



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **97795** (13) **C2**
(51) МПК (2012.01)
C07C 229/26 (2006.01)
C07B 59/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2008 11184	(74) Представник:	Пахаренко Антоніна Павлівна, реєстр. №4
(22) Дата подання заявки:	16.02.2007	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	DE 10261807 A1 (TURICUM DRUG DEV AG ZUG [CH]), 01.07.2004 KUSHNER, BAKER, DUSTALL: "Pharmacological uses and perspectives of heavy water and deuterated compounds" CAN. J. PHYSIOL. PHARMACOL, vol. 77, 1999, pages 79-88 YU, BAILEY, DURDEN, BOULTON: "Stereospecific deuterium substitution at the alpha-carbon position of dopamine and its effect on oxidative deamination catalyzed by MAO-A and MAO-B from different tissues" BIOCHEMICAL PHARMACOLOGY, vol. 35, 1986, pages 1027-1036 EDWARDS, RIZK: "Conversion of 3,4-dihydroxyphenylalanine and deuterated 3,4-dihydroxyphenylalanine to alcoholic metabolites of catecholamines in rat brain" JOURNAL OF NEUROCHEMISTRY, vol. 36, 1981, pages 1641-1647 DEWAR, DYCK, DURDEN, BOULTON: "Changes in brain catecholamine levels following DL-dopa are not potentiated by deuterium substitution" PROG. NEURO-PSYCHOPHARMACOL. & BIOL. PSYCHIAT., vol. 9, 1985, pages 675-680 STARK, JUSTUS, HOFMANN: "Quantitative analysis of N-phenylpropenoyl-L-amino acids in roasted coffee and cocoa powder by means of a stable isotope dilution assay" JOURNAL OF AGRICULTURAL AND FOOD CHEMISTRY, vol. 54, 3 April 2006 (2006-04-03), pages 2859-2867 VINING, SMYTHE, LONG: "Deuterium exchange labelling of biologically important phenols, indoles and steroids" JOURNAL OF LABELLED COMPOUNDS AND RADIOPHARMACEUTICALS, vol. XVIII, 1981, pages 1683-1692 WO 2004/056306 A (BDD GROUP HOLDING AG [CH]; ALKEN RUDOLF-GIESBERT [DE] TURICUM DRUG DEV), 08.07.2004
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	26.03.2012		
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	10 2006 008 316.4		
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	17.02.2006		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	DE		
(41) Публікація відомостей про заявку:	27.10.2008, Бюл.№ 20		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	26.03.2012, Бюл.№ 6		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/EP2007/001555, 16.02.2007		
(72) Винахідник(и):	Алкен Рудольф-Гізберт (DE/SE), Шнайдер Франк (DE)		
(73) Власник(и):	БЬОРДЗ ФАРМА ГМБХ БЕРОЛІНА ІННОВЕЙТИВ РЕСЕРЧ УНД ДЕВЕЛОПМЕНТ СЕРВІСІЗ, Prenzlauer Promenade 190, D-13189 Berlin, Germany (DE)		

UA 97795 C2

(54) ДЕЙТЕРОВАНІ ПОХІДНІ КАТЕХОЛАМІНУ І МЕДИКАМЕНТИ, ЩО МІСТЯТЬ ЗГАДАНІ СПОЛУКИ

(57) Реферат:

Представлений винахід стосується дейтерованих похідних катехоламіну, також як і фармацевтичних препаратів, що містять ці сполуки.

Крім того, винахід стосується застосування дейтерованих похідних катехоламіну, також як і їх фізіологічно прийнятних солей, а також фармацевтичних композицій, які містять ці сполуки, а також комбінації з інгібіторами ферменту, для лікування допаміндефіцитних захворювань або захворювань, які базуються на порушенні транспорту тирозину або порушенні тирозиндекарбоксилази, також як і інших розладів.

Винахід стосується дейтерованих похідних катехоламіну, також як і фармацевтичних композицій, що містять ці сполуки.

Відомі зразки катехоламінів, такі як L-ДОПА (леводопа), також як і його естери карбоксильної групи, використовуються, серед іншого, для лікування хвороби Паркінсона і синдрому неспокійних ніг. Таким фармацевтичним агентом, який містить леводопа є, наприклад, Допафлекс®. L-ДОПА впливає на концентрацію допаміну в нейронах мозку. На відміну від допаміну, він може перетинати гематоенцефалічний бар'єр і перетворюватись на допамін у мозку.

Крім того, леводопа вводять в комбінації з активними добавками. Комбінації леводопа використовуються з периферійними інгібіторами декарбоксилази, з інгібіторами ферменту катехол-О-метилтрансферази (COMT), з інгібіторами ферменту моноаміноксидази (MAO) і з інгібіторами допамін β-гідроксилази.

В цьому зв'язку, використовуваними інгібіторами декарбоксилази є, наприклад: D,L-серин 2-(2,3,4-тригідроксибензил)гідразид (бенсеразид), (-)-L-α-гідразино-3,4-дигідрокси-α-метилгідроцинамову кислоту (карбідоба), L-серин-2-(2,3,4-тригідроксибензил)гідразид, гліцин-2-(2,3,4-тригідроксибензил)гідразид і L-тирозин-2-(2,3,4-тригідроксибензил)гідразид. Прикладами комбінованих рецептур леводопа і інгібіторів декарбоксилази є, серед інших: Мадопар® (леводопа і гідрохлорид бенсеразиду), також як і Наком® (леводопа і карбідоба).

Прикладами інгібіторів COMT є ентакапон (Комтан®) і каберголін і часто використовуваними інгібіторами MAO є гідрохлорид селегеліну, моклобемід і транілципромін.

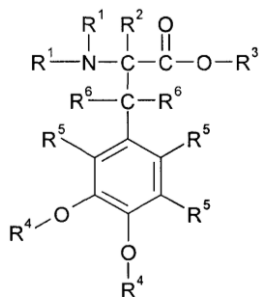
Описані 5-бутилпіколінат кальцію і 5-пентилпіколінат кальцію як інгібітори для допамін-β-гідроксилази (DE 2,049,115).

WO-A 2004/056724 описує дейтерований катехоламін, що має два атоми дейтерію в β-положенні. Ці сполуки проявляють покращені фармакокінетичні і/або фармакодинамічні властивості порівняно з недейтерованими сполуками і порівняно з L-ДОПА.

Ціллю представленого винаходу є одержання дейтерованих похідних катехоламіну, які мають покращені фармакокінетичні і/або фармакодинамічні властивості порівняно із вже відомими сполуками, також як і одержання похідних катехоламіну, які можуть бути використані для профілактики психозів, включаючи шизофренію, і які можуть бути використані для одержання фармацевтичних препаратів для профілактики психозів.

Неочікувано було знайдено, що дейтеровані похідні катехоламіну згідно з винаходом мають значно кращі фармакокінетичні і/або фармакодинамічні властивості, ніж недейтеровані сполуки і β,β-ди-дейтеровані сполуки відомі з літератури і тому вони також можуть бути використані для профілактики психозів і можуть бути використані для одержання фармацевтичних препаратів для профілактики психозів.

Згідно з винаходом, завдання вирішується одержанням сполук загальної формули I:



Формула I

де R^1 є H, або D, або група, що легко гідролітично або ферментно відщеплюється за фізіологічних умов,

R^2 означає H або D,

R^3 є H, D, C₁-C₆-алкіл або C₅-C₆-циклоалкіл, дейтерований C₁-C₆-алкіл або C₅-C₆-циклоалкіл, або група, що легко гідролітично або ферментно відщеплюється за фізіологічних умов,

R^4 означає H, або D, або група, що легко гідролітично або ферментно відщеплюється за фізіологічних умов,

R^5 є H або D, і

R^6 є H або D,

також як і їх фізіологічно прийнятні солі і їх стереоізомери, енантіомери або діастереомери в оптично чистій формі.

Переважними є сполуки згідно із загальною формулою I, де обидва залишки R^6 не є одночасно дейтерієм (D).

5 Групи, що легко гідролітично або ферментно відщеплюється за фізіологічних умов, відомі фахівцям в цій галузі. Групами є звичайні захисні групи, які використовуються в синтезі або такі захисні групи, які призводять до так званих проліків.

10 Такі групи можна вибрати з групи, що містить метил, пердейтерометил, етил, пердейтероетил, пропіл, пердейтеропропіл, бутіл, пердейтеробутіл, C_1 - C_6 -алкіл, що може бути розгалуженим або нерозгалуженим, або C_5 - C_6 -циклоалкіл, дейтерований або частково дейтерований C_1 - C_6 -алкіл, що може бути розгалуженим або нерозгалуженим, або дейтерований або частково дейтерований C_5 - C_6 -циклоалкіл.

Згідно з винаходом, переважними дейтерованими похідними катехоламіну формули 1 є сполуки, де

15 R^1 є H або D,
 R^2 означає H або D,
 R^3 є H, D, C_1 - C_6 -алкіл або C_5 - C_6 -циклоалкіл, дейтерований C_1 - C_6 -алкіл або дейтерований C_5 - C_6 -циклоалкіл,

20 R^4 означає H або D,
 R^5 є D, i
 R^6 є H або D, за умови, що обидва залишки R^6 не є одночасно D.

Переважними є дейтеровані похідні катехоламіну формули 1, де

25 R^1 є H або D,
 R^2 означає D,
 R^3 є D, C_1 - C_6 -алкіл або C_5 - C_6 -циклоалкіл, дейтерований C_1 - C_6 -алкіл або дейтерований C_5 - C_6 -циклоалкіл,

30 R^4 означає H або D,
 R^5 є D, i
 R^6 є H або D, за умови, що обидва залишки R^6 не є одночасно D.

Переважними також є дейтеровані похідні катехоламіну формули 1, де

35 R^1 є H або D,
 R^2 означає D,
 R^3 є H, D, C_1 - C_6 -алкіл або C_5 - C_6 -циклоалкіл, дейтерований C_1 - C_6 -алкіл або дейтерований C_5 - C_6 -циклоалкіл, R^4 означає H або D, R^5 є D, i

R^6 є H або D, за умови, що обидва залишки R^6 не є одночасно D.

Переважними є дейтеровані похідні катехоламіну загальної формули I, де

40 R^1 є H або D,
 R^2 означає D,
 R^3 є C_1 - C_6 -алкіл або C_5 - C_6 -циклоалкіл,
 R^4 означає H або D,
 R^5 є D, i
 R^6 є H або D, за умови, що обидва залишки R^6 не є одночасно D.

Переважними є дейтеровані похідні катехоламіну формули 1, де

45 R^1 є H або D,
 R^2 означає D,
 R^3 є метил,
 R^4 означає H або D,
 R^5 є D, i
 R^6 є H або D, за умови, що обидва залишки R^6 не є одночасно D.

50 Переважними є дейтеровані похідні катехоламіну формули 1, де
 R^1 є H або D,
 R^2 означає D,
 R^3 є етил,

55 R^4 означає H або D,
 R^5 є D, i
 R^6 є H або D, за умови, що обидва залишки R^6 не є одночасно D.

Переважними є дейтеровані похідні катехоламіну формули 1, де

60 R^1 є H або D,
 R^2 означає D,
 R^3 є пердейтероетил,

- R^4 означає H або D,
 $R^5 \in D, i$
 $R^6 \in H$ або D, за умови, що обидва залишки R^6 не є одночасно D.
Переважаючими є дейтеровані похідні катехоламіну формули 1, де
5 $R^1 \in H$ або D,
 R^2 означає H або D,
 R^3 є пердейтероетил,
 R^4 означає H або D,
 $R^5 \in D, i$

10 $R^6 \in H$ або D, за умови, що обидва залишки R^6 не є одночасно D.
Переважаючими є дейтеровані похідні катехоламіну формули 1, де
 $R^1 \in H$ або D,
 R^2 означає H або D,
 R^3 є пердейтероетил,

15 R^4 означає D,
 $R^5 \in H$ або D, i
 $R^6 \in H$ або D, за умови, що обидва залишки R^6 не є одночасно D.
Переважаючими є дейтеровані похідні катехоламіну формули 1, а саме
2-аміно-2-дейтеро-3-(3,4-дигідроксифеніл)пропіонова кислота,
2-аміно-2-дейтеро-3-(3,4-дигідроксифеніл)пропіонової кислоти метиловий естер,
2-аміно-2-дейтеро-3-(3,4-дигідроксифеніл)пропіонової кислоти етиловий естер,
D-2-аміно-2-дейтеро-3-(3,4-дигідроксифеніл)пропіонова кислота,
D-2-аміно-2-дейтеро-3-(3,4-дигідроксифеніл)пропіонової кислоти метиловий естер,
D-2-аміно-2-дейтеро-3-(3,4-дигідроксифеніл)пропіонової кислоти етиловий естер,

25 L-2-аміно-2-дейтеро-3-(3,4-дигідроксифеніл)пропіонова кислота,
L-2-аміно-2-дейтеро-3-(3,4-дигідроксифеніл)пропіонової кислоти метиловий естер,
L-2-аміно-2-дейтеро-3-(3,4-дигідроксифеніл)пропіонової кислоти етиловий естер,
D,L-2-аміно-2-дейтеро-3-(3,4-дигідроксифеніл)пропіонова кислота,
D,L-2-аміно-2-дейтеро-3-(3,4-дигідроксифеніл)пропіонової кислоти метиловий естер,

30 D,L-2-аміно-2-дейтеро-3-(3,4-дигідроксифеніл)пропіонової кислоти етиловий естер,
R/R-2-аміно-2,3-дідейтеро-3-(3,4-дигідроксифеніл)пропіонова кислота,
R/R-2-аміно-2,3-дідейтеро-3-(3,4-дигідроксифеніл)пропіонової кислоти метиловий естер,
R/R-2-аміно-2,3-дідейтеро-3-(3,4-дигідроксифеніл)пропіонової кислоти етиловий естер,
R/S-2-аміно-2,3-дідейтеро-3-(3,4-дигідроксифеніл)пропіонова кислота,

35 R/S-2-аміно-2,3-дідейтеро-3-(3,4-дигідроксифеніл)пропіонової кислоти метиловий естер,
R/S-2-аміно-2,3-дідейтеро-3-(3,4-дигідроксифеніл)пропіонової кислоти етиловий естер,
S/R-2-аміно-2,3-дідейтеро-3-(3,4-дигідроксифеніл)пропіонова кислота,
S/R-2-аміно-2,3-дідейтеро-3-(3,4-дигідроксифеніл)пропіонової кислоти метиловий естер,
S/R-2-аміно-2,3-дідейтеро-3-(3,4-дигідроксифеніл)пропіонової кислоти етиловий естер,

40 S/S-2-аміно-2,3-дідейтеро-3-(3,4-дигідроксифеніл)пропіонова кислота,
S/S-2-аміно-2,3-дідейтеро-3-(3,4-дигідроксифеніл)пропіонової кислоти метиловий естер,
S/S-2-аміно-2,3-дідейтеро-3-(3,4-дигідроксифеніл)пропіонової кислоти етиловий естер,
2-аміно-2-дейтеро-3-(2,3,6-тридейтеро-4,5-дигідроксифеніл)пропіонова кислота,
2-аміно-2-дейтеро-3-(2,3,6-тридейтеро-4,5-дигідроксифеніл)пропіонової кислоти метиловий

45 естер,
2-аміно-2-дейтеро-3-(2,3,6-тридейтеро-4,5-дигідроксифеніл)пропіонової кислоти етиловий естер,
D-2-аміно-2-дейтеро-3-(2,3,6-тридейтеро-4,5-дигідроксифеніл)пропіонова кислота,
D-2-аміно-2-дейтеро-3-(2,3,6-тридейтеро-4,5-дигідроксифеніл)пропіонової кислоти

50 метиловий естер,
D-2-аміно-2-дейтеро-3-(2,3,6-тридейтеро-4,5-дигідроксифеніл)пропіонової кислоти етиловий естер,
L-2-аміно-2-дейтеро-3-(2,3,6-тридейтеро-4,5-дигідроксифеніл)пропіонова кислота,
L-2-аміно-2-дейтеро-3-(2,3,6-тридейтеро-4,5-дигідроксифеніл)пропіонової кислоти

55 метиловий естер,
L-2-аміно-2-дейтеро-3-(2,3,6-тридейтеро-4,5-дигідроксифеніл)пропіонової кислоти етиловий естер,
D,L-2-аміно-2-дейтеро-3-(2,3,6-тридейтеро-4,5-дигідроксифеніл)пропіонова кислота,
D,L-2-аміно-2-дейтеро-3-(2,3,6-тридейтеро-4,5-дигідроксифеніл)пропіонової кислоти

60 метиловий естер.

- D,L-2-аміно-2-дейтеро-3-(2,3,6-тридейтеро-4,5-дигідроксифеніл)пропіонової кислоти етиловий естер,
2-аміно-2,3-дідейтеро-3-(2,3,6-тридейтеро-4,5-дигідроксифеніл)пропіонова кислота,
2-аміно-2,3-дідейтеро-3-(2,3,6-тридейтеро-4,5-дигідроксифеніл)пропіонової кислоти
- 5 метиловий естер,
2-аміно-2,3-дідейтеро-3-(2,3,6-тридейтеро-4,5-дигідроксифеніл)пропіонової кислоти етиловий естер,
R/R-2-аміно-2,3-дідейтеро-3-(2,3,6-тридейтеро-4,5-дигідроксифеніл)пропіонова кислота,
R/R-2-аміно-2,3-дідейтеро-3-(2,3,6-тридейтеро-4,5-дигідроксифеніл)пропіонової кислоти
- 10 метиловий естер,
R/R-2-аміно-2,3-дідейтеро-3-(2,3,6-тридейтеро-4,5-дигідроксифеніл)пропіонової кислоти етиловий естер,
R/S-2-аміно-2,3-дідейтеро-3-(2,3,6-тридейтеро-4,5-дигідроксифеніл)пропіонова кислота,
R/S-2-аміно-2,3-дідейтеро-3-(2,3,6-тридейтеро-4,5-дигідроксифеніл)пропіонової кислоти
- 15 метиловий естер,
R/S-2-аміно-2,3-дідейтеро-3-(2,3,6-тридейтеро-4,5-дигідроксифеніл)пропіонової кислоти етиловий естер,
S/R-2-аміно-2,3-дідейтеро-3-(2,3,6-тридейтеро-4,5-дигідроксифеніл)пропіонова кислота,
S/R-2-аміно-2,3-дідейтеро-3-(2,3,6-тридейтеро-4,5-дигідроксифеніл)пропіонової кислоти
- 20 метиловий естер,
S/R-2-аміно-2,3-дідейтеро-3-(2,3,6-тридейтеро-4,5-дигідроксифеніл)пропіонової кислоти етиловий естер,
S/S-2-аміно-2,3-дідейтеро-3-(2,3,6-тридейтеро-4,5-дигідроксифеніл)пропіонова кислота,
S/S-2-аміно-2,3-дідейтеро-3-(2,3,6-тридейтеро-4,5-дигідроксифеніл)пропіонової кислоти
- 25 метиловий естер, і
S/S-2-аміно-2,3-дідейтеро-3-(2,3,6-тридейтеро-4,5-дигідроксифеніл)пропіонової кислоти етиловий естер.

Іншим втіленням винаходу є застосування дейтерованих похідних катехоламіну згідно з винаходом, також як і їх фізіологічно прийнятних солей для лікування допаміндефіцитних захворювань або захворювань, які базуються на порушеннях транспорту тирозину або порушеннях тирозиндекарбоксилази, таких як хвороба Паркінсона, синдром неспокійних ніг, дистонія, для інгібування секреції пролактину, для стимуляції вивільнення гормону росту, для лікування неврологічних симптомів при хронічній інтоксикації марганцем, аміотрофічний латеральний склероз і множинна системна атрофія.

35 Переважним є застосування дейтерованих похідних катехоламіну, також як і їх фізіологічно прийнятних солей, в комбінації з інгібітором ферменту або декількома інгібіторами ферменту, для лікування допаміндефіцитних захворювань або захворювань, які базуються на порушеннях транспорту тирозину або порушеннях тирозиндекарбоксилази, таких як хвороба Паркінсона, синдром неспокійних ніг, дистонія, для інгібування секреції пролактину, для стимуляції вивільнення гормону росту, для лікування неврологічних симптомів при хронічній інтоксикації марганцем, аміотрофічний латеральний склероз і множинна системна атрофія.

Корисно, якщо інгібітором ферменту або інгібіторами ферменту є інгібітори декарбоксилази і/або інгібітори катехол-О-метилтрансферази і/або інгібіторами моноаміноксидази і/або інгібітори β-гідроксилази.

45 Особливо корисно, якщо інгібітор декарбоксилази вибирають з групи, що містить наступні: D,L-серин 2-(2,3,4-тригідроксибензил)гідрозид (бенсеразид), (-)-L-α-гідразино-3, 4-дигідрокси-α-метилгідроцинамову кислоту (карбідоба), L-серин 2-(2,3,4-тригідроксибензил)гідрозид, гліцин 2-(2,3,4-тригідроксибензил)гідрозид і L-тирозин 2-(2,3,4-тригідроксибензил)гідрозид, також як і їх фізіологічно прийнятні солі.

50 Зокрема, також корисно, якщо інгібітор катехол-О-метилтрансферази вибирають з ентакапону і каберголіну, також як і їх фізіологічно прийнятних солей.

Також переважно, якщо інгібітор моноаміноксидази вибирають з групи, що містить селегілін, моклобемід і транілципромін, також як і їх фізіологічно прийнятні солі.

Крім того, особливо переважно, якщо інгібітор β-гідроксилази вибирають з 5-бутилпіколілату кальцію і 5-пентилпіколілату кальцію, також як і їх фізіологічно прийнятних солей.

Іншим об'єктом винаходу є застосування дейтерованих катехоламінів згідно з винаходом, також як і їх фізіологічно прийнятних солей, для одержання фармацевтичних препаратів для лікування допаміндефіцитних захворювань або захворювань, які базуються на порушеннях транспорту тирозину або порушеннях тирозиндекарбоксилази, таких як хвороба Паркінсона, синдром неспокійних ніг, дистонія, для інгібування секреції пролактину, для стимуляції

вивільнення гормону росту, для лікування неврологічних симптомів при хронічній інтоксикації марганцем, аміотрофічний латеральний склероз і множинна системна атрофія.

Іншим об'єктом представленого винаходу є фармацевтична композиція, яка містить дейтеровані катехоламіни згідно з винаходом, також як і їх фізіологічно прийнятні солі, для лікування допаміндефіцитних захворювань або захворювань, які базуються на порушеннях транспорту тирозину або порушеннях тирозиндекарбоксилази, таких як хвороба Паркінсона, синдром неспокійних ніг, дистонія, для інгібування секреції пролактину, для стимуляції вивільнення гормону росту, для лікування неврологічних симптомів при хронічній інтоксикації марганцем, аміотрофічний латеральний склероз і множинна системна атрофія, на додаток до фармацевтично прийнятних ад'ювантів і добавок.

Особливо корисною є фармацевтична композиція, яка містить дейтеровані катехоламіни згідно з винаходом, також як і їх фізіологічно прийнятні солі, для лікування хвороби Паркінсона, синдрому неспокійних ніг, дистонії, для інгібування секреції пролактину, для стимуляції вивільнення гормону росту, для лікування неврологічних симптомів при хронічній інтоксикації марганцем, аміотрофічного латерального склерозу і множинної системної атрофії, також як один або більше інгібіторів ферментів, на додаток до фармацевтично прийнятних ад'ювантів і добавок.

Особливо переважною є фармацевтична композиція, в якій інгібітором ферменту або інгібіторами ферменту є інгібітори декарбоксилази, і/або інгібітори катехол-О-метилтрансферази, і/або інгібітори моноаміноксидази, і/або інгібітори β-гідроксилази.

Додатково переважною є фармацевтична композиція, в якій інгібітор декарбоксилази вибирають з групи, що містить D,L-серин 2-(2,3,4-тригідроксибензил)гідразид (бенсеразид), (-)-L-α-гідразино-3,4-дигідрокси-α-метилгідроцинамову кислоту (карбідопа), L-серин 2-(2,3,4-тригідроксибензил)гідразид, гліцин 2-(2,3,4-тригідроксибензил)гідразид і L-тирозин 2-(2,3,4-тригідроксибензил)гідразид, також як і їх фізіологічно прийнятні солі.

Особливо корисною є фармацевтична композиція, в якій інгібітор катехол-О-метилтрансферази вибирають з ентакапону і каберголіну, також як і їх фізіологічно прийнятні солі.

Додатково корисною є фармацевтична композиція, в якій інгібітор моноаміноксидази вибирають з групи, що містить селегілін, моклобемід і транілципромін, також як і їх фізіологічно прийнятні солі.

Крім того, переважною є фармацевтична композиція, в якій інгібітор β-гідроксилази вибирають з 5-бутилпіколінату кальцію і 5-пентилпіколінату кальцію, також як і їх фізіологічно прийнятних солей.

Іншим об'єктом винаходу є застосування дейтерованих похідних катехоламіну згідно з винаходом, також як і їх фізіологічно прийнятних солей, для використання при профілактиці психозів, особливо у схильних пацієнтів, для профілактики рецидиву і також особливо для лікування гострих психозів, наприклад, з негативною симптоматологією.

Особливо переважним є застосування дейтерованих похідних катехоламіну згідно з винаходом, також як і їх фізіологічно прийнятних солей, в комбінації з одним або більше інгібіторів ферменту, для використання при профілактиці психозів і для застосування при гострих психозах, переважно психозах з негативною симптоматологією.

Особливо переважним є застосування дейтерованих похідних катехоламіну згідно з винаходом, також як і їх фізіологічно прийнятних солей, якщо інгібітором ферменту або інгібіторами ферменту є інгібітори декарбоксилази, і/або інгібітори катехол-О-метилтрансферази, і/або інгібітор моноаміноксидази, і/або інгібітор β-гідроксилази.

Особливо переважним є застосування дейтерованих похідних катехоламіну згідно з винаходом, також як і їх фізіологічно прийнятних солей, якщо інгібітор декарбоксилази вибирають з групи, що містить D,L-серин 2-(2,3,4-тригідроксибензил)гідразид (бенсеразид), (-)-L-α-гідразино-3,4-дигідрокси-α-метилгідроцинамову кислоту (карбідопа), L-серин 2-(2,3,4-тригідроксибензил)гідразид, гліцин 2-(2,3,4-тригідроксибензил)гідразид і L-тирозин 2-(2,3,4-тригідроксибензил)гідразид, також як і їх фізіологічно прийнятні солі.

Корисним є застосування дейтерованих похідних катехоламіну згідно з винаходом, також як і їх фізіологічно прийнятних солей, якщо інгібітор катехол-О-метилтрансферази вибирають з ентакапону і каберголіну, також як і їх фізіологічно прийнятних солей.

Крім того, корисним є застосування дейтерованих похідних катехоламіну згідно з винаходом, також як і їх фізіологічно прийнятних солей, якщо інгібітор моноаміноксидази вибирають з групи, що містить селегілін, моклобемід і транілципромін, також як і їх фізіологічно прийнятні солі.

Особливо корисним є застосування дейтерованих похідних катехоламіну згідно з винаходом, також як і їх фізіологічно прийнятних солей, якщо інгібітор β-гідроксилази вибирають

з 5-бутилпіколілату кальцію і 5-пентилпіколілату кальцію, також як і їх фізіологічно прийнятних солей.

Іншим об'єктом винаходу є застосування дейтерованих похідних катехоламіну згідно з винаходом, також як і їх фізіологічно прийнятних солей, для одержання фармацевтичних препаратів для застосування при профілактиці психозів.

Ще одним іншим об'єктом винаходу є фармацевтична композиція, яка містить дейтеровані катехоламіни згідно з винаходом, також як і їх фізіологічно прийнятні солі, для застосування при профілактиці психозів і для лікування гострих психозів, на додаток до фармацевтично прийнятних ад'ювантів і добавок.

Особливо корисною є фармацевтична композиція, яка містить дейтеровані катехоламіни згідно з винаходом, також як і їх фізіологічно прийнятні солі, для профілактики психозів і для терапії гострих психозів, також як і один або більше інгібіторів ферменту, на додаток до фармацевтично прийнятних ад'ювантів і добавок.

Особливо переважною є фармацевтична композиція, в якій інгібітором ферменту або інгібіторами ферменту є інгібітори декарбоксилази, і/або інгібітори катехол-О-метилтрансферази, і/або інгібітори моноаміноксидази, і/або інгібітори β-гідроксилази.

Додатково корисною є фармацевтична композиція, в якій інгібітор декарбоксилази вибирають з групи, що містить D,L-серин 2-(2,3,4-тригідроксибензил)гідразид (бенсеразид), (-)-L-α-гідразино-3,4-дигідрокси-α-метилгідроксициномову кислоту (карбідопа), L-серин 2-(2,3,4-тригідроксибензил)гідразид, гліцин 2-(2,3,4-тригідроксибензил)гідразид і L-тирозин 2-(2,3,4-тригідроксибензил)гідразид, також як і їх фізіологічно прийнятні солі.

Особливо корисною є фармацевтична композиція, в якій інгібітор катехол-О-метилтрансферази вибирають з ентакапону і каберголіну, також як і їх фізіологічно прийнятних солей.

Особливо корисною є фармацевтична композиція, в якій інгібітор моноаміноксидази вибирають з групи, що містить селегілін, моклобемід і транілципромін, також як і їх фізіологічно прийнятні солі.

Особливо переважною є фармацевтична композиція, в якій інгібітор β-гідроксилази вибирають з 5-бутилпіколілату кальцію і 5-пентилпіколілату кальцію, також як і їх фізіологічно прийнятних солей.

Одержання сполуки згідно з винаходом відоме фахівцю в цій галузі. Використовуються способи синтезу аналогічні описаним, наприклад, в DE-A 10261807.

Для одержання фізіологічно прийнятних солей дейтерованих похідних катехоламіну згідно з винаходом, можуть бути використані звичайні фізіологічно прийнятні неорганічні і органічні кислоти, такі як хлорводнева кислота, бромводнева кислота, фосфорна кислота, сірчана кислота, щавлева кислота, малеїнова кислота, фумарова кислота, молочна кислота, винна кислота, яблучна кислота, лимонна кислота, саліцилова кислота, адипінова кислота і бензойна кислота. Додаткові кислоти, що можуть бути використані описуються, наприклад, в *Fortschritte der Arzneimittelforschung*, Vol. 10, pp. 224-225, Birkhauser Publishers, Basel і Stuttgart, 1966, і *Journal of Pharmaceutical Sciences*, Vol.66, pp. 1-5(1977).

Кислотно-адитивні солі зазвичай одержують відомим чином і само по собі шляхом змішування вільної основи або її розчинів з відповідною кислотою або її розчинів в органічному розчиннику, наприклад, нижчому спирті, такому як метанол, етанол, н-пропанол або ізопропанол, або нижчому кетоні, такому як ацетон, метилетилкетон або метилізобутилкетон, або етері, такому як діетиловий етер, тетрагідрофуран або діоксан. Для кращого осадження кристалів, може бути використана суміш згаданих розчинників. Крім того, фізіологічно прийнятні водні розчини кислотно-адитивних солей сполук, що використовуються згідно з винаходом, можна одержати з водних розчинів кислот.

Кислотно-адитивні солі сполук згідно з винаходом можна перетворити у вільну основу відомим чином і само по собі, наприклад, з лугами або іонообмінниками. Додаткові солі можна одержати з вільної основи шляхом реакції з неорганічними або органічними кислотами, зокрема з тими, що є придатними для утворення солей, які можуть бути використані терапевтично. Ці або також інші солі нової сполуки, такі як, наприклад, пікрат, також можуть слугувати для очищення вільної основи шляхом перетворення вільної основи у сіль, відокремлення цієї солі і знову вивільнення вільної основи з солі.

Об'єктом представленого винаходу є також фармацевтичні препарати для перорального, букального, сублінгвального, назального, ректального, підшкірного, внутрішньовенного або внутрішньом'язового застосування, також як і для інгаляції, які, на додаток до звичайних розчинників і розріджувачів, також містять сполуку загальної формули I або її кислотно-адитивну сіль, як активний інгредієнт.

Фармацевтичні препарати винаходу одержують звичайним чином і в придатних дозуваннях, використовуючи звичайні тверді або рідкі розбавники або розріджувачі і зазвичай використовують фармацевтично-технічні допоміжні речовини, що відповідають бажаному типу застосування. Переважні рецептури мають форму введення, яка придатна для перорального застосування. Такими формами введення є, наприклад, таблетки, таблетки для смоктання, плівкові таблетки, драже, капсули, пігулки, порошки, розчини, аерозолі або суспензії або форми з повільним вивільненням.

Звичайно, також розглядаються парентеральні рецептури, такі як ін'єкційні розчини. Крім того, супозиторії, наприклад, також згадуються як рецептури. Відповідні таблетки можна одержати, наприклад, шляхом змішування активної речовини з відомими ад'ювантами, наприклад, інертними розріджувачами, такими як декстроза, цукор, сорбіт, маніт, полівінілпіролідон, дезінтеграторами, такими як кукурудзяний крохмаль або алкінова кислота, зв'язувальними агентами, такими як крохмалі або желатини, змащувальними агентами, такими як стеарат магнію або тальк і/або агентами для сприяння повільного вивільнення, такі як карбоксиполіметилен, карбоксиметилцелюлоза, ацетат фталат целюлози або полівінілацетат. Таблетки також можуть містити декілька шарів.

Драже також можна одержати відповідно, для форм рецептур з контрольованим або затриманим вивільненням, шляхом нанесення покриття на ядра одержані аналогічно таблеткам, використовуючи агенти, що звичайно використовуються при нанесенні покриття на драже, наприклад, полівінілпіролідон або шелак, гуміарабік, тальк, діоксид титану або цукор. Оболонка драже також може складатись з декількох шарів, де можуть бути використані ад'юванти згадані вище у випадку таблеток.

Розчини або суспензії, що містять активну речовину, що використовується згідно з винаходом, можуть додатково містити агенти, що покращують смак, такі як сахарин, цикламат або цукор, також як, наприклад, підсилювачі смаку, такі як ваніль або екстракт апельсину. Вони також можуть містити суспензійні ад'юванти, такі як натрій карбоксиметилцелюлоза або консерванти, такі як п-гідроксибензоат. Можна одержати капсули, що містять активні речовини, наприклад, шляхом змішування шляхом змішування активної речовини з інертним розбавником, таким як лактоза або сорбіт і інкапсулювання цієї суміші в желатинові капсули. Можна одержати придатні супозиторії, наприклад, шляхом змішування з придатними розбавниками, такими як нейтральні жири або поліетиленгліколь або їх похідні.

Одержання фармацевтичних рецептур згідно з винаходом відомо само по собі і описується в книгах відомих фахівців в цій галузі, наприклад, Hager's Handbuch [Довідник] (5-е вид.) 2, 622-1045; List et al., Arzneiformenlehre [Інструкції з лікарських форм], Stuttgart: Wiss. Verlagsges. 1985; Sucker et al., Pharmazeutische Technologie [Фармацевтична технологія], Stuttgart: Thieme 1991; Ullmann's Enzyklopadie [Енциклопедія] (5-е вид.) A 19, 241-271; Voigt, Pharmazeutische Technologie [Фармацевтична технологія], Berlin: Ullstein Mosby 1995.

Як відомо з WO-A 2004/056724, L-2-Аміно-2,3,3-тридейтеро-3-(3,4-дигідроксифеніл)пропіонова кислота є селективно дейтерованим похідним L-ДОПА з кращими фармакокінетичними і фармакодинамічними властивостями, порівняно з L-ДОПА. Введення L-2-Аміно-2,3,3-тридейтеро-3-(3,4-дигідроксифеніл)пропіонової кислоти самцям щурів Вістар збільшує допамін в стріатумі значно сильніше ніж недейтерований L-ДОПА.

Неочікувано було знайдено, що L-2-Аміно-2,3-дідейтеро-3-(3,4-дигідроксифеніл)-пропіонова кислота збільшує допамін в стріатумі значно сильніше ніж L-2-Аміно-2,3,3-тридейтеро-3-(3,4-дигідроксифеніл)пропіонова кислота, хоча сполука має менше дейтеріїв в бета-положенні бічного ланцюгу в цій молекулі (Приклад 15 і Таблиця).

Крім того, тоді як L-2-Аміно-2,3,3-тридейтеро-3-(3,4-дигідроксифеніл)пропіонова кислота зменшує випуск стріатумом норепінефрину порівняно з L-ДОПА, L-2-Аміно-2,3-дідейтеро-3-(3,4-дигідроксифеніл)пропіонова кислота не блокує утворення норепінефрину.

Крім того, L-2-Аміно-2,3-дідейтеро-3-(3,4-дигідроксифеніл)пропіонова кислота має дві переваги, вона забезпечує більше допаміну і достатньо норепінефрину, який, як було показано, відіграє важливу роль в компенсуванні втрати допамінергічної функції (Archer and Fredriksson, 2006, Neural Transm., 113(9): 1119-29; Cathala et al. 2002, Neuroscience, 115(4): 1059-65; Tong et al. 2006, Arch Neurol, 63(12): 1724-8).

Було показано, що високорозчинний метиловий естер L-ДОПА функціонує як пролікарська форма L-ДОПА. В тваринних експериментах, метиловий естер L-ДОПА, при введенні орально або інтраперітонеально, був молярно еквівалентним стосовно L-ДОПА. Однак, терапевтична еквівалентність не зберігалась при безперервному внутрішньовенному вливанні пацієнтові з хворобою Паркінсона, що проявлялось у жорсткому двопозиційному феномені. Оптимальна норма вливання метилового естеру L-ДОПА становила 2,7 стосовно L-ДОПА (Stocchi et al. 1992,

Movement Disorders, 7: 249-256). Неочікувано, метиловий естер L-2-Аміно-2,3-дідейтеро-3-(3,4-дигідроксифеніл)пропіонової кислоти є терапевтично еквівалентним L-2-Аміно-2,3-дідейтеро-3-(3,4-дигідроксифеніл)пропіонової кислоти при безперервному внутрішньовенному впливанні.

Наступні приклади приведені для пояснення представленого винаходу в більших деталях, але це не повинно розглядатись як обмеження рамок винаходу.

Приклад 1

D,L-2-Аміно-2-дейтеро-3-(3,4-дигідроксифеніл)пропіонова кислота

2,5 г Леводопа розчиняють в 60 мл $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{D}$ під аргоном і потім вводять у взаємодію з 0,25 мл бензальдегіду при кип'ятінні із зворотнім холодильником. Після видалення оцтової кислоти і бензальдегіду перегонкою у вакуумі, додають 2 мл метанолу. Продукт повільно осаджують 10 мл етилацетат/толуол (1:1). Після висушування у вакуумі, виділяють 2,2 г D,L-2-Аміно-2-дейтеро-3-(3,4-дигідроксифеніл)пропіонової кислоти. Вихід: 87,6%

Приклад 2

D,L-2-Аміно-2-дейтеро-3-(3,4-дигідроксифеніл)метил пропіонат

2,0 г D,L-2-Аміно-2-дейтеро-3-(3,4-дигідроксифеніл)пропіонової кислоти розчиняють в 30 мл метанолу і охолоджують до -10°C і по краплям додають 1 мл тіонілхлориду. Реакцію потім нагрівають при 40°C протягом 15 годин. Леткі речовини в реакції видаляють у вакуумі і додають 10 мл води і 15 мл розчину 0,8 г гідрокарбонату натрію, 1 г сульфату натрію і 1 мг аскорбінової кислоти. pH розчину доводять до значення 7 додаючи розведений розчин гідроксиду натрію. Продукт переносять у органічну фазу екстрагуючи кисневільним етилацетатом, який містить 0,01% 2,6-ди-трет-бутил-4-метоксифенолу. Органічну фазу сушать і потім розчинник відганяють. До залишку додають 50 мл кисневільного діетилового етеру і матеріал залишають стояти протягом ночі, осаджується D,L-2-аміно-2-дейтеро-3-(3,4-дигідроксифеніл)метил пропіонат. Після перекристалізації з суміш кисневільного метанол/діетиловий етер, яка містить 2,6-ди-трет-бутил-4-метоксифенол, виділяють 1,8 г продукту. Вихід: 84,9%

Приклад 3

L-2-Аміно-2-дейтеро-3-(3,4-дигідроксифеніл)пропіонова кислота

1,15 г D,L-2-Аміно-2-дейтеро-3-(3,4-дигідроксифеніл)метил пропіонату розчиняють в 30 мл 0,2-молярного розчину бікарбонату натрію (pH 8,2). Додають 200 мкл алкалази і pH розчину підтримують на цьому значенні використовуючи буфер карбонат-бікарбонат. Звичайно реакцію контролюють ВЕРХ і реакцію зупиняють додаючи хлорводневу кислоту, коли концентрація естеру пропіонату знижується наполовину. Дейтеровану амінокислоту, що містить розчин, відокремлюють від дейтерованого метилового естеру хроматографічно використовуючи систему розчинників ацетонітрилу/0,1% водна трифтороцтова кислота (15:85) і виділяють 0,51 г L-2-аміно-2-дейтеро-3-(3,4-дигідроксифеніл)пропіонової кислоти.

Вихід: 95% (виходячи з частину L-енантіомеру)

Температура плавлення: $287-290^\circ\text{C}$

$\text{C}_9\text{H}_{10}\text{NO}_4\text{D}$:

розр. C 54,54%; H 5,09%; N 7,07%; O 32,29%; D 1,02%

знайдено C 54,45%; H+D 6,08; N 7,02

^1H -ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО): 6,58 (д, 1H); 6,54 (с, 1H); 6,47 (д, 1H); 3,07 (д, 1H); 2,90 (д, 1H)

Приклад 4

L-2-Аміно-2-дейтеро-3-(3,4-дигідроксифеніл)метил пропіонат

2,0 г L-2-Аміно-2-дейтеро-3-(3,4-дигідроксифеніл)пропіонової кислоти розчиняють в 30 мл метанолу і охолоджують до -10°C і по краплям додають 1 мл тіонілхлориду. Реакцію потім нагрівають при 40°C протягом 15 годин. Леткі речовини в реакції видаляють у вакуумі і додають 10 мл води і 15 мл розчину 0,8 г гідрокарбонату натрію, 1 г сульфату натрію і 1 мг аскорбінової кислоти. pH розчину доводять до значення 7 додаючи розведений розчин гідроксиду натрію. Продукт переносять у органічну фазу шляхом екстрагування кисневільним етилацетатом, який містить 0,01% 2,6-ди-трет-бутил-4-метоксифенолу. Органічну фазу сушать і потім розчинник відганяють. До залишку додають 50 мл кисневільного діетилового етеру і матеріал залишають стояти протягом ночі, осаджується L-2-аміно-2-дейтеро-3-(3,4-дигідроксифеніл)метил пропіонат. Після перекристалізації з суміші кисневільного метанолу/діетилового етеру, який поєднаний з 2,6-ди-трет-бутил-4-метоксифенолом, виділяють 1,9 г продукту.

Вихід: 89,6% $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{NO}_4\text{D}$:

розр. C 56,60%; H 5,70%; N 6,60%; O 30,16%; D 0,95%;

знайдено C 56,65%; H+D 6,63%; N 6,54%

^1H -ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО): 6,58 (д, 1H); 6,54 (с, 1H); 6,47 (д, 1H); 3,81 (с, 3H); 3,07 (д, 1H); 2,90 (д, 1H)

Приклад 5

L-2-Аміно-2-дейтеро-3-(3,4-дигідроксифеніл)етил пропіонат

2,0 г L-2-Аміно-2-дейтеро-3-(3,4-дигідроксифеніл)пропіонової кислоти розчиняють в 30 мл етанолу і охолоджують до -10°C і по краплям додають 1 мл тіонілхлориду. Реакції потім нагрівають при 40°C протягом 15 годин. Леткі речовини в реакції видаляють у вакуумі і додають 10 мл води і 15 мл розчину 0,8 г гідрокарбонату натрію, 1 г сульфату натрію і 1 мг аскорбінової кислоти. рН розчину доводять до значення 7 додаючи розведений розчин гідроксид натрію. Продукт переносять у органічну фазу шляхом екстрагування кисневільним етилацетатом, який містить 0,01% 2,6-ди-трет-бутил-4-метоксифенол. Органічну фазу сушать і потім розчинник відганяють. До залишку додають 50 мл кисневільного діетилового етеру і матеріал залишають стояти протягом ночі, осаджується L-2-аміно-2-дейтеро-3-(3,4-дигідроксифеніл)етил пропіонат. Після перекристалізації з суміші кисневільного метанолу/діетилового етеру, який поєднаний з 2,6-ди-трет-бутил-4-метоксифенолом, виділяють 2 г продукту.

Вихід: 88,5% $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{NO}_4\text{D}$:

розр. С 58,40%; Н 6,24%; N 6,19%; О 28,29%; D 0,89%;

знайдено С 58,32%; Н+D 7,03%; N 6,12%

^1H -ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО): 6,58 (д, 1H); 6,54 (с, 1H); 6,47 (д, 1H); 4,15 (к, 2H); 3,07 (д, 1H); 2,90 (д, 1H); 1,21 (т, 3H)

Приклад 6

L-2-Аміно-2,3(S)-дідейтеро-3-(3,4-дигідроксифеніл)пропіонова кислота

2,5 г N-ацетил-3-метокси-4-ацетоксицинамової кислоти розчиняють в 30 мл метанолу, що містить 0,027 г гідроксиду натрію і поміщають у автоклав. Кисень замінюють азотом і потім реактор наповнюють дейтерієм (газ). В той же самий час одержують 0,5 г каталізатору Монсанто в 2,5 мл толуолу шляхом обробки дейтерієм (газ). Після додавання каталізатору до автоклаву, починають "гідрування" при 60°C і 4-5 бар. Через 4 години, надлишок дейтерію видаляють і розчинник відганяють. Виділяють натрієву сіль дейтрованого продукту і перекристалізують.

Вихід: 2,4 г (94%)

0,9 г натрієвої солі розчиняють в 2,5 мл бромводневої кислоти (23%) і нагрівають із зворотнім холодильником приблизно при $105-110^{\circ}\text{C}$. Після цього, реакційну суміш охолоджують до $25-30^{\circ}\text{C}$ і рН доводять до 3 додаючи концентрований розчин гідроксиду натрію для початку осадження L-2-Аміно-2,3(S)-дідейтеро-3-(3,4-дигідроксифеніл)пропіонової кислоти. Осад промивають холодною водою і перекристалізують в гарячій воді в інертному середовищі. Після перекристалізації, виділяють 0,51 г продукту. Вихід: 85,1%

Температура плавлення: $286-299^{\circ}\text{C}$

$\text{C}_9\text{H}_9\text{NO}_4\text{D}_2$:

розр. С 54,27%; Н 4,55%; N 7,03%; О 32,13%; D 2,02%

знайдено С 54,15%; Н+D 6,50%; N 7,08%

^1H -ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО): 6,59 (д, 1H); 6,54 (с, 1H); 6,48 (д, 1H); 2,74 (м, 1H)

Приклад 7

L-2-Аміно-2,3(S)-дідейтеро-3-(3,4-дигідроксифеніл)метил пропіонат

Сполуку одержують згідно з описом для моно-дейтерованої сполуки (див. приклад 4).

Вихід: 91%

$\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{D}_2\text{NO}_4$:

розр. С 56,33%; Н 5,20%; N 6,57%; О 30,01%; D 1,89%;

знайдено С 56,22%; Н+D 7,01; N 6,45

^1H -ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО): 6,59 (д, 1H); 6,54 (с, 1H); 6,48 (д, 1H); 2,72 (м, 1H); 3,81 (с, 3H)

Приклад 8

L-2-Аміно-2,3(S)-дідейтеро-3-(3,4-дигідроксифеніл)етил пропіонат

Сполуку одержують згідно з описом для моно-дейтерованої сполуки (див. приклад 5).

Вихід: 93%

$\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{D}_2\text{NO}_4$:

розр. С 58,14%; Н 5,77%; N 6,16%; О 28,16%; D 1,77%;

знайдено С 58,10%; Н+D 7,48%; N 6,10%;

^1H -ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО): 6,59 (д, 1H); 6,54 (с, 1H); 6,48 (д, 1H); 2,72 (м, 1H); 4,17 (к, 2H);

1,22 (т, 3H)

Приклад 9

L-2-Аміно-2-дейтеро-3-(2,3,6-тридейтеро-4,5-дигідроксифеніл)пропіонова кислота

0,2 г L-2-Аміно-2-дейтеро-3-(3,4-дигідроксифеніл)пропіонової кислоти поміщають у автоклав і додають 10 мл D_2O . Автоклав вакуумують і нагрівають при 190°C протягом 24 годин.

Розчинник видаляють і додають етиловий естер оцтової кислоти. Розчинник відганяють і залишок промивали холодним ацетон. Після цього, виділяють 0,17 г продукту.

Вихід: 84%

$C_9H_7NO_4D_4$:

5 розр. С 53,72%; Н 3,51%; N 6,96%; О 31,81%; D 4,00%;

знайдено С 53,65%; Н+D 7,45%/ N 6,90%;

1H -ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО): 3,06 (д, 1H); 2,88 (д, 1H)

Приклад 10

L-2-Аміно-2-дейтеро-3-(2,3,6-тридейтеро-4,5-дигідроксифеніл)метил пропіонат

10 Сполуку одержують згідно з описом для моно-дейтерованої сполуки (див. приклад 4).

Вихід: 89%

$C_{10}H_9NO_4D_4$:

розр. С 55,80%; Н 4,21%; N 6,51%; О 29,73%; D 3,74%;

знайдено С 55,71%; Н+D 7,89%; N 6,53%;

15 1H -ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО): 3,81 (с, 3H); 3,08 (д, 1H); 2,88 (д, 1H)

Приклад 11

L-2-Аміно-2-дейтеро-3-(2,3,6-тридейтеро-4,5-дигідрокси-феніл)етил пропіонат

Сполуку одержують згідно з описом для моно-дейтерованої сполуки (див. приклад 5).

Вихід: 92%

20 $C_{11}H_{11}NO_4D_4$:

розр. С 57,63%; Н 4,84%; N 6,11%; О 27,91%; D 3,51%;

знайдено С 57,57%; Н+D 8,31%; N 6,15%;

1H -ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО): 4,17 (к, 2H); 3,06 (д, 1H); 2,88 (д, 1H); 1,21 (т, 3H)

Приклад 12

25 L-2-Аміно-2,3-дідейтеро-3-(2,3,6-тридейтеро-4,5-дигідроксифеніл)пропіонова кислота

0,2 г L-2-Аміно-2-дейтеро-3-(3,4-дигідроксифеніл)пропіонової кислоти поміщають в автоклав і додають 10 мл D_2O . Автоклав вакуумують і нагрівають при 190°C протягом 24 годин.

Розчинник видаляють і додають етиловий естер оцтової кислоти. Розчинник відганяють і залишок промивали холодним ацетон. Після цього, виділяють 0,16 г продукту.

30 Вихід: 79,2%

$C_9H_6NO_4D_5$:

розр. С 53,46%; Н 2,99%; N 6,93%; О 31,65%; D 4,98%;

знайдено С 53,49%; Н+D 7,92%; N 6,88%;

1H -ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО): 2,76 (м, 1H)

35 Приклад 13

L-2-Аміно-2,3-дідейтеро-3-(2,3,6-тридейтеро-4,5-дигідроксифеніл)метил пропіонат

Сполуку одержують згідно з описом для моно-дейтерованої сполуки (див. приклад 4).

Вихід: 90%

$C_{10}H_8D_5NO_4$:

40 розр. С 55,54%; Н 3,73%; N 6,48%; О 29,59%; D 4,66%;

знайдено С 55,50%; Н+D 8,31; N 6,45%

1H -ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО): 3,80 (с, 3H); 2,74 (м, 1H)

Приклад 14

L-2-Аміно-2,3-дідейтеро-3-(2,3,6-тридейтеро-4,5-дигідроксифеніл)етил пропіонат

45 Сполуку одержують згідно з описом для моно-дейтерованої сполуки (див. приклад 5).

Вихід: 93%

$C_{11}H_{10}D_5NO_4$:

розр. С 57,38%; Н 4,38%; N 6,08%; О 27,79%; D 4,37%;

знайдено С 57,34%; Н+D 8,71%; N 6,04%;

50 1H -ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО): 4,15 (к, 2H); 2,75 (м, 1H); 1,21 (т, 3H)

Приклад 15

Вимірювання за допомогою діалізу вивільнення стріатального допаміну

Вивільнення стріатального допаміну вимірювали на самцях щурів Вістар після інтраперітонеального введення 50 мг/кг L-2-Аміно-3-(3,4-дигідроксифеніл)пропіонової кислоти (L-ДОПА), L-2-Аміно-2,3,3-тридейтеро-3-(3,4-дигідроксифеніл)пропіонової кислоти (WO-A 2004/056724, Приклад 6) і L-2-Аміно-2,3-дідейтеро-3-(3,4-дигідроксифеніл)пропіонової кислоти (Приклад 6), відповідно. Самців щурів Вістар (BK Universal, Sollentuna, Sweden) вагою приблизно 300 г на момент експерименту анестезіювали коктейлем, що містить цитрат фентанілу (0,39 мг/кг) і флуанізон (12,5 мг/кг, Нурпорм®, Janssen-Cilag) і мідазолам (6,25 мг/кг, Dormicum®, Roche) розведений дистильованою водою (1:1:2; 5 мл/кш і.п.) і тривали в

стереотаксичній рамці. Діалізні зонди імплантували в дорсолатеральний стріатум (AP: +0,6; ML + 3,0 DV -6,2 відносно брегми і дуральної поверхні згідно з атласом Paxinos and Watson (1998)). Діаліз проводять через напівпроникну мембрану (Filtral AN69, Hospal Industrie, France) з довжиною активної поверхні 3,5 мм. Діалізні експерименти проводять приблизно через 48 г
 5 після операції у щурів, що вільно рухаються. Щураїза 30 хв до початку експерименту одержують 10 мг/кг карбідона, (і.п.). Діалізний зонд промивають фізіологічним перфузійним розчином (Apoteksbolaget, Sweden) при швидкості 2,5 мл/хв використовуючи мікроінфузійний насос (Harvard Apparatus, Hollis-ton, MA). Діалізат збирають з 15 хв інтервалами і автоматичну ін'єктують в систему високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ). Он-лайн визначення
 10 допаміну в діалізаті супроводжується електрохімічним детектуванням (ESA, Chelmsford, MA). Розташування мікродіалізних зондів контролювали в шматочках зафіксованих формаліном мічених нейтральним червоним. Фоноуточнені концентрації (фмоль/хв) переносили на графік залежності від часу.

Порівняння AUC_{0-t} (площа під кривою) значень показало, що вміст допаміну в стріатумі після введення 50 мг/кг L-2-Аміно-2,3,3-тридейтеро-3-(3,4-дигідроксифеніл)пропіонової кислоти збільшувався приблизно вдвічі порівняно з L-2-аміно-3-(3,4-дигідроксифеніл)пропіоновою
 15 кислотою (L-ДОПА), як показано в Таблиці. Вивільнення допаміну стріатумом після введення 50 мг/кг L-2-Аміно-2,3-дідейтеро-3-(3,4-дигідроксифеніл)пропіонової кислоти (Приклад 6) було навіть втричі більше ніж після введення L-ДОПА.

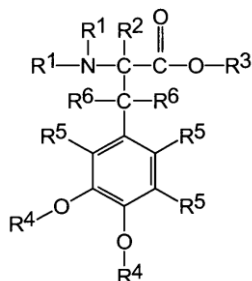
Таблиця

Фоноуточнене вивільнення допаміну з стріатуму

Сполука	AUC_{0-t} [фмоль/хв]
L-2-Аміно-3-(3,4-дигідроксифеніл)пропіонова кислота	228
L-2-Аміно-2,3,3-тридейтеро-3-(3,4-дигідроксифеніл)пропіонова кислота	533
L-2-Аміно-2,3-дідейтеро-3-(3,4-дигідроксифеніл)пропіонова кислота	685

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Дейтеровані похідні катехоламіну загальної формули I



Формула I

де

R^1 є H або D, або група, що легко гідролітично або ферментно відщеплюється за фізіологічних умов,

R^2 означає H або D,

R^3 є H, D, C_1 - C_6 -алкіл або C_5 - C_6 -циклоалкіл, дейтерований C_1 - C_6 -алкіл або C_5 - C_6 -циклоалкіл, або група, що легко гідролітично або ферментно відщеплюється за фізіологічних умов,

R^4 означає H або D, або групу, що легко гідролітично або ферментно відщеплюється за фізіологічних умов,

R^5 є H або D, і

R^6 є H або D, за умови, що обидва залишки R^6 не є одночасно D,

або їх фізіологічно прийнятні солі і їх стереоізомери, енантіомери або діастереомери в оптично чистій формі.

2. Дейтеровані похідні катехоламіну за пунктом 1, де R^1 є H або D,

R^2 означає H або D,

R^3 є H, D, C_1 - C_6 -алкіл або C_5 - C_6 -циклоалкіл, дейтерований C_1 - C_6 -алкіл або дейтерований C_5 - C_6 -циклоалкіл,

R^4 означає H або D,

- $R^5 \in D, i$
 $R^6 \in H$ або D , за умови, що обидва залишки R^6 не є одночасно D .
 3. Дейтеровані похідні катехоламіну за пунктом 1, де $R^1 \in H$ або D ,
 R^2 означає D ,
 5 $R^3 \in D$, C_1 - C_6 -алкіл або C_5 - C_6 -циклоалкіл, дейтерований C_1 - C_6 -алкіл або дейтерований C_5 - C_6 -циклоалкіл,
 R^4 означає H або D ,
 $R^5 \in D, i$
 $R^6 \in H$ або D , за умови, що обидва залишки R^6 не є одночасно D .
 10 4. Дейтеровані похідні катехоламіну за пунктом 1, де
 $R^1 \in H$ або D ,
 R^2 означає D ,
 $R^3 \in H, D$, C_1 - C_6 -алкіл або C_5 - C_6 -циклоалкіл, дейтерований C_1 - C_6 -алкіл або дейтерований
 C_5 - C_6 -циклоалкіл,
 15 R^4 означає H або D ,
 $R^5 \in D, i$
 $R^6 \in H$ або D , за умови, що обидва залишки R^6 не є одночасно D .
 5. Дейтеровані похідні катехоламіну за пунктом 1, де $R^1 \in H$ або D ,
 R^2 означає D ,
 20 $R^3 \in C_1$ - C_6 -алкіл або C_5 - C_6 -циклоалкіл,
 R^4 означає H або D ,
 $R^5 \in D, i$
 $R^6 \in H$ або D , за умови, що обидва залишки R^6 не є одночасно D .
 6. Дейтеровані похідні катехоламіну за пунктом 1, де $R^1 \in H$ або D ,
 25 R^2 означає D ,
 $R^3 \in$ метил,
 R^4 означає H або D ,
 $R^5 \in D, i$
 $R^6 \in H$ або D , за умови, що обидва залишки R^6 не є одночасно D .
 30 7. Дейтеровані похідні катехоламіну за пунктом 1, де $R^1 \in H$ або D ,
 R^2 означає D ,
 $R^3 \in$ етил,
 R^4 означає H або D ,
 $R^5 \in D, i$
 35 $R^6 \in H$ або D , за умови, що обидва залишки R^6 не є одночасно D .
 8. Дейтеровані похідні катехоламіну за пунктом 1, де $R^1 \in H$ або D ,
 R^2 означає D ,
 $R^3 \in$ пердейтероетил,
 R^4 означає H або D ,
 40 $R^5 \in D, i$
 $R^6 \in H$ або D , за умови, що обидва залишки R^6 не є одночасно D .
 9. Дейтеровані похідні катехоламіну за пунктом 1, де $R^1 \in H$ або D ,
 R^2 означає H або D ,
 $R^3 \in$ пердейтероетил,
 45 R^4 означає H або D ,
 $R^5 \in D, i$
 $R^6 \in H$ або D , за умови, що обидва залишки R^6 не є одночасно D .
 10. Дейтеровані похідні катехоламіну за пунктом 1, де $R^1 \in H$ або D ,
 R^2 означає H або D ,
 50 $R^3 \in$ пердейтероетил,
 R^4 означає D ,
 $R^5 \in H$ або D, i
 $R^6 \in H$ або D , за умови, що обидва залишки R^6 не є одночасно D .
 11. Дейтероване похідне катехоламіну за пунктом 1, вибране з групи:
 55 2-аміно-2-дейтеро-3-(3,4-дигідроксифеніл)пропіонова кислота,
 2-аміно-2-дейтеро-3-(3,4-дигідроксифеніл)пропіонової кислоти метиловий естер,
 2-аміно-2-дейтеро-3-(3,4-дигідроксифеніл)пропіонової кислоти етиловий естер,
 D-2-аміно-2-дейтеро-3-(3,4-дигідроксифеніл)пропіонова кислота,
 D-2-аміно-2-дейтеро-3-(3,4-дигідроксифеніл)пропіонової кислоти метиловий естер,
 60 D-2-аміно-2-дейтеро-3-(3,4-дигідроксифеніл)пропіонової кислоти етиловий естер,

- [illegible]

S/S-2-аміно-2,3-дидейтеро-3-(2,3,6-тридейтеро-4,5-дигідроксифеніл)пропіонової кислоти метиловий естер і

S/S-2-аміно-2,3-дидейтеро-3-(2,3,6-тридейтеро-4,5-дигідроксифеніл)пропіонової кислоти етиловий естер.

5 12. Застосування дейтерованих похідних катехоламіну за будь-яким з пунктів 1-11, або їх фізіологічно прийнятних солей, для лікування допаміндефіцитних захворювань або захворювань, які базуються на порушенні транспорту тирозину або порушенні тирозиндекарбоксилази, таких як хвороба Паркінсона, синдром неспокійних ніг, дистонія, для інгібування секреції пролактину, для стимуляції вивільнення гормону росту, для лікування

10 неврологічних симптомів хронічної інтоксикації марганцем, аміотрофічний латеральний склероз і множинна системна атрофія.
13. Застосування дейтерованих похідних катехоламіну за будь-яким з пунктів 1-11, або їх фізіологічно прийнятних солей, в комбінації з інгібітором ферменту або декількома інгібіторами ферменту, для лікування допаміндефіцитних захворювань або захворювань, які базуються на порушенні транспорту тирозину або порушенні тирозиндекарбоксилази, таких як хвороба

15 Паркінсона, синдром неспокійних ніг, дистонія, для інгібування секреції пролактину, для стимуляції вивільнення гормону росту, для лікування неврологічних симптомів хронічної інтоксикації марганцем, аміотрофічний латеральний склероз і множинна системна атрофія.
14. Застосування дейтерованих похідних катехоламіну за пунктом 13, або їх фізіологічно

20 прийнятних солей, яке **відрізняється** тим, що інгібітором ферменту або інгібіторами ферментів є інгібітори декарбоксилази і/або інгібітори катехол-О-метилтрансферази, і/або інгібітори моноаміноксидази, і/або інгібітори β-гідроксилази.
15. Застосування дейтерованих похідних катехоламіну за пунктом 14, або їх фізіологічно

25 прийнятних солей, яке **відрізняється** тим, що інгібітор декарбоксилази вибирають з групи, яка містить:

D,L-серин 2-(2,3,4-тригідроксибензил)гідразид (бенсеразид),
(-)-L-α-гідразино-3,4-дигідрокси-α-метилгідроцинамову кислоту (карбідоба),

L-серин 2-(2,3,4-тригідроксибензил)гідразид,

гліцин 2-(2,3,4-тригідроксибензил)гідразид і

30 L-тирозин 2-(2,3,4-тригідроксибензил)гідразид
або їх фізіологічно прийнятні солі.

16. Застосування дейтерованих похідних катехоламіну за пунктом 14, або їх фізіологічно прийнятних солей, яке **відрізняється** тим, що інгібітор катехол-О-метилтрансферази вибирають з ентакапону і каберголіну, або їх фізіологічно прийнятних солей.

35 17. Застосування дейтерованих похідних катехоламіну за пунктом 14, або їх фізіологічно прийнятних солей, яке **відрізняється** тим, що інгібітор моноаміноксидази вибирають з групи, що містить селегілін, моклобемід і транілципромін, або їх фізіологічно прийнятні солі.

18. Застосування дейтерованих похідних катехоламіну за пунктом 14, або їх фізіологічно прийнятних солей, яке **відрізняється** тим, що інгібітор β-гідроксилази вибирають з 5-

40 бутилпіколілату кальцію і 5-пентилпіколілату кальцію, або їх фізіологічно прийнятних солей.
19. Застосування дейтерованих похідних катехоламіну за будь-яким з пунктів 1-11, або їх фізіологічно прийнятних солей, для одержання фармацевтичних препаратів для лікування хвороби Паркінсона, синдрому неспокійних ніг, аміотрофічного латерального склерозу і множинної системної атрофії.

45 20. Фармацевтична композиція, яка містить дейтеровані катехоламіни за будь-яким з пунктів 1-11, або їх фізіологічно прийнятні солі, для лікування хвороби Паркінсона, синдрому неспокійних ніг, дистонії, для інгібування секреції пролактину, для стимуляції вивільнення гормону росту, для лікування неврологічних симптомів хронічної інтоксикації марганцем, аміотрофічного латерального склерозу і множинної системної атрофії, на додаток до фармацевтично

50 прийнятних ад'ювантів і добавок.
21. Фармацевтична композиція, яка містить дейтеровані катехоламіни за будь-яким з пунктів 1-11, або їх фізіологічно прийнятні солі, для лікування хвороби Паркінсона, синдрому неспокійних ніг, дистонії, для інгібування секреції пролактину, для стимуляції вивільнення гормону росту, для лікування неврологічних симптомів хронічної інтоксикації марганцем, аміотрофічного латерального склерозу і множинної системної атрофії, також один або більше інгібіторів

55 ферменту, на додаток до фармацевтично прийнятних ад'ювантів і добавок.
22. Фармацевтична композиція за пунктом 21, яка **відрізняється** тим, що інгібітором ферменту або інгібіторами ферментів є інгібітори декарбоксилази і/або інгібітори катехол-О-метилтрансферази, і/або інгібітори моноаміноксидази, і/або інгібітори β-гідроксилази.

23. Фармацевтична композиція за пунктом 21, яка **відрізняється** тим, що інгібітор декарбоксилази вибирають з групи, яка містить:
D,L-серин 2-(2,3,4-тригідроксибензил)гідразид (бенсеразид),
(-)-L- α -гідразино-3,4-дигідрокси- α -метилгідроцинамову кислоту (карбідопа),
5 L-серин 2-(2,3,4-тригідроксибензил)гідразид,
гліцин 2-(2,3,4-тригідроксибензил)гідразид і
L-тирозин 2-(2,3,4-тригідроксибензил)гідразид
або їх фізіологічно прийнятні солі.
24. Фармацевтична композиція за пунктом 21, яка **відрізняється** тим, що інгібітор катехол-О-метилтрансферази вибирають з ентакапону і каберголіну, або їх фізіологічно прийнятних солей.
25. Фармацевтична композиція за пунктом 21, яка **відрізняється** тим, що інгібітор моноаміноксидази вибирають з групи, що містить селегілін, моклобемід і транілципромін, або їх фізіологічно прийнятні солі.
26. Фармацевтична композиція за пунктом 21, яка **відрізняється** тим, що інгібітор β -гідроксилази вибирають з 5-бутилпіколінату кальцію і 5-пентилпіколінату кальцію, або їх фізіологічно прийнятних солей.
27. Застосування дейтерованих похідних катехоламіну за будь-яким з пунктів 1-11, або їх фізіологічно прийнятних солей, для профілактики психозів, особливо шизофренії, або для лікування гострих психозів, особливо у випадку негативної симптоматології і, також особливо,
20 шизофренії.
28. Застосування дейтерованих похідних катехоламіну за будь-яким з пунктів 1-11, або їх фізіологічно прийнятних солей, в комбінації з одним або більше інгібіторами ферменту, для профілактики психозів, також як для лікування гострих психозів, особливо у випадку негативної симптоматології.
29. Застосування дейтерованих похідних катехоламіну за пунктом 28, або їх фізіологічно прийнятних солей, яке **відрізняється** тим, що інгібітором ферменту або інгібіторами ферментів є інгібітори декарбоксилази і/або інгібітори катехол-О-метилтрансферази, і/або інгібітори моноаміноксидази, і/або інгібітори β -гідроксилази.
30. Застосування дейтерованих похідних катехоламіну за пунктом 29, або їх фізіологічно прийнятних солей, яке **відрізняється** тим, що інгібітор декарбоксилази вибирають з групи, яка містить:
D,L-серин 2-(2,3,4-тригідроксибензил)гідразид (бенсеразид),
(-)-L- α -гідразино-3,4-дигідрокси- α -метилгідроцинамову кислоту (карбідопа),
L-серин 2-(2,3,4-тригідроксибензил)гідразид,
35 гліцин 2 (2,3,4-тригідроксибензил)гідразид і
L-тирозин 2-(2,3,4-тригідроксибензил)гідразид
або їх фізіологічно прийнятні солі.
31. Застосування дейтерованих похідних катехоламіну за пунктом 29, або їх фізіологічно прийнятних солей, яке **відрізняється** тим, що інгібітор катехол-О-метилтрансферази вибирають з ентакапону і каберголіну, або їх фізіологічно прийнятних солей.
32. Застосування дейтерованих похідних катехоламіну за пунктом 29, або їх фізіологічно прийнятних солей, яке **відрізняється** тим, що інгібітор моноаміноксидази вибирають з групи, яка містить селегілін, моклобемід і транілципромін, або їх фізіологічно прийнятні солі.
33. Застосування дейтерованих похідних катехоламіну за пунктом 29, або їх фізіологічно прийнятних солей, яке **відрізняється** тим, що інгібітор β -гідроксилази вибирають з 5-бутилпіколінату кальцію і 5-пентилпіколінату кальцію, або їх фізіологічно прийнятних солей.
34. Застосування дейтерованих похідних катехоламіну за будь-яким з пунктів 1-11, або їх фізіологічно прийнятних солей, для одержання фармацевтичних препаратів для профілактики психозів або для лікування гострих психозів, особливо у випадку негативної симптоматології.
35. Фармацевтична композиція, яка містить дейтеровані катехоламіни за одним з пунктів 1-11, або їх фізіологічно прийнятні солі, для профілактики психозів або для лікування гострих психозів, особливо у випадку негативної симптоматології, на додаток до фармацевтично прийнятних ад'ювантів і добавок.
36. Фармацевтична композиція, яка містить дейтеровані похідні катехоламіну за будь-яким з пунктів 1-11, або їх фізіологічно прийнятні солі, для профілактики психозів і для лікування гострих психозів, особливо у випадку негативної симптоматології, також один або більше інгібіторів ферменту, на додаток до фармацевтично прийнятних ад'ювантів і добавок.
37. Фармацевтична композиція за пунктом 36, яка **відрізняється** тим, що інгібітором ферменту або інгібіторами ферментів є інгібітори декарбоксилази і/або інгібітори катехол-О-метилтрансферази, і/або інгібітори моноаміноксидази, і/або інгібітори β -гідроксилази.

38. Фармацевтична композиція за пунктом 37, яка **відрізняється** тим, що інгібітор декарбоксилази вибирають з групи, яка містить:
D,L-серин 2-(2,3,4-тригідроксибензил)гідразид (бенсеразид),
(-)-L- α -гідразино-3,4-дигідрокси- α -метилгідроцинамову кислоту (карбідоба),
5 L-серин 2-(2,3,4-тригідроксибензил)гідразид,
гліцин 2 (2,3,4-тригідроксибензил)гідразид і
L-тирозин 2 (2,3,4-тригідроксибензил)гідразид
або їх фізіологічно прийнятні солі.
39. Фармацевтична композиція за пунктом 37, яка **відрізняється** тим, що інгібітор катехол-О-метилтрансферази вибирають з ентакапону і каберголіну, або їх фізіологічно прийнятних солей.
10 40. Фармацевтична композиція за пунктом 37, яка **відрізняється** тим, що інгібітор моноаміноксидази вибирають з групи, що містить селегілін, моклобемід і транілципромін, або їх фізіологічно прийнятні солі.
41. Фармацевтична композиція за пунктом 37, яка **відрізняється** тим, що інгібітор β -гідроксилази вибирають з 5-бутилпіколілату кальцію і 5-пентилпіколілату кальцію, або їх фізіологічно прийнятних солей.
15

Комп'ютерна верстка О. Гапоненко

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601