sitio de la inyección: A =-4,5 mm, L = + 1,2 mm, y V =-7,8 mm con respecto a la bregma, la cantidad de inyección: 8 µg/4 µl/ 8 min/sitio en cada caso). Después de la inyección, con el fin de evitar el reflujo de la solución, la aguja de inyección se deja en su lugar durante 2 minutos o más. A partir de este momento, la trepanación se cerró con un pegamento instantáneo, y posteriormente se suturó y se desinfectó con tintura de yodo.

5 [Confirmación de la inducción de patología]

Después de dos semanas de la inyección de 6-OHDA, se seleccionaron individuos en los que se indujo la patología. Específicamente, se empleó la prueba de rotación descrita a continuación, y cuando se inyectó la apomorfina (0,05 mg/kg) que es un agonista del receptor de dopamina por vía subcutánea como una sustancia de ensayo, sólo las ratas que se comportaban de una manera tal que el número de rotaciones en 5 minutos después de 15 a 20 minutos de la administración fue de 20 o más, se seleccionaron como las ratas en las que se indujo la patología.

[Prueba de rotación]

En una prueba de rotación, se usó un dispositivo configurado de tal manera que un cilindro circular de plástico negro que tiene un diámetro de 30 cm y una altura de 35 cm se colocó en posición vertical en un recipiente pintado de negro que tiene un diámetro de abertura de 35 cm y un diámetro inferior de 17 cm se utilizó (la altura de la curva desde la parte inferior del recipiente para el borde inferior del cilindro se fijó a 7 cm). La rata se colocó en el dispositivo (una rata por dispositivo) y se aclimató al dispositivo durante 30 minutos. A partir de este momento, una sustancia de ensayo se administró a la rata, y la rata retornó al mismo dispositivo y se grabó en video. Posteriormente, se analizó el video grabado, y se midió el número de rotaciones cada 5 minutos o 10 minutos. En cuanto al número de rotaciones, se determinó que una rotación de 360 ° en una dirección era una rotación. En el caso en que se cambió la dirección (dirección de cuerpo de movimiento o dirección de movimiento) durante la rotación, la rotación no se incluyó en el recuento.

[Examen del efecto del compuesto de la presente invención]

Se evaluó el comportamiento de rotación en el caso donde el compuesto de la presente invención producido en el Ejemplo 5 (100 mg/kg expresada en términos de levodopa) se administró por vía oral después de un lapso de 1 semana o más a partir de cuando se confirmó la inducción de la patología hasta 6 horas después de la administración (N = 11). Además, el comportamiento de rotación en el caso en el que se administró levodopa (30 mg/kg) por vía oral también fue evaluado hasta 6 horas después de la administración de la misma manera (N = 11, ensayo cruzado). A propósito, en cada caso, benserazida, que es un inhibidor de la dopa descarboxilasa (8 mg/kg) se administró por vía oral de forma concomitante.

30 [Resultados]

El número de rotaciones (veces) por 10 minutos realizadas por las ratas hasta 6 horas (360 minutos) después de la administración en el grupo de administración tratado con levodopa (30 mg/kg) y en el grupo de administración tratado con el compuesto de la presente invención producido en el Ejemplo 5 (100 mg/kg expresado en términos de la levodopa) se muestra en la Figura 3. En el dibujo, los valores del grupo tratado con la administración de levodopa (30 mg/kg) se indican con L-dopa (30 mg/kg), y los valores del grupo de administración tratado con el compuesto de la presente invención producido en el Ejemplo 5 (100 mg/kg expresados en términos de la levodopa) son indicados por el compuesto del Ej. 5 (100 mg/kg). Además, los valores respectivos son cada uno una media de los valores obtenidos utilizando 11 ratas en cada grupo y su error estándar.

En el caso de las ratas de grupo de administración tratado con levodopa, el número de rotaciones aumentó rápidamente después de la administración y alcanzó un valor máximo (el número de rotaciones: aproximadamente 100 veces) a los 20 minutos después de la administración. Por otra parte, en el caso de las ratas del grupo de administración tratado con el compuesto de la presente invención producido en el Ejemplo 5, el número de rotaciones comenzó a aumentar gradualmente después de un lapso de 60 minutos o más de la administración, y alcanzó un valor máximo (el número de rotaciones: aproximadamente 90 veces o más) a 140 minutos después de la administración. Además, incluso cuando se utilizó el compuesto de la presente invención producido en el Ejemplo 9 en lugar del compuesto de la presente invención producido en el Ejemplo 5, se obtuvieron los mismos resultados.

A partir de los resultados anteriores, se halló que el compuesto de la presente invención mostró la misma actividad que en el caso de la administración de levodopa después de un lapso de un período de tiempo determinado desde la administración oral. Estos resultados son compatibles con la característica del compuesto de la presente invención de que el compuesto de la presente invención no presenta la actividad tipo levodopa per se, pero se metaboliza en levodopa y exhibe la eficacia.

Ejemplo de preparación 1:

Comprimido que contiene 5 mg de ácido (2S)-2-amino-3-(3,4-bis((2-(benzoiloxi)-2-metilpropanoil)oxi)fenil)propanoico

Los componentes respectivos mostrados a continuación se mezclaron de acuerdo con un procedimiento común, seguido por la formación de comprimidos, por lo cual se obtuvieron 10.000 comprimidos que contienen cada uno 5

mg del ingrediente activo.

- ácido (2S)-2-amino-3-(3,4-bis((2-(benzoiloxi)-2-etilpropanoil)oxi)fenil)propanoico: 50 g
 - carboximetil celulosa cálcica (desintegrante): 20 g
 - estearato de magnesio (lubricante): 10 g
- 5 - celulosa microcristalina: 920 g

Ejemplo de preparación 2:

Preparación inyectable que contiene 20 mg de (2S)-2-amino-3-(3,4-bis((2-(benzoiloxi)-2-etilpropanoil)oxi)fenil)propanoico

10 Los componentes respectivos mostrados a continuación se mezclaron de acuerdo con un procedimiento común, y la solución resultante se esterilizó de acuerdo con un procedimiento común.

Posteriormente, alícuotas de 5 ml de la solución se cargaron en ampollas, y se liofilizaron de acuerdo con un procedimiento común, por lo cual se obtuvieron 10000 ampollas que contienen cada una 20 mg del ingrediente activo.

- ácido (2S)-2-amino-3-(3,4-bis((2-(benzoiloxi)-2-etilpropanoil)oxi)fenil)propanoico: 200 g
- 15 • manitol: 20 g
- agua destilada: 50 L

Aplicabilidad industrial

20 El compuesto de la presente invención es un profármaco levodopa, y es útil como un agente preventivo y/o terapéutico para enfermedades, para las que la levodopa se utiliza como un agente terapéutico, o contra las que se espera que la levodopa tenga efecto, como la enfermedad de Parkinson y/o síndrome o enfermedades de Parkinson, que se espera que mejoren por la estimulación con dopamina, o enfermedades, que son inducidos por una disminución de la noradrenalina.

REIVINDICACIONES

1. Ácido (2S)-2-Amino-3-(3,4-bis((2-(benzoiloxi)-2-metilpropanoil)oxi)fenil)propanoico, una sal del mismo, o un solvato del mismo.
2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es ácido (2S)-2-amino-3-(3,4-bis((2-(benzoiloxi)-2-metilpropanoil)oxi)fenil)propanoico, tosilato del ácido (2S)-2-amino-3-(3,4-bis((2-(benzoiloxi)-2-metilpropanoil)oxi)fenil)propanoico, o clorhidrato del ácido (2S)-2-amino-3-(3,4-bis((2-(benzoiloxi)-2-metilpropanoil)oxi)fenil)propanoico.
3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, que es ácido (2S)-2-amino-3-(3,4-bis((2-(benzoiloxi)-2-metilpropanoil)oxi)fenil)propanoico.
4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, que tiene un punto de fusión de 177,0 °C a 181,9 °C.
5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, que tiene al menos picos en 2θ de 4,03, 7,21, 9,98, 10,72, 17,93, y 25 19,20 grados en un espectro de difracción de rayos X en polvo.
6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, que tiene picos en 2θ de 4,03, 7,21, 9,98, 10,72, 11,93, 12,90, 13,48, 14,65, 15,23, 15,99, 16,56, 17,23, 17,93, 19,20, 20,88, 21,66, 22,36, 22,50, y 24,58 grados en un espectro de difracción de rayos X en polvo.
7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, que tiene un pico exotérmico en 148,7 °C y también tiene un pico endotérmicos en 184,7 °C, 194,7 °C, y 200,3 °C en calorimetría diferencial de barrido.
8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, que tiene un punto de fusión de 174,7 °C a 179,0 °C.
9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, que tiene al menos un pico 2θ de 4,62 grados en un espectro de difracción de rayos X en polvo.
10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, que tiene picos en 2θ de 4,62, 8,40, 9,54, 12,08, 15,38, y 18,16 grados en un espectro de difracción de rayos X en polvo.
11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, que tiene un pico exotérmico en 183,3 °C y también tiene un pico endotérmicos en 192,2 00 y 200,8 °C en calorimetría diferencial de barrido.
12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, que es tosilato de ácido (2S)-2-amino-3-(3,4-bis((2-(benzoiloxi)-2-metilpropanoil)oxi)fenil)propanoico cristalino.
13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 12, que tiene un punto de fusión de 132,0 00 a 136,0 °C.
14. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 12, que tiene al menos picos en 2θ de 10,97, 11,58, 14,83, 16,36, 16,70, 19,42, 20,58, y 21,69 grados en un espectro de difracción de rayos X en polvo.
15. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 14, que tiene picos en 2θ de 5,15, 6,97, 7,46, 10,97, 11,58, 13,74, 14,83, 15,20, 16,10, 16,36, 16,70, 17,35, 18,30, 18,83, 19,42, 19,95, 20,58, 21,69, 22,63, 22,84, y 24,00 grados en un espectro de difracción de rayos X en polvo.
- [Reivindicación, 16. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 12, que tiene un pico endotérmico a 135,95 °C en calorimetría diferencial de barrido.
17. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 12, que tiene un punto de fusión de 132,3 °C a 135,3 °C.
18. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 12, que tiene al menos picos en 2θ de 10,01, 11,88, 13,87, 15,01, 15,87, 16,07, 17,81, 18,65, 19,17, y 22,11 grados en un espectro de difracción de rayos X en polvo.
19. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 18, que tiene picos en 2θ de 4,04, 5,04, 5,54, 6,11, 6,60, 7,96, 8,62, 10,01, 10,32, 11,88, 12,88, 13,87, 15,01, 15,87, 16,07, 16,74, 17,17, 17,81, 18,65, 19,17, 19,72, 20,27, 20,93, 21,67, 22,11, 22,56, 23,11, 23,47, y 24,21 grados en un espectro de difracción de rayos X en polvo.
20. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 12, que tiene un pico endotérmico a 134,54 00 en calorimetría diferencial de barrido.
21. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, que es clorhidrato de ácido (2S)-2-amino-3-(3,4-bis((2-(benzoiloxi)-2-metilpropanoil)oxi)fenil)propanoico amorfo.
22. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 21, que tiene un punto de fusión de 112,0 °C a 117,0 °C.
23. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 21, que tiene un pico endotérmico a 82,83 00 en calorimetría diferencial de barrido.

24. Una composición farmacéutica que comprende ácido (2S)-2-amino-3-(3,4-bis((2-(benzoiloxi)-2-metilpropanoil)oxi)fenil)propanoico, una sal del mismo, o un solvato del mismo.
25. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 24, para usar en la prevención y/o tratamiento de la enfermedad de Parkinson y/o síndrome de Parkinson.
- 5 26. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 24, que comprende una combinación de ácido (2S)-2-amino-3-(3,4-bis((2-(benzoiloxi)-2-metilpropanoil)oxi)fenil)propanoico, una sal del mismo, o un solvato del mismo, y un inhibidor de L-aminoácido decarboxilasa aromática, y/o un inhibidor de catecol-O-metiltransferasa.
27. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 26, en la que el inhibidor de L-aminoácido decarboxilasa aromática es hidrato de carbidopa o clorhidrato de benserazida.
- 10 28. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 26, en la que el inhibidor de catecol-O-metiltransferasa es entacapona, tolcapona, nitecapona, BIA-3-202, o CGP-28014.
29. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 26 a 28, que es una preparación de combinación.
- 15 30. Ácido (2S)-2-amino-3-(3,4-bis((2-(benzoiloxi)-2-metilpropanoil)oxi)fenil)propanoico, una sal del mismo, o un solvato del mismo para usar en la prevención y/o tratamiento de la enfermedad de Parkinson y/o síndrome de Parkinson.
31. Ácido (2S)-2-amino-3-(3,4-bis((2-(benzoiloxi)-2-metilpropanoil)oxi)fenil)propanoico, una sal del mismo, o un solvato del mismo para usar de acuerdo con la reivindicación 30, en combinación con un inhibidor de L-aminoácido decarboxilasa aromática y/o un inhibidor de catecol-O-metiltransferasa, por administración simultánea o secuencial.

20

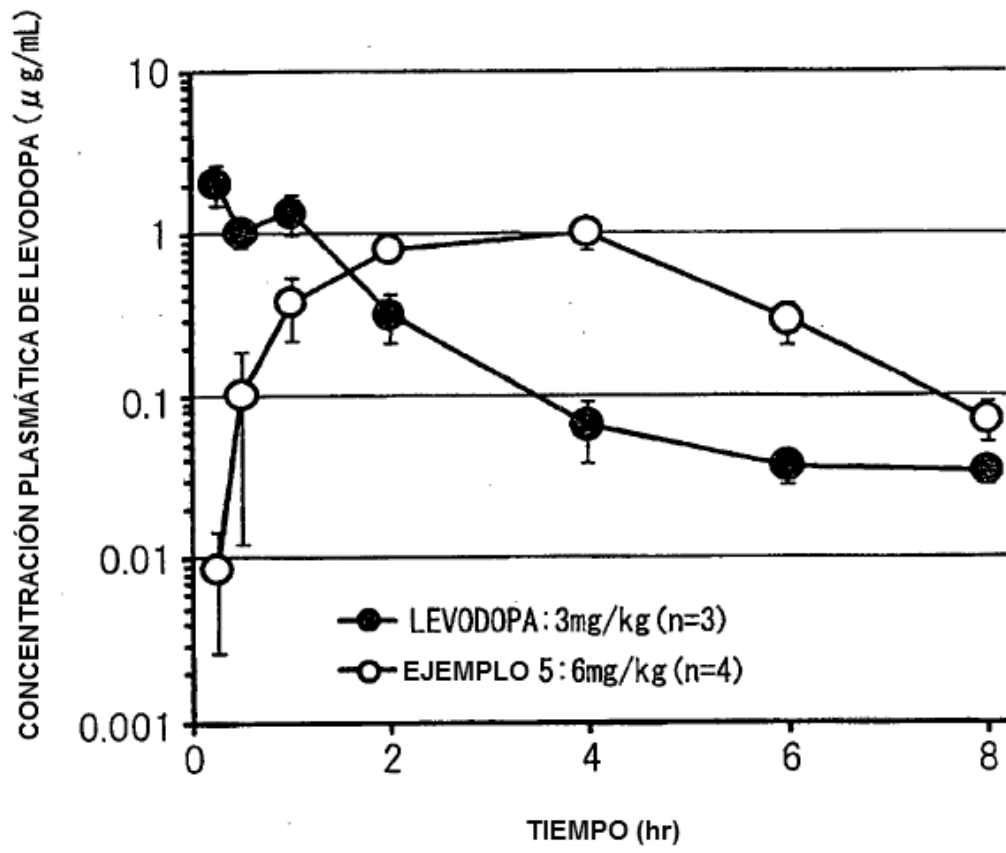


Fig 1

Fig.2

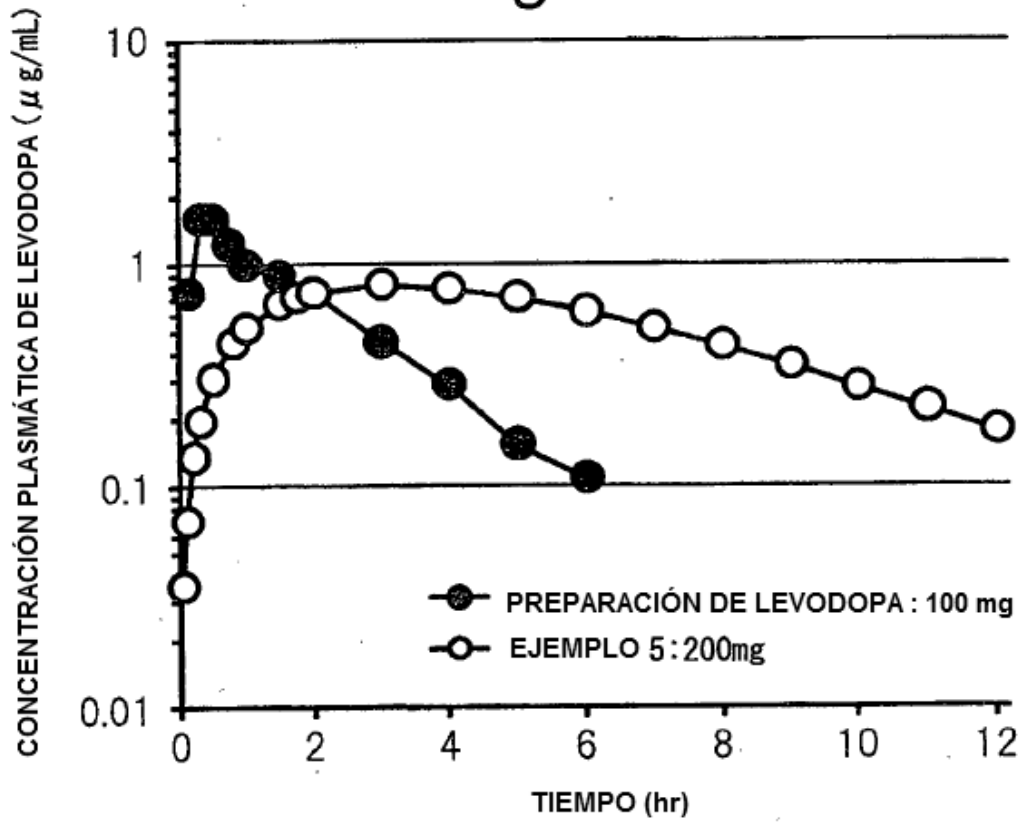


Fig.3

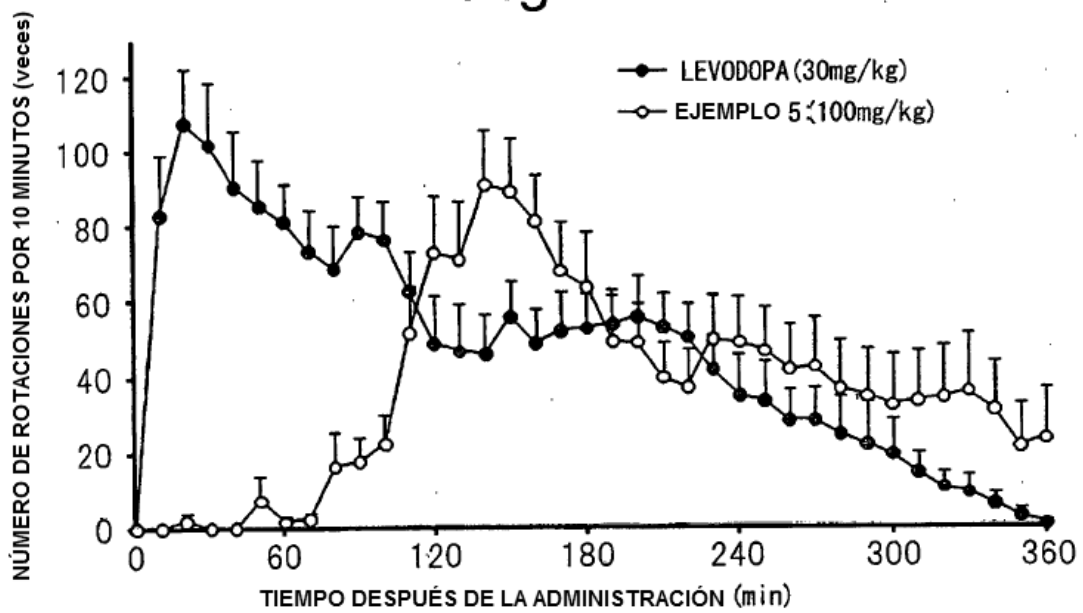


Fig.4

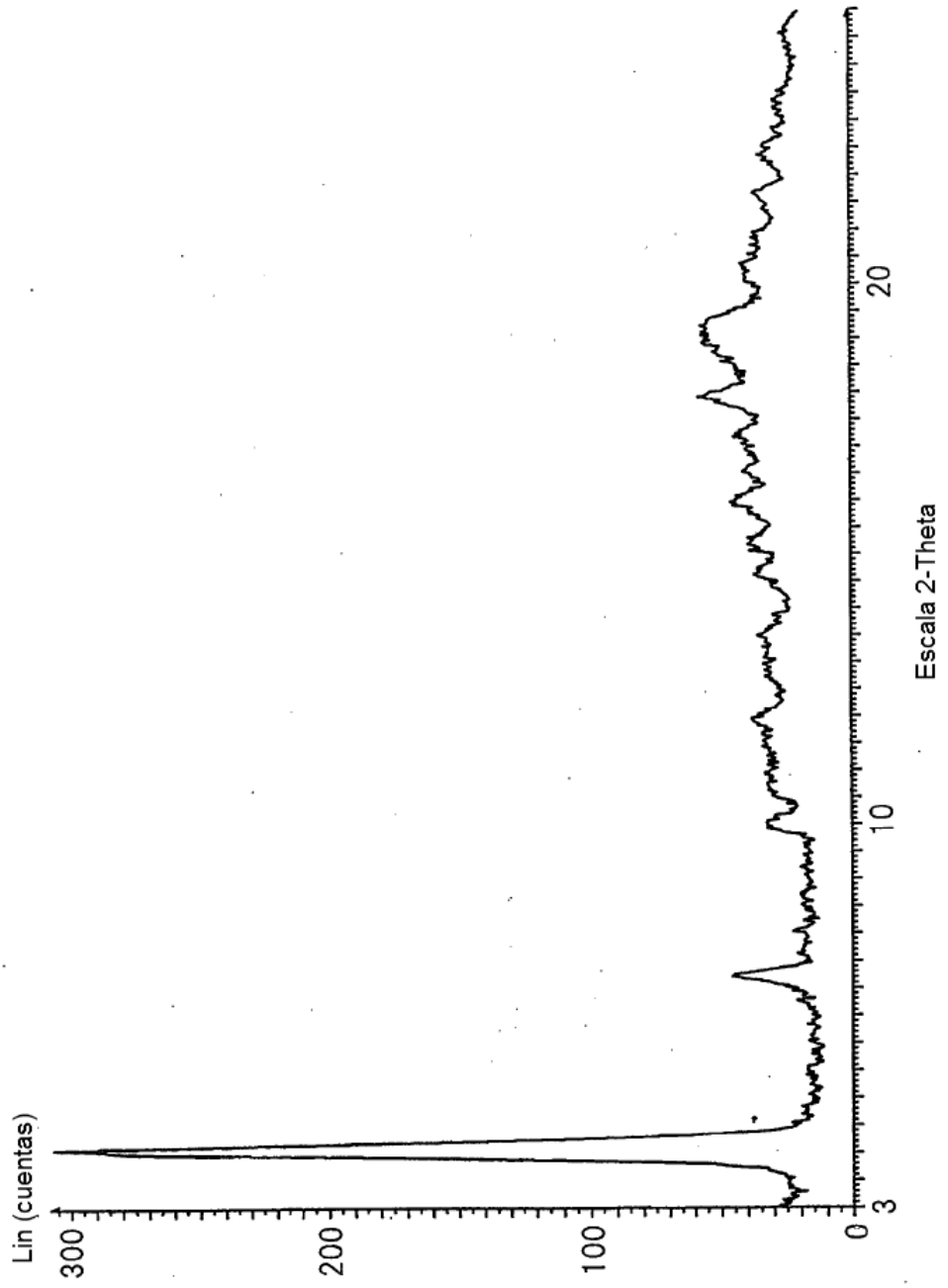


Fig.5

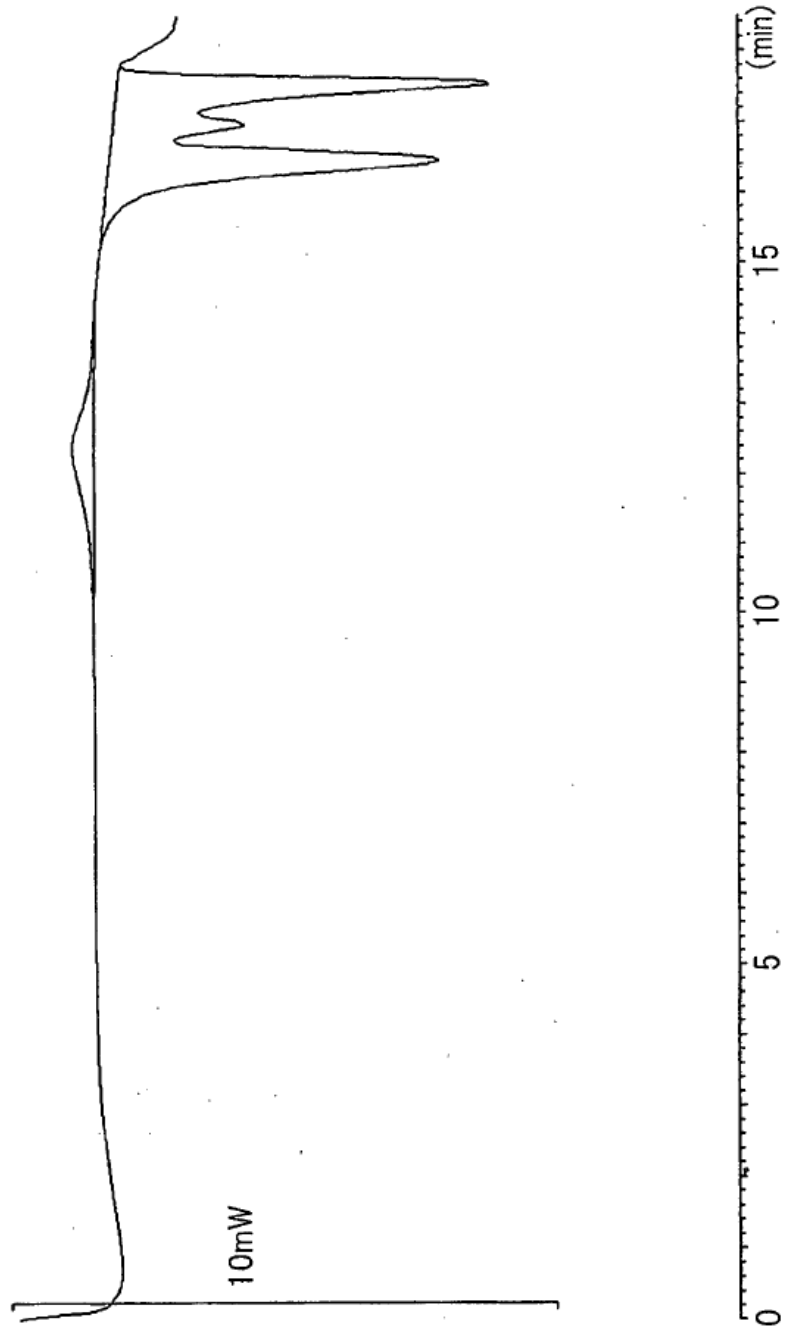


Fig.6

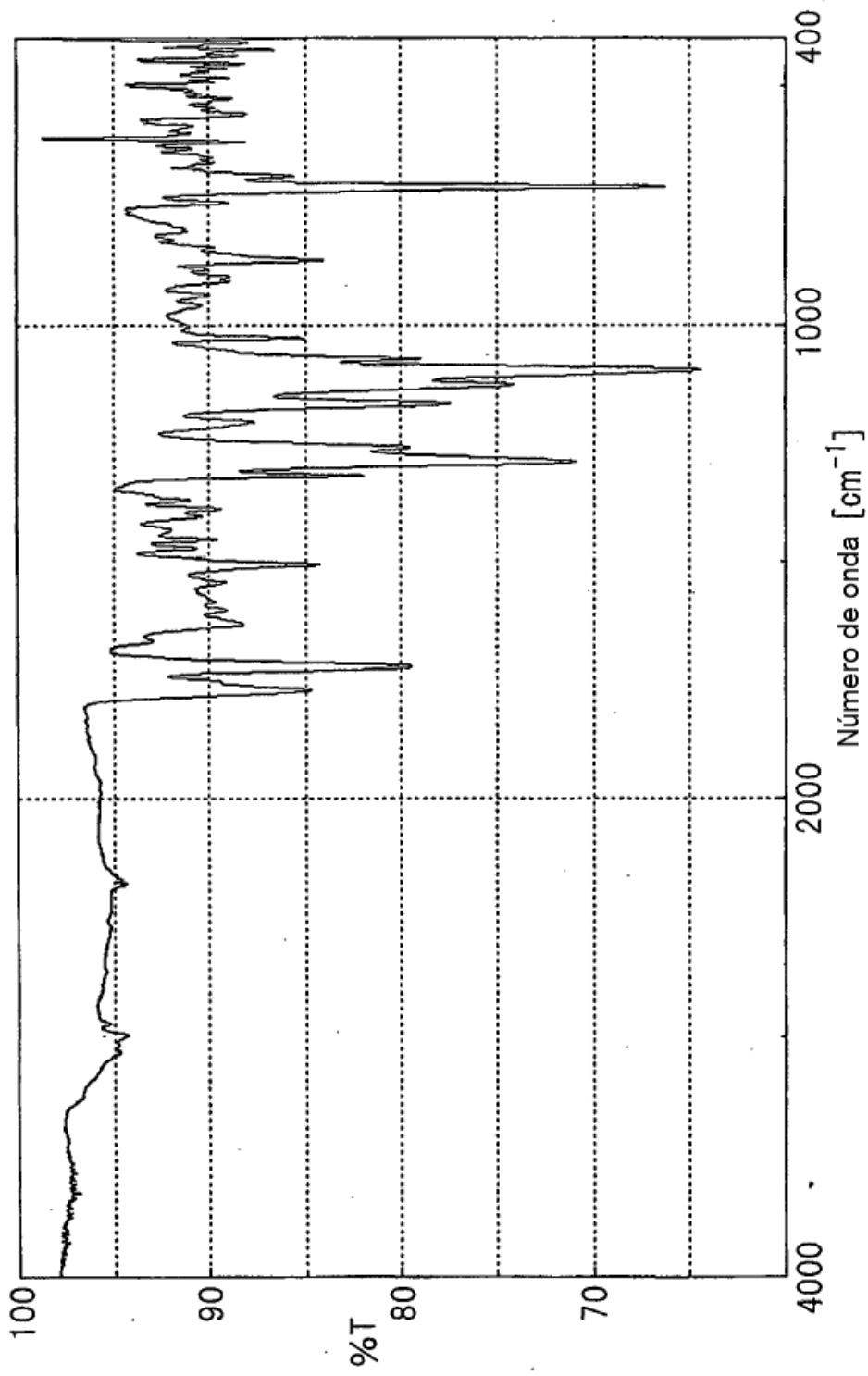


Fig.7

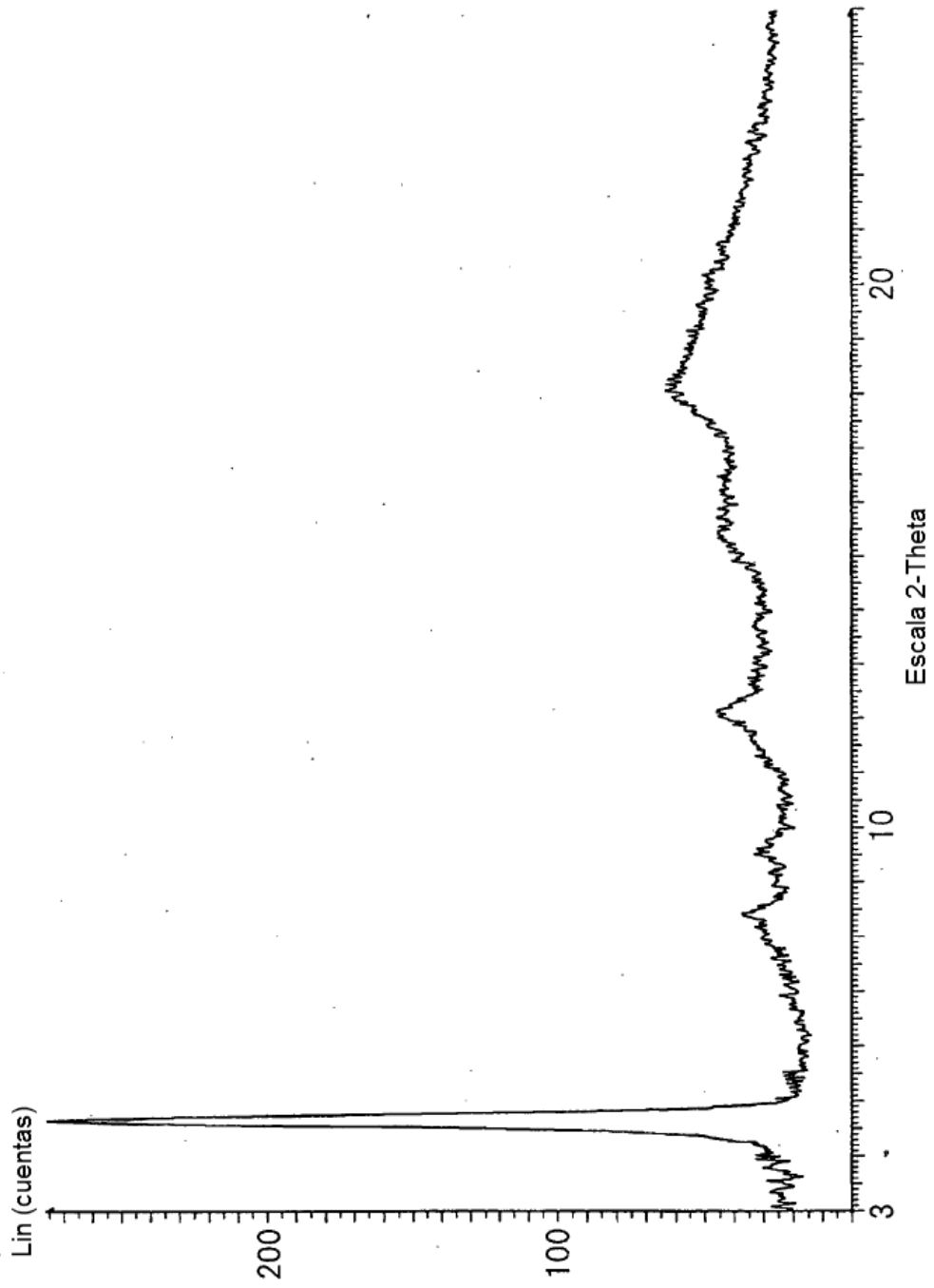


Fig.8

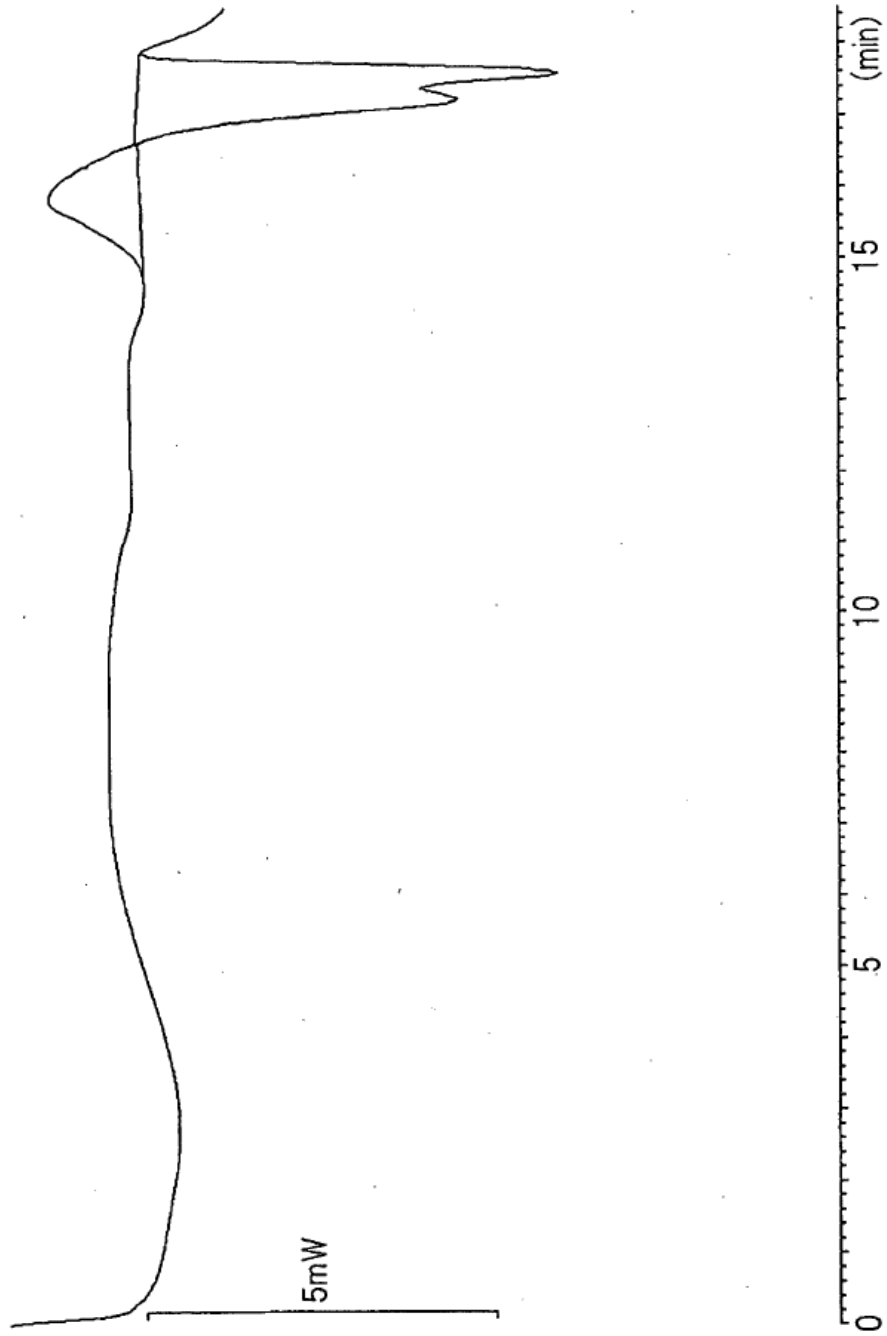


Fig.9

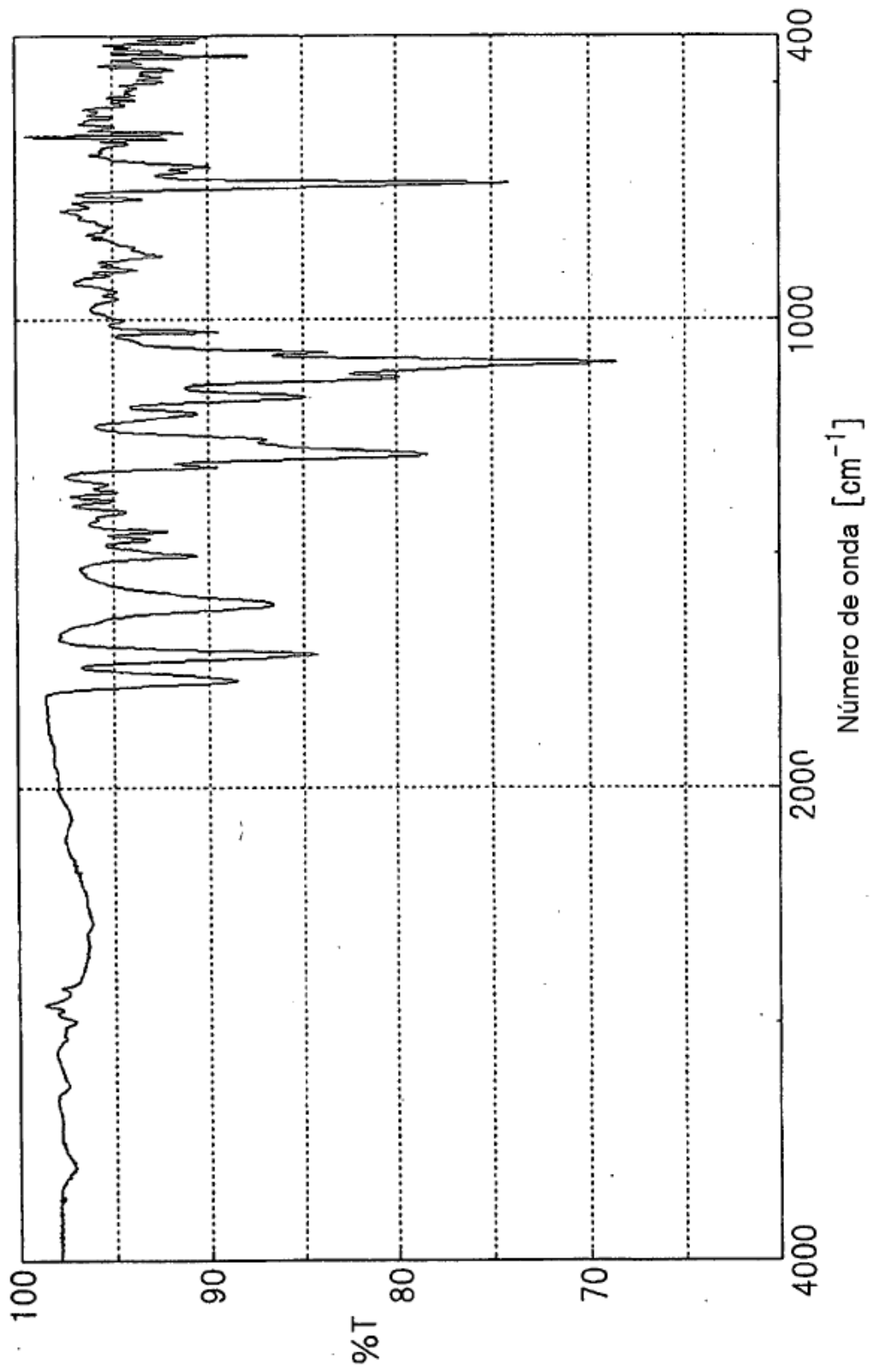


Fig.10

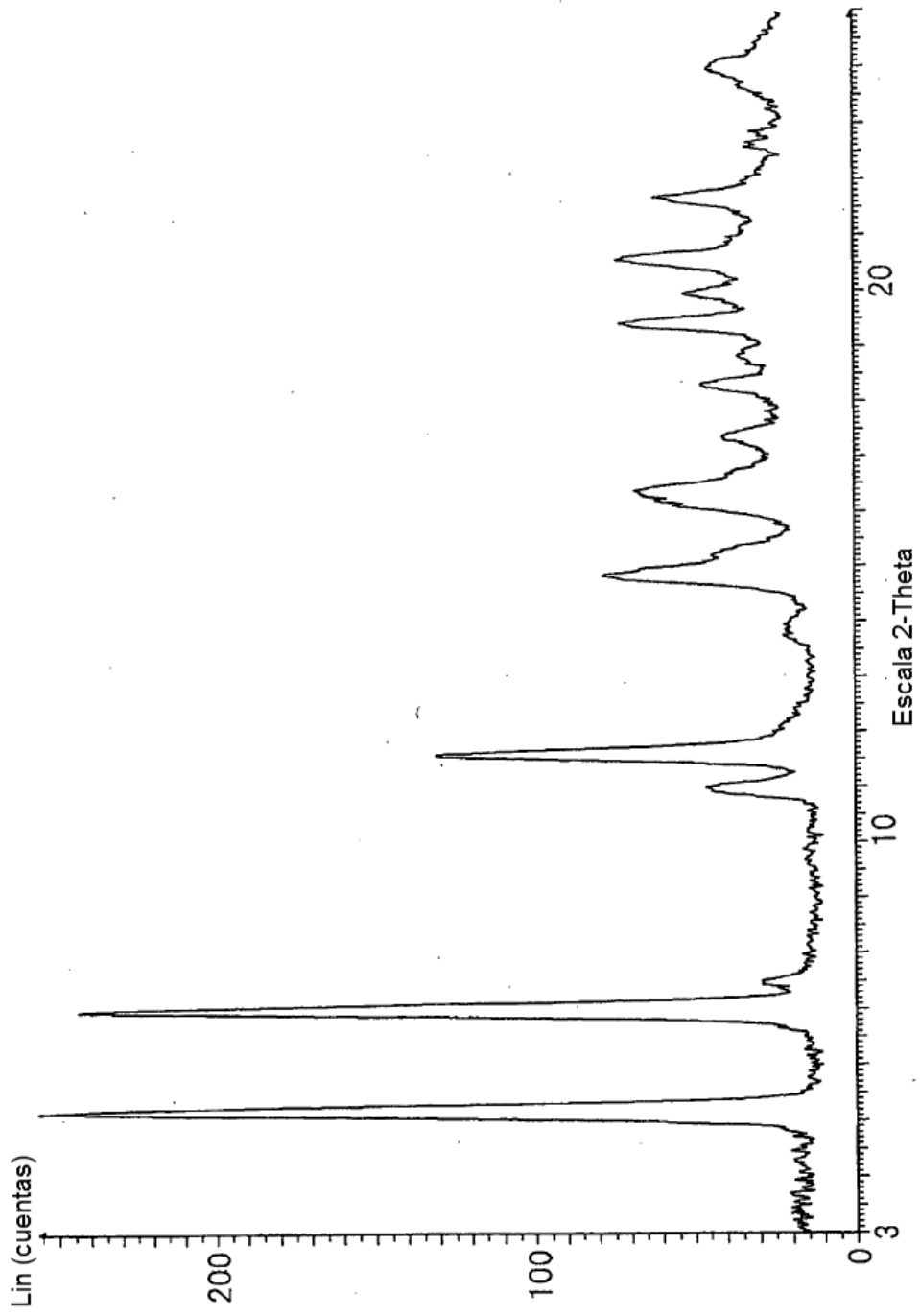


Fig.11

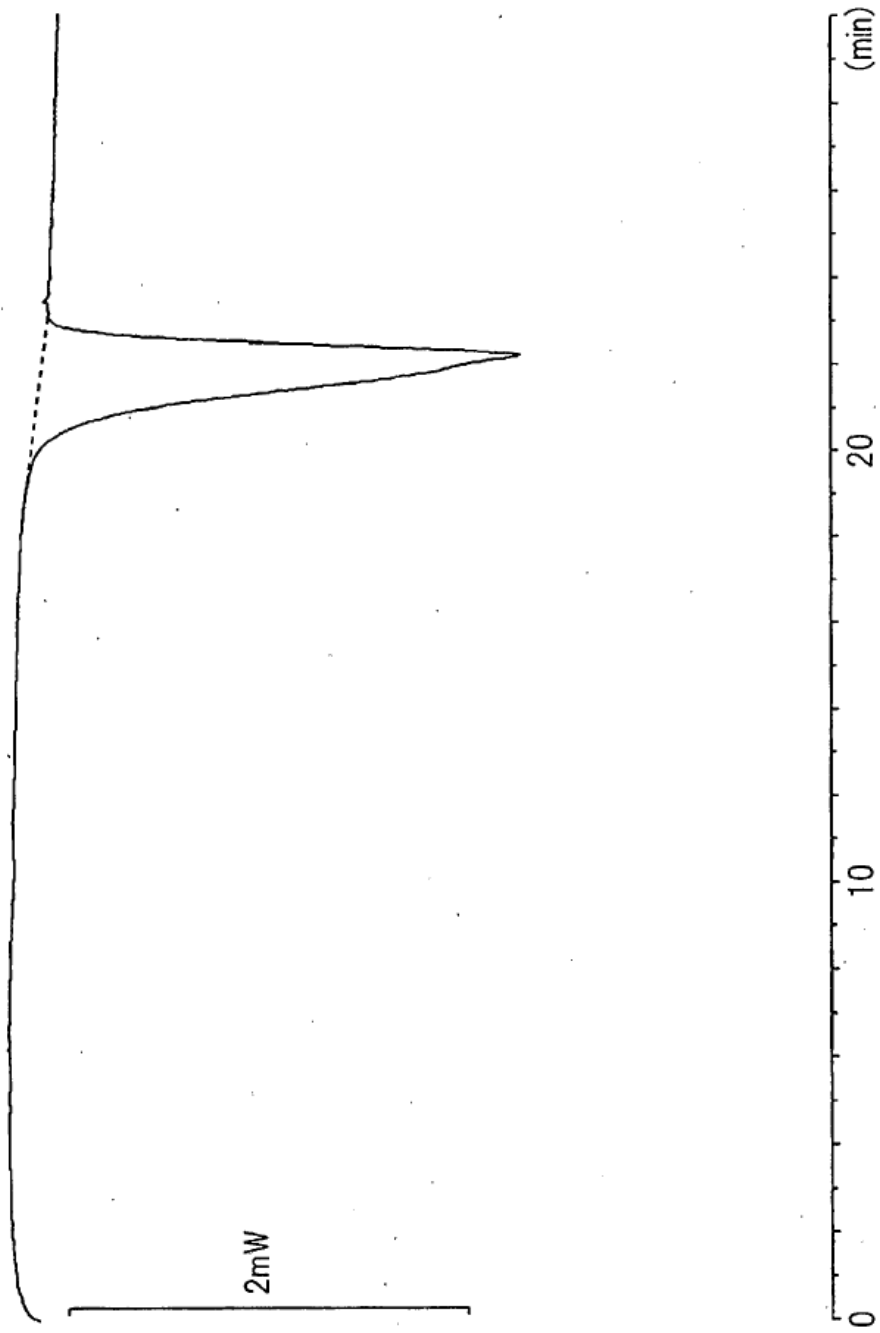


Fig.12

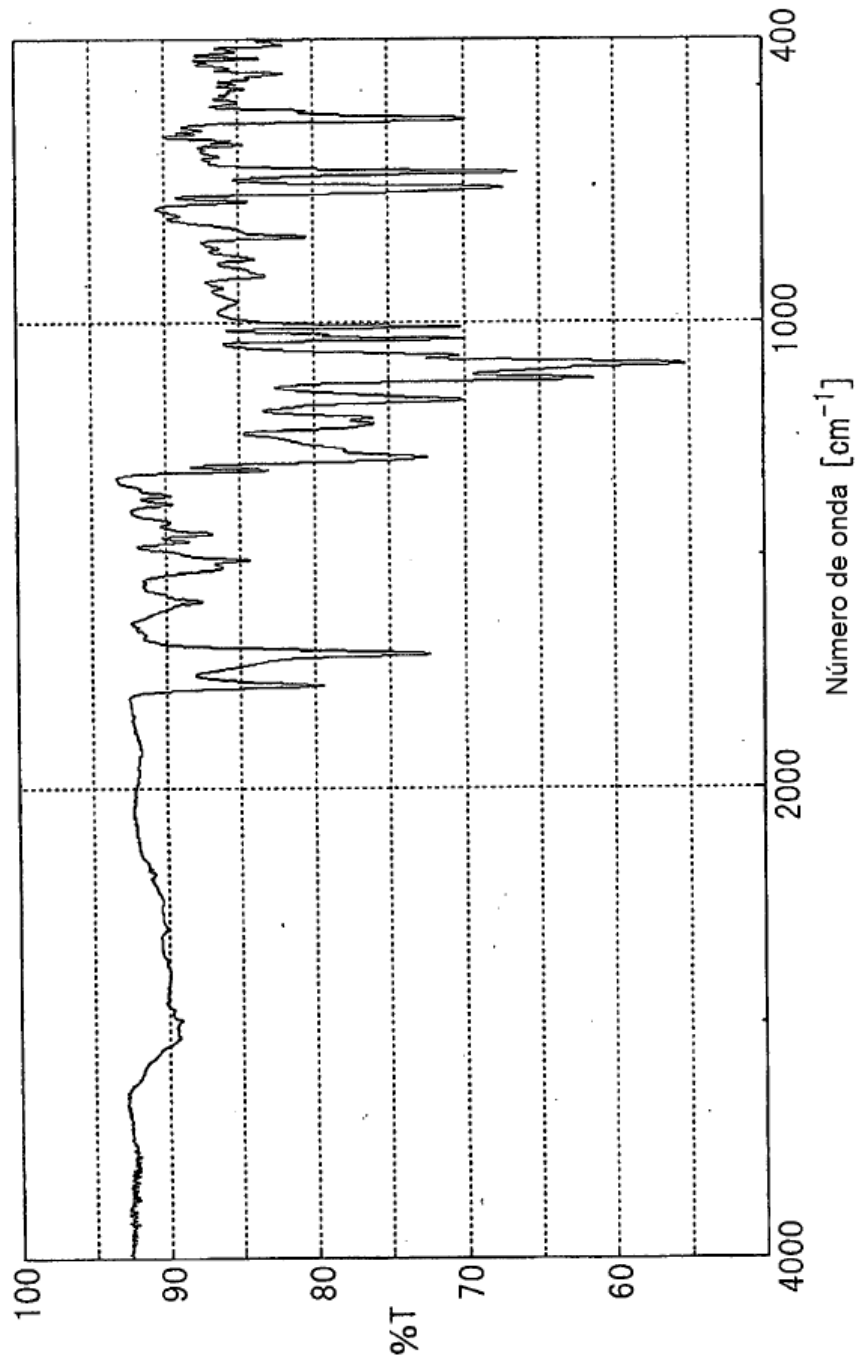


Fig.13

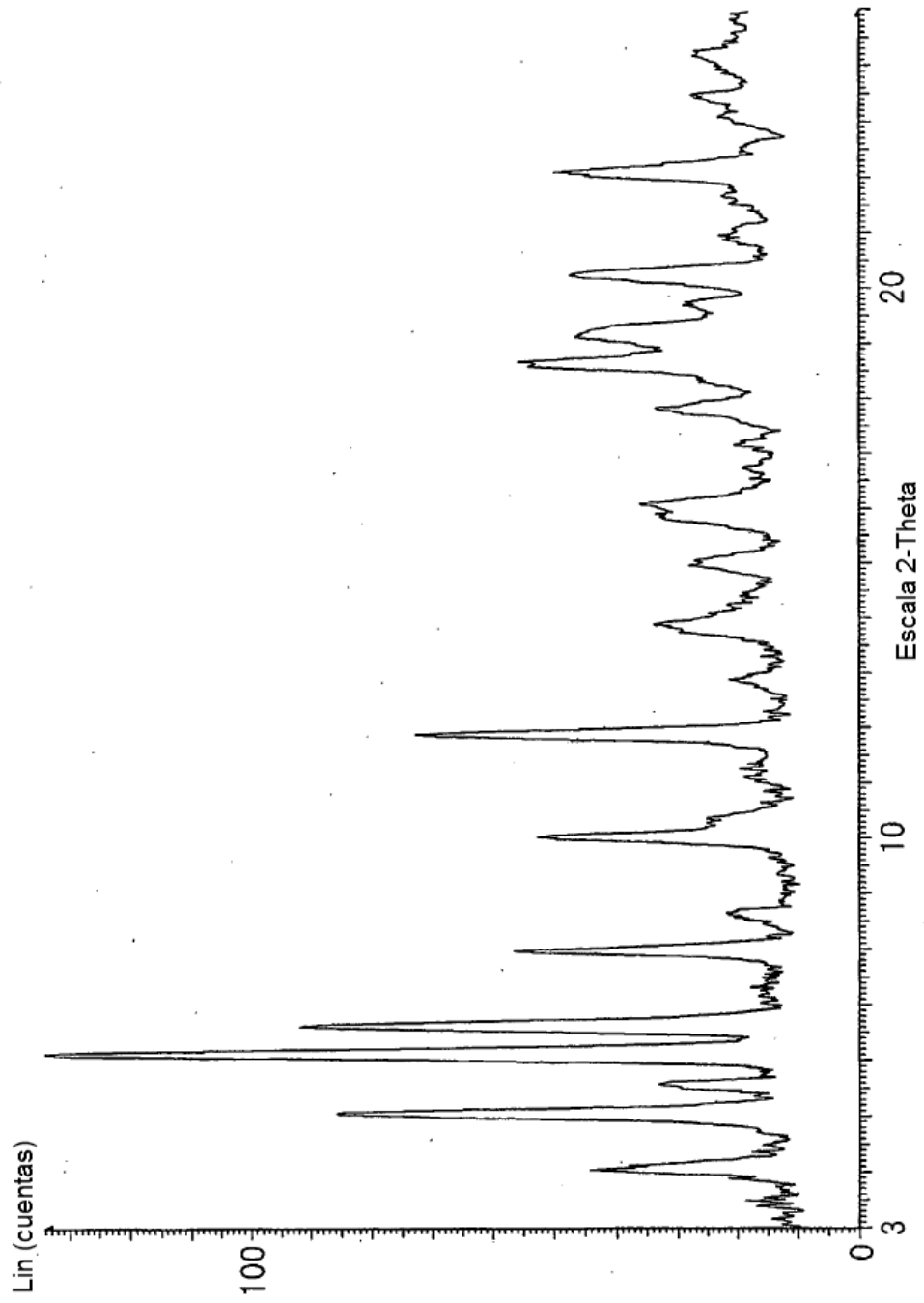


Fig.14

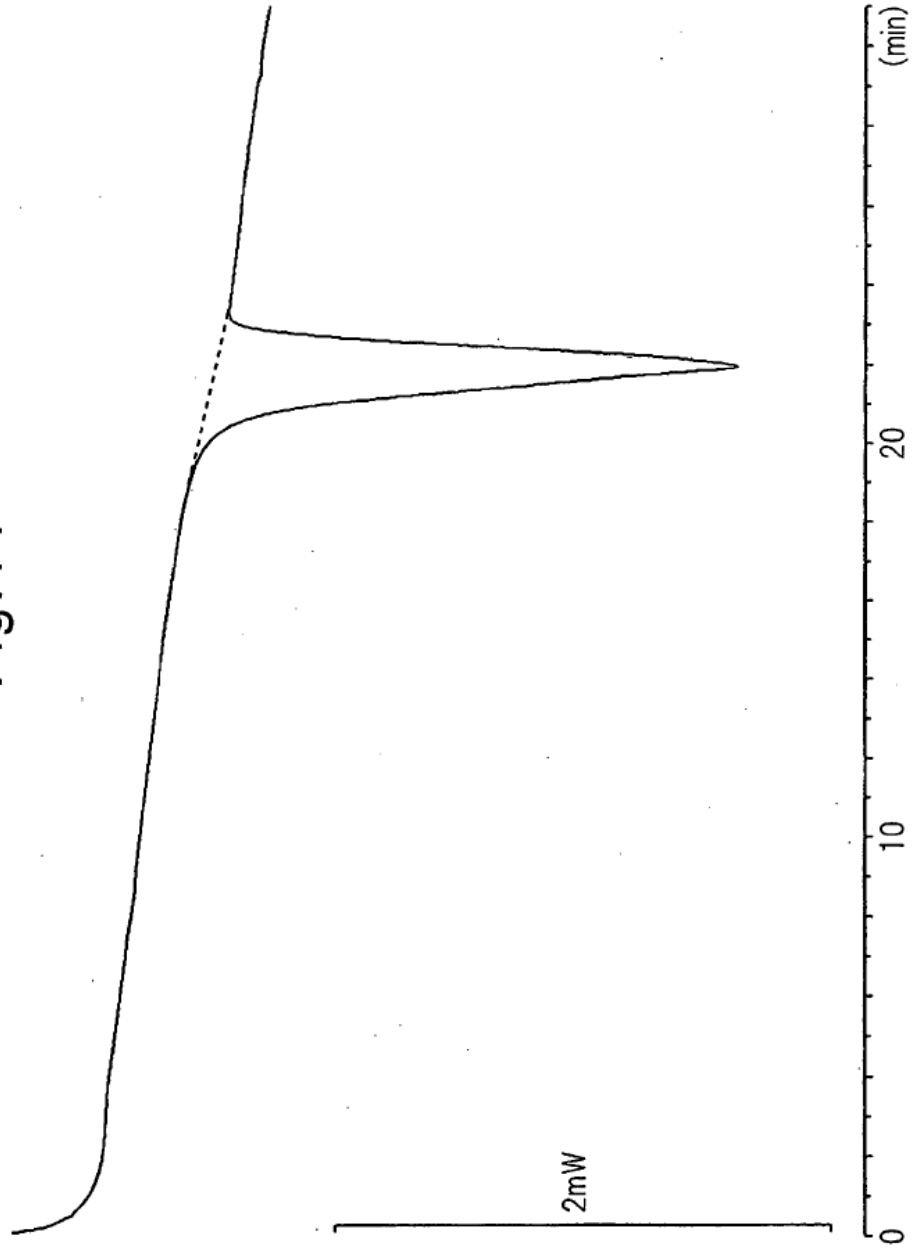


Fig.15

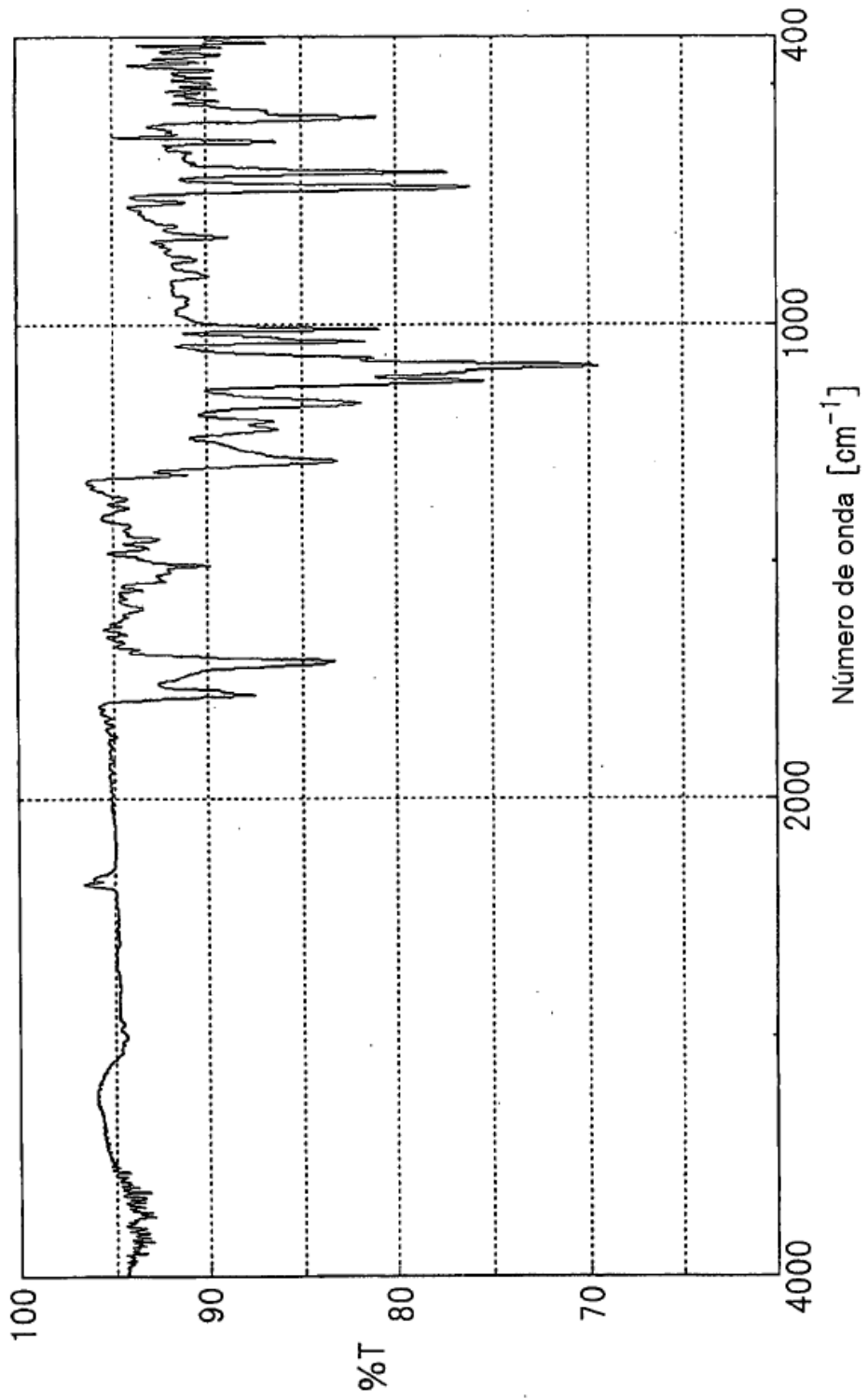


Fig.16

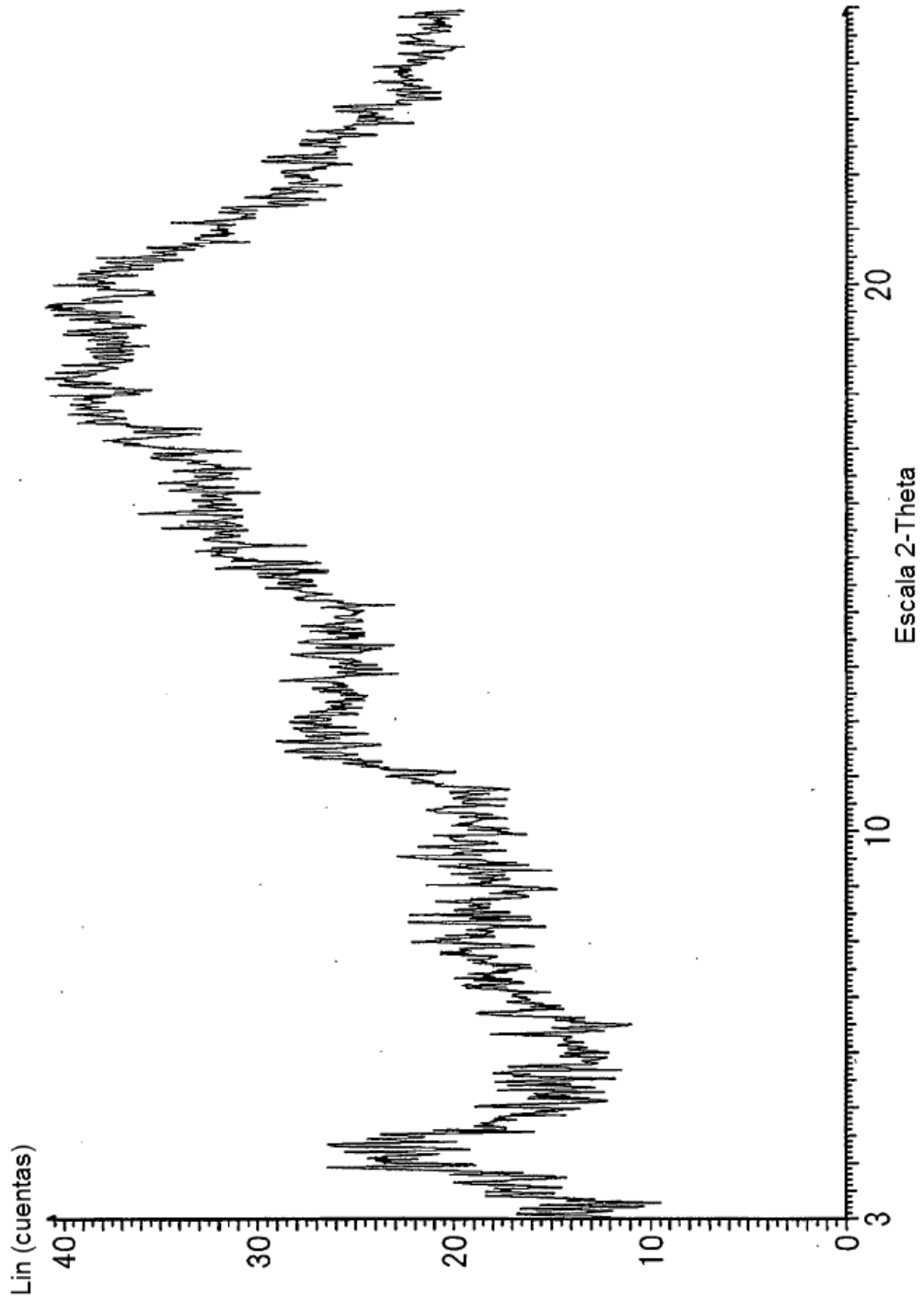


Fig.17

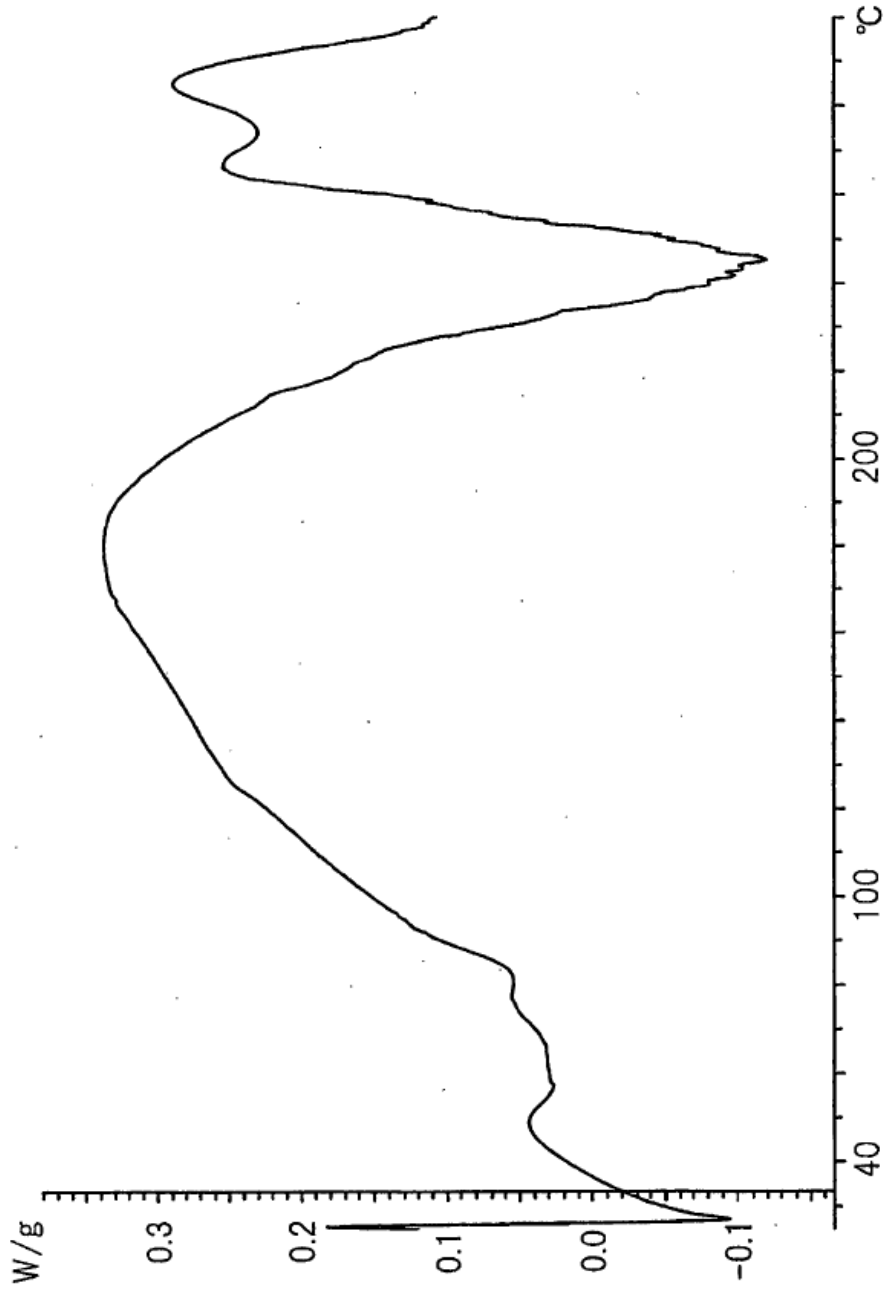


Fig.18

