



УКРАЇНА

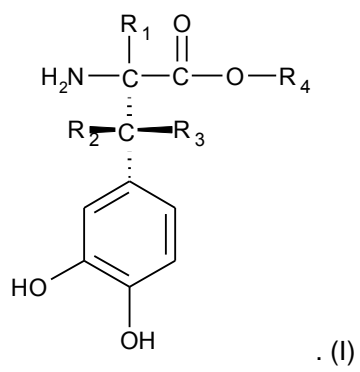
(19) **UA** (11) **119845** (13) **C2**  
(51) МПК (2019.01)**C07C 229/36** (2006.01)**C07B 59/00****A61K 31/198** (2006.01)**A61P 25/16** (2006.01)МІНІСТЕРСТВО  
ЕКОНОМІЧНОГО  
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ  
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**

<b>(21)</b> Номер заявки:	<b>а 2015 06458</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и):	<b>Алкен Рудолф-Гісберт (SE), Шнайдер Франк (DE)</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки:	<b>05.02.2014</b>	<b>(73)</b> Власник(и):	<b>ТЕВА ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ ІНТЕРНЕСНЛ ГМБХ, Schlüsselstrasse 12, 8645 Jona, Switzerland (CH)</b>
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на винахід:	<b>27.08.2019</b>	<b>(74)</b> Представник:	<b>Мошинська Ніна Миколаївна, реєстр. №115</b>
<b>(31)</b> Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	<b>61/760,738, 13182708.1</b>	<b>(56)</b> Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	<b>WO 2007/093450 A2, 23.08.2007</b> Stereo-divergent synthesis of L-threo- and L- erythro-[2,3-2H <sub>2</sub> ]amino acids using optically active dioxopiperazine as chiral template / Makoto Oba et al. // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1. – 1998. – P. 1275-1281 Deuterium substitutions in L-DOPA molecule improve its anti-akinetic potency without increasing dyskinesias / Malmlof T. et al. // Experimental neurology. - 2010. - Vol. 225. - № 2. - P. 408-415 Deuterium isotope effects in the metabolism of drugs and xenobiotics: implications for drug design / Foster A. B. et al. // Advances in drug research. - 1985. - Vol. 14. - P. 1-14-
<b>(32)</b> Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	<b>05.02.2013, 02.09.2013</b>		
<b>(33)</b> Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	<b>US, EP</b>		
<b>(41)</b> Публікація відомостей про заявку:	<b>12.10.2015, Бюл.№ 19</b>		
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту:	<b>27.08.2019, Бюл.№ 16</b>		
<b>(86)</b> Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	<b>РСТ/EP2014/052267, 05.02.2014</b>		

**(54) ПОЛОЖЕННЯ-СПЕЦИФІЧНІ АСИМЕТРИЧНІ ЗБАГАЧЕНІ ДЕЙТЕРІЄМ ПОХІДНІ КАТЕХОЛАМІНУ І МЕДИКАМЕНТИ, ЩО МІСТЯТЬ ЗГАДАНІ СПОЛУКИ****(57) Реферат:**

Винахід стосується композицій та їх застосування, що містять дейтеровані похідні катехоламіну загальної формули (I):

UA 119845 C2



Даний винахід стосується положення специфічних асиметричних збагачених дейтерієм похідних катехоламіну, способів їх одержання та лікарських препаратів, що містять зазначені сполуки, а також їх застосування для лікування хвороби Паркінсона.

Відомі представники катехоламінів, такі як L-DOPA (леводопа), а також їх складні ефіри з карбоновими кислотами використовують, серед іншого, для лікування хвороби Паркінсона і синдрому втомлених ніг. Таким фармацевтичним продуктом, який містить леводопа, є, наприклад, Dopaflex®. L-DOPA впливає на концентрацію дофаміну в нейронах головного мозку. На відміну від самого дофаміну, він може проходити через гематоенцефалічний бар'єр і перетворюватись на дофамін в головному мозку.

Крім того, леводопа вводять в комбінації з активними добавками у фармацевтичному препараті. Комбінації леводопа використовують з периферійними інгібіторами декарбоксилази, з інгібіторами ферменту катехол-О-метилтрансферази (COMT), з інгібіторами ферменту моноаміноксидази (MAO) та інгібіторами β-гідроксилази дофаміну.

У зв'язку з цим, використовуваними інгібіторами декарбоксилази, наприклад, є: D,L-серин-2-(2,3,4-тригідроксибензил)гідрозид (бенсеразид), (-)-L-α-гідразино-3,4-дигідрокси-α-метилгідроксициномової кислота (карбідопа), L-серин-2-(2,3,4-тригідроксибензил)гідрозид, гліцин-2-(2,3,4-тригідроксибензил)гідрозид і L-тирозин-2-(2,3,4-тригідроксибензил)гідрозид. Приклади комбінованих лікарських засобів леводопа та інгібіторів декарбоксилази включають, серед інших: Madopar® (леводопа і бенсеразиду гідрохлорид), а також Na-com® (леводопа і карбідопа).

Прикладами інгібіторів COMT є ентакапон (Comtan®) і каберголін, а часто використовуваними інгібіторами MAO є селегіну гідрохлорид, моклобемід і транілципромін. Кальцію 5-бутилпіколінат і кальцію 5-пентилпіколінат описані як інгібітори дофамінгідроксилази (DE-A 2 049 115).

Хвороба Паркінсона є нейродегенеративним захворюванням з повільним прогресуючим перебігом і характеризується різними симптомами та ознаками, які можуть бути присутніми або розвиватись протягом прогресування захворювання. Основними симптомами є брадикакінезія і, принаймні, один з наступних: тремор спокою, ригідність м'язів і погіршення постурального рефлексу. Іншими симптомами, які можуть виникнути під час прогресування захворювання, є вегетативні розлади, порушення сну, порушення в сенсі запаху або чуття, температури, а також депресивні симптоми і когнітивні дисфункції.

Покращення порушеної дофамінергічної нейротрансмісії шляхом введення L-DOPA є основою сучасної фармакотерапії. Пацієнти з прогресуючою хворобою Паркінсона вимагають більш високих доз дофамінергічних агентів, але це обмежується руховими ускладненнями, подібними похитуванням та мимовільним рухам (описаними як викликана леводопою дискінезія, LIDs). Похитування можуть бути наслідком більш короткої стріарної персистенції (напівжиття) дофаміну, особливо у пацієнтів з розвинутою хворобою Паркінсона, також званих "хворими паркінсонізмом". Клінічно створеним підходом для подовження стріарної дофамінової персистенції є спільне введення інгібіторів MAO-B, які блокують порушений основний метаболічний шлях дофаміну. Індукція LIDs у багатьох пацієнтів пов'язана з більш високим рівнем дофаміну в ЦНС, що генерується більшими дозами L-DOPA. В даний час існують різні фармакологічні засоби в стадії розробки для лікування існуючої LIDs. α,β,β-D3-L-DOPA продемонстрував довготриваліші рівні стріарного дофаміну, ніж L-DOPA. Відповідно із підвищенням доступності дофаміну в смугастому тілі α,β,β-D3-L-DOPA показав підвищену рухову активність у порівнянні з L-DOPA в декількох моделях хвороби Паркінсона (Malmlof et al., Exp Neurol, 2008, 538-542; Malmlof et al., Exp Neurol, 2010, 225: 408-415). Однаково ефективна доза α,β,β-D3-L-DOPA у порівнянні з L-DOPA склала приблизно 60 %. Спостережена більш тривала стріарна персистенція дофаміну дозволила припустити, що похитування також можуть зменшуватись. Як було показано, S/S-2-аміно-2,3-дидейтеро-3-(3,4-дигідрофеніл)пропіонова кислота (α,β,β-D2-L-DOPA) і L-2-аміно-2,3,3-тридейтеро-3-(3,4-дигідрофеніл)пропіонова кислота (α,β,β-D3-L-DOPA) підвищує та пролонгує вихід стріарного дофаміну значно більше, ніж L-DOPA (WO-A 2004/056724 і WO-A 2007/093450).

Більш високі концентрації стріарного дофаміну були виявлені після введення α,β-D2-L-DOPA. Ці дофамінові рівні були навіть вищими, ніж рівні дофаміну після введення потрібно дейтерованої α,β,β-D3-L-DOPA, що містить ті самі дейтеровані положення, що й подвійно дейтерована L-DOPA.

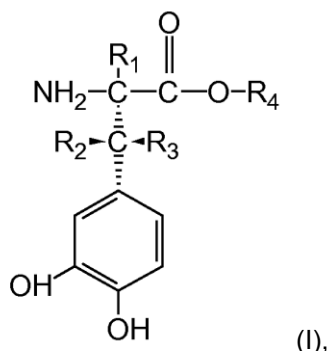
У рівноєфективній дозі (такі самі рівні стріарного дофаміну і та сама моторна дія, що й у L-DOPA), α,β,β-D3-L-DOPA спричиняє значно меншу дискінезію, ніж L-DOPA (Malmlof et al., Exp Neurol, 2010, 225: 408-415).

Завдання, яке вирішується згідно з винаходом, полягає у підвищенні активності відомої  $\alpha, \beta, \beta\text{-D3-L-DOPA}$ .

Як використовується в даному документі і в контексті даного винаходу, значення "дейтерований" поширюється на частково або повністю дейтеровані сполуки. "Повністю дейтерованими" сполуками є сполуки, в яких, принаймні, 98 мол. % дейтерію присутні у відповідному положенні хімічної сполуки (відхилення до 100 мол. % викликається відхиленням аналітичних вимірювань та експериментальними помилками). Це означає, що було досягнуте збагачення дейтерієм у відповідному положенні і що водень був замінений. Відповідне збагачення може бути проведене за допомогою хімічної реакції в тому аспекті, що одні використовують дейтеровані стартові матеріали в хімічній реакції, а інші здійснюють заміну водню дейтерієм шляхом змішування відповідних сполук.

Таким чином, "дейтерований" не стосується будь-якого природного дейтерію в водневих сполуках. Як відомо, дейтерій присутній у розповсюджені в природі водні в кількості 0,015 мольних %. Будь-який надмір або збагачення, яке перевищує 0,02 мольних %, розуміється як "дейтерований" в сенсі цього винаходу.

Поставлена задача вирішується згідно з винаходом шляхом забезпечення дейтерованих похідних катехоламінів загальної формули I



(I),

де  $R_1$  являє собою дейтерій,  $R_2$  та  $R_3$  незалежно вибирають з водню або дейтерію і де, принаймні, один з  $R_2$  та  $R_3$  має збагачення дейтерієм в діапазоні від 0,02 мольних % до 100 мольних % дейтерію, і відрізняється тим, що збагачення дейтерієм  $R_2$  та  $R_3$  відрізняється один від одного і що різниця між збагаченням дейтерієм  $R_2$  та  $R_3$  складає, принаймні, 5 відсоткових пунктів,

$R_4$  являє собою водень, дейтерій,  $C_1$ - $C_6$ -алкіл або  $C_5$ - $C_6$ -циклоалкіл, дейтерований  $C_1$ - $C_6$ -алкіл або  $C_5$ - $C_6$ -циклоалкіл, або групу, яка легко гідролітично або ферментативно розщеплюється за фізіологічних умов, а також їх фізіологічно прийнятні солі і їх стереоізомери, енантіомери або діастереомери в оптично чистій формі.

Переважаючими є дейтеровані похідні катехоламіну згідно з винаходом, які відрізняються тим, що різниця між збагаченням дейтерієм  $R_2$  та  $R_3$  складає, принаймні, 7 відсоткових пунктів. Переважаючими є дейтеровані похідні катехоламіну згідно з винаходом, які відрізняються тим, що різниця між збагаченням дейтерієм  $R_2$  та  $R_3$  складає, принаймні, 10 відсоткових пунктів. Переважаючими є дейтеровані похідні катехоламіну згідно з винаходом, які відрізняються тим, що різниця між збагаченням дейтерієм  $R_2$  та  $R_3$  складає, принаймні, 15 відсоткових пунктів.

Переважаючими є дейтеровані похідні катехоламіну згідно з винаходом, які відрізняються тим, що різниця між збагаченням дейтерієм  $R_2$  та  $R_3$  складає, принаймні, 20 відсоткових пунктів.

Переважаючими є дейтеровані похідні катехоламіну згідно з винаходом, які відрізняються тим, що  $R_4$  вибирають з групи, що містить водень, дейтерій, метил, пердейтерометил, етил, пердейтероетил, пропіл, пердейтеропропіл, бутіл, пердейтеробутіл,  $C_1$ - $C_6$ -алкіл, який може бути розгалуженим або нерозгалуженим, або  $C_5$ - $C_6$ -циклоалкіл, дейтерований або частково дейтерований  $C_1$ - $C_6$ -алкіл, який може бути розгалуженим або нерозгалуженим, або дейтерований або частково дейтерований  $C_5$ - $C_6$ -циклоалкіл.

Переважаючими є дейтеровані похідні катехоламіну згідно з винаходом, які відрізняються тим, що  $R_4$  вибирають з групи, що містить водень, дейтерій, метил, пердейтерометил, етил, пердейтероетил, пропіл, пердейтеропропіл, циклогексил і пердейтероциклогексил.

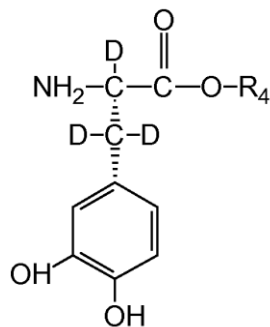
Переважаючими є дейтеровані похідні катехоламіну згідно з винаходом, які відрізняються тим, що  $R_4$  являє собою водень.

Переважаючими є дейтеровані похідні катехоламіну згідно з винаходом, які відрізняються тим, що  $R_4$  являє собою метил.

Переважаючими є дейтеровані похідні катехоламіну згідно з винаходом, які відрізняються тим, що  $R_4$  являє собою етил.

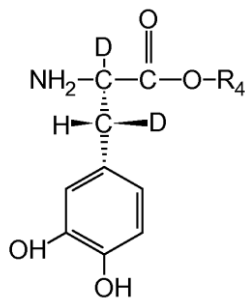
Особливо переважною згідно з даним винаходом є L-2-аміно-2,3,3\*-тридейтеро-3-(3,4-дигідрофеніл)пропіонова кислота ( $\alpha,\beta,\beta^*$ -D3-L-DOPA), де 3\* вказує, що збагачення дейтерієм в одному  $\beta$ -положенні складає приблизно 90 мол. %. Ця сполука має за визначенням згідно з даним винаходом різницю в збагаченні дейтерієм в  $\beta$ -положеннях приблизно від 8 до 10 відсоткових пунктів. Інші положення, що несуть дейтерій, повністю дейтеровані і демонструють збагачення дейтерієм, принаймні, 98 мол. %. Ця сполука названа у Таблицях 1 і 2 досліджуваним препаратом D, як вказано в описі даного документу.

Завдання вирішується також за допомогою надання дейтерованих похідних катехоламіну, одержуваних шляхом змішування сполуки загальної формули II

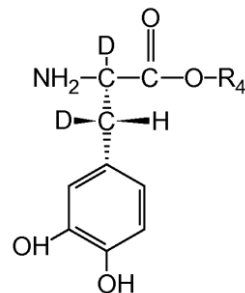


(II)

з сполукою загальної формули III або загальної формули IV



(III)



(IV),

де в загальних формулах II, III, або IV

$R_4$  являє собою водень, дейтерій,  $C_1$ - $C_6$ -алкіл або  $C_5$ - $C_6$ -циклоалкіл, дейтерований  $C_1$ - $C_6$ -алкіл або  $C_5$ - $C_6$ -циклоалкіл або групу, яка легко гідролітично або ферментативно розщеплюється за фізіологічних умов, а також їх фізіологічно прийнятні солі і їх стереоізомери, енантіомери або діастереомери в оптично чистій формі, в такому співвідношенні, щоб відрегулювати збагачення дейтерієм в положенні  $R_2$  або  $R_3$  в загальній формулі I в межах попередньо встановленого діапазону від 0,02 мольних % до 100 мольних % дейтерію.

Згідно з винаходом переважними є дейтеровані похідні катехоламіну, які відрізняються тим, що сполуку згідно з загальною формулою II вибирають з переліку, що включає:

L-2-аміно-2,3,3-тридейтеро-3-(3,4-дигідрофеніл)пропіонова кислота,

L-2-аміно-2,3,3-тридейтеро-3-(3,4-дигідрофеніл)метилпропіонат,

L-2-аміно-2,3,3-тридейтеро-3-(3,4-дигідрофеніл)етилпропіонат,

L-2-аміно-2,3,3-тридейтеро-3-(3,4-дигідрофеніл)пропілпропіонат,

L-2-аміно-2,3,3-тридейтеро-3-(3,4-дигідрофеніл)циклогексилпропіонат,

L-2-аміно-2,3,3-тридейтеро-3-(3,4-дигідрофеніл)пердейтерометилпропіонат,

L-2-аміно-2,3,3-тридейтеро-3-(3,4-дигідрофеніл)пердейтероетилпропіонат,

L-2-аміно-2,3,3-тридейтеро-3-(3,4-дигідрофеніл)пердейтеропропілетилпропіонат,

L-2-аміно-2,3,3-тридейтеро-3-(3,4-дигідрофеніл)пердейтероциклогексилпропіонат, а також їх фізіологічно прийнятні солі і їх стереоізомери, енантіомери або діастереомери в оптично чистій формі, і

які відрізняються тим, що сполуку згідно з загальною формулою III або загальною формулою

IV вибирають з переліку, що включає:

L-2-аміно-2,3-дидейтеро-3-(3,4-дигідрофеніл)пропіонова кислота,

L-2-аміно-2,3-дидейтеро-3-(3,4-дигідрофеніл)метилпропіонат,

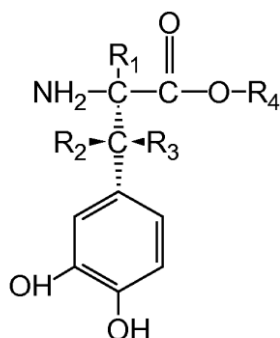
L-2-аміно-2,3-дидейтеро-3-(3,4-дигідрофеніл)етилпропіонат,

L-2-аміно-2,3-дидейтеро-3-(3,4-дигідрофеніл)пропілпропіонат,

L-2-аміно-2,3-дидейтеро-3-(3,4-дигідрофеніл)циклогексилпропіонат,  
 L-2-аміно-2,3-дидейтеро-3-(3,4-дигідрофеніл)пердейтерометилпропіонат,  
 L-2-аміно-2,3-дидейтеро-3-(3,4-дигідрофеніл)пердейтероетилпропіонат,  
 L-2-аміно-2,3-дидейтеро-3-(3,4-дигідрофеніл)пердейтеропропілетилпропіонат,  
 5 L-2-аміно-2,3-дидейтеро-3-(3,4-дигідрофеніл)пердейтероциклогексилпропіонат,  
 а також їх фізіологічно прийнятні солі і їх стереоізомери, енантіомери або діастереомери в оптично чистій формі. Особливо переважними є дейтеровані похідні катехоламіну, де відсоток сполуки загальної формули II знаходиться в діапазоні від 0,1 мольних % до 99,9 мольних %, переважно в діапазоні від 5 мольних % до 95 мольних %, особливо переважно в діапазоні від 78 мольних % до 95 мольних %. Ще більш переважними згідно з винаходом є дейтеровані похідні катехоламіну, де відсоток сполуки загальної формули II знаходиться в діапазоні від 88 мольних % до 92 мольних %. Найбільш переважними згідно з винаходом є дейтеровані похідні катехоламіну, де відсоток сполуки загальної формули II знаходиться в діапазоні від 78 мольних % до 82 мольних %. Таким чином, згідно з винаходом переважною є суміш, в якій 90 мольних % L-2-аміно-2,3,3-тридейтеро-3-(3,4-дигідрофеніл)пропіонової кислоти змішано з 10 мольними % L-2-аміно-2,3-дидейтеро-3-(3,4-дигідрофеніл)пропіонової кислоти або в якій 80 мольних % L-2-аміно-2,3,3-тридейтеро-3-(3,4-дигідрофеніл)пропіонової кислоти змішано з 20 мольними % L-2-аміно-2,3-дидейтеро-3-(3,4-дигідрофеніл)пропіонової кислоти, або в якій 85 мольних % L-2-аміно-2,3,3-тридейтеро-3-(3,4-дигідрофеніл)пропіонової кислоти змішано з 15 мольними % L-2-аміно-2,3-дидейтеро-3-(3,4-дигідрофеніл)пропіонової кислоти, або в якій 70 мольних % L-2-аміно-2,3,3-тридейтеро-3-(3,4-дигідрофеніл)пропіонової кислоти змішано з 30 мольними % L-2-аміно-2,3-дидейтеро-3-(3,4-дигідрофеніл)пропіонової кислоти.

Додатковим об'єктом згідно з винаходом є спосіб одержання дейтерованих похідних катехоламіну згідно з даним винаходом шляхом змішування

(i) сполуки загальної формули I



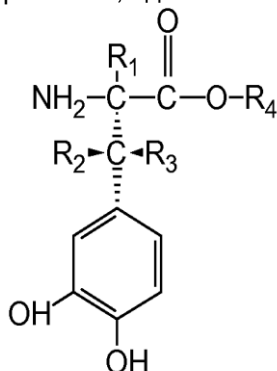
(I),

в якій

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> і R<sub>4</sub> мають значення як вказано вище, а також їх фізіологічно прийнятні солі і їх стереоізомери, енантіомери або діастереомери в оптично чистій формі, де збагачення дейтерієм R<sub>2</sub> і R<sub>3</sub> відрізняється один від одного, і що різниця між збагаченням дейтерієм R<sub>2</sub> і R<sub>3</sub> має перший переважний показник,

з

(ii) з, принаймні, однією сполукою загальної формули I



в якій

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> і R<sub>4</sub> мають значення як вказано вище, а також їх фізіологічно прийнятні солі і їх стереоізомери, енантіомери або діастереомери в оптично чистій формі, де збагачення

дейтерієм  $R_2$  і  $R_3$  відрізняється один від одного, і що різниця між збагаченням дейтерієм  $R_2$  і  $R_3$  має другий переважний показник,

(iii) у співвідношенні, яке дає попередньо обумовлену різницю між збагаченням дейтерієм  $R_2$  і  $R_3$ , що знаходиться в діапазоні від, принаймні, 5 до, принаймні, 20 відсоткових пунктів.

5 Додатковим об'єктом згідно з даним винаходом є застосування дейтерованих похідних катехоламіну згідно з винаходом, а також їх фізіологічно прийнятних солей, для лікування захворювань, пов'язаних із недостатністю дофаміну, або захворювань, які базуються на порушеному транспорті тирозину або порушеній функції тирозиндекарбоксилази, таких, як хвороба Паркінсона, синдром втомлених ніг, дистонія, для інгібування секреції пролактину, для стимулювання вивільнення гормону росту, для лікування неврологічних симптомів хронічних інтоксикацій марганцем, бічного аміотрофічного склерозу і множинної системної атрофії.

10 Переважним є застосування дейтерованих похідних катехоламіну згідно з винаходом а також їх фізіологічно прийнятних солей в комбінації з ферментним інгібітором або декількома ферментними інгібіторами для лікування захворювань, пов'язаних із недостатністю дофаміну, або захворювань, які базуються на порушеному транспорті тирозину або порушеній функції тирозиндекарбоксилази, таких, як хвороба Паркінсона, синдром втомлених ніг, дистонія, для інгібування секреції пролактину, для стимулювання вивільнення гормону росту, для лікування неврологічних симптомів хронічних інтоксикацій марганцем, бічного аміотрофічного склерозу і множинної системної атрофії.

20 Переважним є застосування дейтерованих похідних катехоламіну згідно з винаходом а також їх фізіологічно прийнятних солей, яке додатково характеризується тим, що ферментний інгібітор або ферментні інгібітори включають інгібітори декарбоксилази, інгібітори катехол-О-метилтрансферази та/або інгібітори моноаміноксидази, та/або інгібітори  $\beta$ -гідроксилази. Переважним є застосування дейтерованих похідних катехоламіну згідно з винаходом а також їх фізіологічно прийнятних солей, яке додатково характеризується тим, що інгібітор декарбоксилази вибирають з групи, що складається з D, L-серин-2-(2,3,4-тригідроксибензил)гідразиду (бенсеразид), (-)-L- $\alpha$ -гідразино-3,4-дигідрокси- $\alpha$ -метилгідроцинамової кислоти (карбідоба), L-серин-2-(2,3,4-тригідроксибензил)гідразиду, гліцин-2-(2,3,4-тригідроксибензил)гідразиду і L-тирозин-2-(2,3,4-тригідроксибензил)гідразиду, а також їх фізіологічно прийнятних солей. Переважним є застосування дейтерованих похідних катехоламіну згідно з винаходом, а також їх фізіологічно прийнятних солей, яке додатково характеризується тим, що інгібітор катехол-О-метилтрансферази вибирають з ентакапону або каберголіну, а також їх фізіологічно прийнятних солей.

35 Переважним є застосування дейтерованих похідних катехоламіну згідно з винаходом, а також їх фізіологічно прийнятних солей, яке додатково характеризується тим, що інгібітор моноаміноксидази вибирають з групи, що складається з селегіну, моклобеміду і транілципроміну, а також їх фізіологічно прийнятних солей.

40 Переважним є застосування дейтерованих похідних катехоламіну згідно з винаходом, а також їх фізіологічно прийнятних солей, яке додатково характеризується тим, що інгібітор  $\beta$ -гідроксилази вибирають з кальцію 5-бутилпіколілату та кальцію 5-пентилпіколілату, а також їх фізіологічно прийнятних солей.

45 Переважним є застосування дейтерованих похідних катехоламіну згідно з винаходом, а також їх фізіологічно прийнятних солей, для виробництва лікарських препаратів для лікування хвороби Паркінсона, синдрому втомлених ніг, бічного аміотрофічного склерозу і множинної системної атрофії.

50 Додатковим об'єктом згідно з цим винаходом є фармацевтична композиція, що містить дейтеровані катехоламіни згідно з винаходом, а також їх фізіологічно прийнятні солі, для лікування хвороби Паркінсона, синдрому втомлених ніг, дистонії, для інгібування секреції пролактину, для стимулювання вивільнення гормону росту, для лікування неврологічних симптомів хронічних інтоксикацій марганцем, бічного аміотрофічного склерозу і множинної системної атрофії, на додаток до фармацевтично прийнятних допоміжних речовин і добавок. Переважною є фармацевтична композиція, яка містить дейтеровані катехоламіни згідно з винаходом, а також їх фармацевтично прийнятні солі, для лікування хвороби Паркінсона, синдрому втомлених ніг, дистонії, для інгібування секреції пролактину, для стимулювання вивільнення гормону росту, для лікування неврологічних симптомів хронічних інтоксикацій марганцем, бічного аміотрофічного склерозу і множинної системної атрофії, а також один або більше ферментних інгібіторів на додаток до фармацевтично прийнятних допоміжних речовин і добавок.

60 Переважною є фармацевтична композиція, яка містить дейтеровані катехоламіни згідно з винаходом, яка додатково характеризується тим, що ферментний інгібітор або ферментні

інгібітори включають інгібітори декарбоксилази, інгібітори катехол-О-метилтрансферази та/або інгібітори моноаміноксидази, та/або інгібітори  $\beta$ -гідроксилази.

5 Переважною є фармацевтична композиція, яка містить дейтеровані катехоламіни згідно з винаходом, яка додатково характеризується тим, що інгібітор декарбоксилази вибирають з групи, що складається з D,L-серин-2-(2,3,4-тригідроксибензил)гідразиду (бенсеразид), (-)-L- $\alpha$ -гідразино-3,4-дигідрокси- $\alpha$ -метилгідроксицинамової кислоти (карбідоба), L-серин-2-(2,3,4-тригідроксибензил)гідразиду, гліцин-2-(2,3,4-тригідроксибензил)гідразиду і L-тирозин-2-(2,3,4-тригідроксибензил)гідразиду, а також їх фармацевтично прийнятних солей.

10 Переважною є фармацевтична композиція, яка містить дейтеровані катехоламіни згідно з винаходом, яка додатково характеризується тим, що інгібітор катехол-О-метилтрансферази вибирають з ентакапону і каберголіну, а також їх фізіологічно прийнятних солей. Переважною є фармацевтична композиція, яка містить дейтеровані катехоламіни згідно з винаходом, яка додатково характеризується тим, що інгібітор моноаміноксидази вибирають з групи, що складається з селегіну, моклобеміду і траніципроміну, а також їх фізіологічно прийнятних солей.

15 Переважною є фармацевтична композиція, яка містить дейтеровані катехоламіни згідно з винаходом, яка додатково характеризується тим, що інгібітор  $\beta$ -гідроксилази вибирають з кальцію 5-бутилпіколілату і кальцію 5-пентилпіколілату, а також їх фізіологічно прийнятних солей.

20 Ще іншим об'єктом даного винаходу є фармацевтична композиція, яка містить суміш 10 мольних % L-2-аміно-2,3-дидейтеро-3-(3,4-дигідрофеніл)пропіонової кислоти, а також її фізіологічно прийнятних солей, і 90 мольних % L-2-аміно-2,3,3-тридейтеро-3-(3,4-дигідрофеніл)пропіонової кислоти, а також її фізіологічно прийнятних солей, в фармакологічно активній кількості, необов'язково, з додаванням фармацевтично прийнятних допоміжних речовин і добавок.

25 Переважною є композиція, яка відрізняється тим, що додатково містить в фармакологічно активній кількості карбідоба, бенсеразид або ентакапон, або суміш вказаних сполук. Фармацевтичні композиції даного винаходу є дуже потужним при лікуванні хвороби Паркінсона, тому що асиметричне положення специфічне збагачення дейтерієм може настраювати відомі ефекти положення специфічного дейтерованого L-DOPA. Це забезпечує потужний інструмент для налаштування лікування залежно від симптомів і побічних ефектів, які змінюються в ході прогресування захворювання.

30 Залежно від стадії хвороби Паркінсона у відповідного пацієнта можна використовувати сполуки, збагачені дейтерієм, пристосовані до потреб пацієнта при лікуванні. Це відкриває нові можливості для ліків, які зроблені спеціально або пристосовані для пацієнта.

35 Іншим об'єктом даного винаходу є спосіб лікування захворювань, пов'язаних із недостатністю дофаміну, або захворювань, які базуються на порушеному транспорті тирозину або порушеній тирозиндекарбоксилазі, таких, як хвороба Паркінсона, синдром втомлених ніг, дистонія, для інгібування секреції пролактину, для стимулювання вивільнення гормону росту, 40 для лікування неврологічних симптомів хронічних інтоксикацій марганцем, бічного аміотрофічного склерозу і множинної системної атрофії у пацієнта, що був ідентифікований як людина, якій необхідне лікування захворювань, пов'язаних із недостатністю дофаміну, або захворювань, які базуються на порушеному транспорті тирозину або порушеній функції тирозиндекарбоксилази, таких, як хвороба Паркінсона, синдром втомлених ніг, дистонія, для інгібування секреції пролактину, для стимулювання вивільнення гормону росту, для лікування 45 неврологічних симптомів хронічних інтоксикацій марганцем, бічного аміотрофічного склерозу і множинної системної атрофії, де спосіб включає введення пацієнтові дейтерованих похідних катехоламіну згідно з винаходом, як визначено в загальній формулі, а також їх фізіологічно прийнятних солей.

50 Переважним є спосіб, який відрізняється тим, що введення здійснюють в комбінації з ферментним інгібітором або декількома ферментними інгібіторами.

Переважним є спосіб, який відрізняється тим, що ферментний інгібітор або ферментні інгібітори включають інгібітори декарбоксилази, інгібітори катехол-О-метилтрансферази, та/або інгібітори моноаміноксидази, та/або інгібітори  $\beta$ -гідроксилази.

55 Переважним є спосіб, який відрізняється тим, що інгібітор декарбоксилази вибирають з групи, що складається з D, L-серин-2-(2,3,4-тригідроксибензил)гідразиду (бенсеразид), (-)-L- $\alpha$ -гідразино-3,4-дигідрокси- $\alpha$ -метилгідроксицинамової кислоти (карбідоба), L-серин-2-(2,3,4-тригідроксибензил)гідразиду, гліцин-2-(2,3,4-тригідроксибензил)гідразиду і L-тирозин-2-(2,3,4-тригідроксибензил)гідразиду, а також їх фізіологічно прийнятних солей.



Переважним є спосіб, який відрізняється тим, що інгібітор катехол-О-метилтрансферази вибирають з ентакапону і каберголіну, а також їх фармацевтично прийнятних солей. Переважним є спосіб, який відрізняється тим, що інгібітор моноаміноксидази вибирають з групи, що складається з селегіну, моклобеміду і транілципроміну, а також їх фізіологічно прийнятних солей.

Переважним є спосіб, який відрізняється тим, що інгібітор  $\beta$ -гидроксилази вибирають з кальцію 5-бутилпіколілату і кальцію 5-пентилпіколілату, а також їх фізіологічно прийнятних солей.

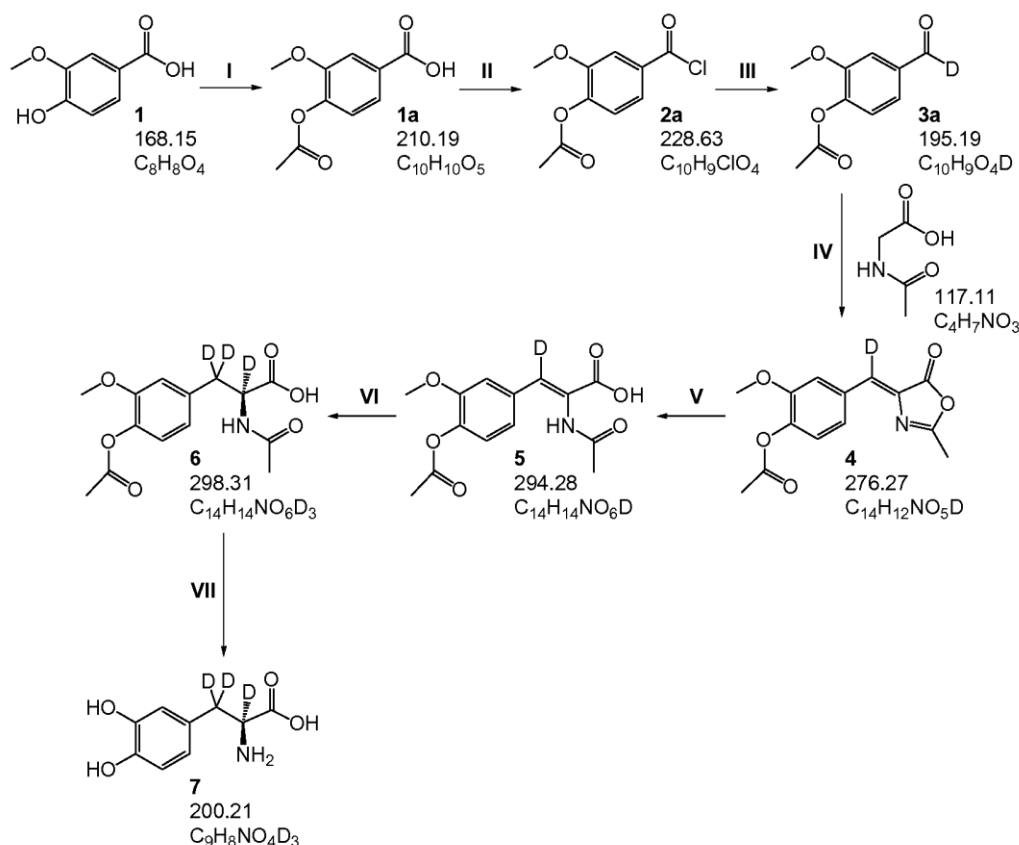
Одержання дейтерованих похідних катехоламіну згідно з даним винаходом можна здійснювати, принаймні, двома принциповими шляхами. Одним шляхом є змішування певних сполук, збагачених дейтерієм, зі сполуками, які мають лише водень або лише високозбагачене (>98 % D) дейтерієм заміщення в певному положенні. Шляхом змішування можуть бути одержані, принаймні, дві сполуки з будь-яким необхідним рівнем збагачення дейтерієм в будь-якому положенні. Інший спосіб одержання полягає в додаванні спеціально збагаченого вихідного матеріалу на певній стадії в процесі приготування сполук згідно з винаходом.

Одержання збагачених дейтерієм похідних катехоламіну відоме з WO-A 2004/056724 та WO-A 2007/093450. В них розкриті одержання селективно дейтерованих похідних DOPA, які мають збагачення дейтерієм у відповідному положенні в молекулі, принаймні, 98 %.

Один переважний шлях синтезу показаний на схемі 1.

Схема 1

Синтетичний шлях до дейтерованих похідних катехоламіну



Згідно з даним винаходом переважним є одержання сполук згідно з винаходом шляхом додавання недейтерованих продуктів 3a та/або 4, та/або 5 до відповідних дейтерованих сполук. Співвідношення дейтерованих та недейтерованих сполук регулюється таким чином, щоб отримати бажане співвідношення в кінцевому продукті. Цей спосіб одержання має ту перевагу в тому, що не потрібні ніякі додаткові етапи змішування. У такому разі отриманий продукт за визначенням більше не є сумішшю.

Для одержання фізіологічно прийнятних солей дейтерованих похідних катехоламіну згідно з винаходом можуть бути використані звичайні фізіологічно прийнятні неорганічні та органічні кислоти, такі як соляна 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, які можуть бути використані, описані, наприклад, в *Fortschritte der Arzneimittelforschung*, Vol. 10, pp. 224-225, Birkhauser Publishers, Basel and Stuttgart, 1966, та *Journal of Pharmaceutical Sciences*, Vol. 66, pp. 1-5 (1977).

5 Кислотно адитивні солі зазвичай одержують відомим способом і, само собою, шляхом змішування вільної основи або її розчинів з відповідною кислотою або її розчином 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 також можуть бути використані суміші названих розчинників. Крім того, фізіологічно прийнятні водні розчини кислотно адитивних солей згідно з винаходом можна отримувати у водному розчині кислоти.

15 Кислотно адитивні солі сполук згідно з винаходом можуть бути перетворені у вільну основу відомим способом і, само собою, наприклад, з лугом або іонообмінником. Додаткові солі можуть бути отримані з вільної основи за допомогою реакції з неорганічними або органічними кислотами, особливо тими, які є придатними для утворення солей, які можуть бути використані в терапевтичних цілях. Ці або також інші солі сполуки згідно з винаходом, такі як, наприклад, пікрати, можуть також служити для очищення вільної основи шляхом перетворення вільної основи в сіль, відокремлюючи цю сіль, і після цього вивільняти основу від солі.

20 Об'єктом даного винаходу також є лікарські препарати для перорального, трансбуккального, сублінгвального, назального, ректального, підшкірного, внутрішньовенного або внутрішньом'язового введення, а також для інгаляції, які, на додаток до звичайних носіїв та розріджувачів також містять сполуку загальної формули I або її кислотно адитивні солі як активний інгредієнт.

25 Лікарські препарати згідно з винаходом одержують відомим способом і в придатному дозуванні із звичайними твердими або рідкими носіями або розріджувачами, а також із зазвичай використовуваними спеціальними фармацевтичними допоміжними речовинами відповідно до бажаного типу введення. Переважні лікарські препарати мають форму, яка є придатною для орального введення. Такі форми введення включають, наприклад, таблетки, смоктальні таблетки, плівкові таблетки, драже, капсули, пігулки, порошки, розчини, аерозолі або суспензії, або форми повільного вивільнення.

Звичайно, такі парентеральні препарати як ін'єкційні розчини також розглядаються. Крім того, наприклад, супозиторії також були названі як препарати. Відповідні таблетки можуть бути одержані шляхом змішування активної субстанції з відомими допоміжними речовинами, наприклад, інертними розріджувачами, такими як, декстроза, цукор, сорбітол, манітол, полівінілпіролідон, розпушувачами, такими як кукурудзяний крохмаль або альгінова кислота, зв'язуючими агентами, такими як крохмаль або желатини, змашувачами, такими як стеарат або тальк та/або агентами для досягнення ефекту повільного вивільнення, такими як карбоксиполіметилен, карбоксиметилцелюлоза, фталат ацетат целюлози або полівінілацетат. Таблетки також можуть містити декілька шарів.

Відповідно, також можуть бути одержані драже для контрольованого або відстроченого вивільнення шляхом нанесення покриття на ядро, одержане аналогічно таблеткам з агентами, що зазвичай використовуються для нанесення покриття на драже, наприклад, полівінілпіролідон або шелаком, аравійською камеддю, тальком, діоксином титану або цукром. Оболонка драже також може складатись з декількох шарів, де можуть бути використані допоміжні речовини, вказані вище у випадку таблеток.

Розчини або суспензії, що містять активну субстанцію, використовувану згідно з винаходом, можуть додатково містити агенти, які покращують смак, такі як сахарин, цикламат або цукор, а також смакові інтенсифікатори, такі як ванілін або апельсиновий екстракт. Вони також можуть містити суспензійні допоміжні речовини, такі натрію карбоксиметилцелюлоза, або консерванти, такі як п-гідроксибензоат.

Капсули, що містять активні речовини, можуть бути отримані, наприклад, шляхом змішування активної речовини з інертним носієм, таким як лактоза або сорбіт, та інкапсуляції цієї суміші в желатинові капсули. Відповідні супозиторії можуть бути отримані, наприклад, шляхом змішування з носіями, передбаченими в даному документі, такими як нейтральні жири або поліетиленгліколь або їхні похідні. Отримання фармацевтичних препаратів згідно з винаходом відоме в даній галузі і описане в довідниках, відомих фахівцеві у цій галузі техніки, наприклад, Hager's Handbuch [Handbook] (5th ed.) 2, 622-1045; List et al., *Arzneiformenlehre* [Instructions for Drug Forms], Stuttgart: Wiss. Verlagsges. 1985; Sucker et al., *Pharmazeutische Technologie* [Pharmaceutical Technology], Stuttgart: Thieme 1991; Ullmann's *Enzyklopadie*

[Encyclopedia] (5th ed.) A 19, 241-271; Voigt, Pharmazeutische Technologie [Pharmaceutical Technology], Berlin: Ullstein Mosby 1995.

Наступні приклади пояснюють даний винахід. Приклади слід розуміти тільки як кращий варіант здійснення винаходу і не призначені для обмеження обсягу даного винаходу.

#### 5 Приклад 1

Вплив на рухову активність і розвиток дискінезії після введення дейтерованих похідних L-DOPA з різним збагаченням дейтерієм в певному положенні бічного ланцюга були порівняні один з одним і з L-DOPA в 6-гідроксидопаміновій (6-OHDA) моделі гризунів хвороби Паркінсона. Тестовані сполуки і конкретне збагачення дейтерієм цих сполук представлені в Таблиці 1.

10

Таблиця 1.

#### Тест-продукти

	Назва	Збагачення дейтерієм		
		$\alpha$	$\beta_R$	$\beta_S$
A	L-2-аміно-3-(3,4-дигідроксифеніл)пропіонова кислота (L-DOPA)	HA	HA	HA
B	S/S-2-аміно-2,3-дидейтеро-3-(3,4-дигідроксифеніл)пропіонова кислота ( $\alpha,\beta$ -D2-L-DOPA)	>98 %	<1 %	>98 %
C	L-2-аміно-2,3,3-тридейтеро-3-(3,4-дигідроксифеніл)пропіонова кислота ( $\alpha,\beta,\beta$ -D3-L-DOPA)	>98 %	>98 %	>98 %
D	L-2-аміно-2,3,3*-тридейтеро-3-(3,4-дигідроксифеніл)пропіонова кислота ( $\alpha,\beta,\beta^*$ -D3-L-DOPA)	>98 %	90 %	>98 %

(3\* або  $\beta^*$ , відповідно, означає, що положення не повністю дейтероване)

( $\beta_R$  та  $\beta_S$  належать до найбільш часто використовуваної R/S номенклатури, яка вказує відносні положення в оптично активних сполуках)

Самок щурів Sprague-Dawley вагою приблизно 225 г розміщали при 12-годинному циклі світло/темрява і утримували на стандартній лабораторній дієті та воді досхочу. Щурів односторонньо ін'єктували нейротоксином 6-OHDA. Ураження підтверджували вимірюванням активності після і.п. ін'єкції 2,5 мг/кг D-амфетаміну. Ефект проти хвороби Паркінсона (вплив на рухову активність) оцінювали шляхом вимірювання індукованих ліками контралатеральних обертань. Вплив дози нормалізували для визначення рівносильної (рівноеквівалентної) дози. Дискінезію оцінювали після повторного лікування, підраховуючи тварин з аномальними мимовільними рухами. Щурів оцінював спостерігач, ігноруючий схему досліду для мимовільних рухів кінцівки, осьових та оролігвальних мимовільних рухів.

Рівносильна доза у відсотках від дози L-DOPA, що викликала такий самий вплив на рухову активність і дискінезію, спостережувані після повторного введення цих доз, показана в Таблиці 2.

Таблиця 2.

#### Результати

Тест-продукт	Рівносильна доза (% від дози L-DOPA)	Вплив на рухову активність (% від впливу L-DOPA)	Дискінезія (% від дискінезії, викликаной L-DOPA)
A	100 %	100 %	100 %
B	30 %	100 %	100 %
C	60 %	100 %	50 %
D	35 %	100 %	50 %

Вплив  $\alpha,\beta$ -D2-L-DOPA [B] на рухову активність є значно більшим у порівнянні з  $\alpha,\beta,\beta$ -D3-L-DOPA [C] і L-DOPA [A], як це відображено більш низькою рівносильною дозою. Однак дискінезія після  $\alpha,\beta$ -D2-L-DOPA [B] не зменшується у порівнянні з L-DOPA при рівносильній дозі, тоді як

Несподівано, тест-продукт D з приблизно 100 % збагаченням дейтерієм в положенні  $\alpha$  та  $\beta_S$  і 90 % в положенні  $\beta_R$  забезпечує рухову активність, еквівалентну дідейтерованій  $\alpha,\beta$ -D2-L-DOPA [B], та зниження дискінезії як тридейтерована  $\alpha,\beta,\beta$ -D3-L-DOPA [C].

Таким чином, тест-продукт D є оптимальним для лікування пацієнтів на пізній стадії хвороби Паркінсона, які страждають від рухових флуктуацій та LIDs і вимагають високих доз L-DOPA.

Приклад сполуки D показує, що асиметричне положення специфічне збагачення дейтерієм можете налаштувати відомі ефекти положення специфічно дейтерованої L-DOPA. Це забезпечує потужний інструмент для налаштування лікування залежно від симптомів і побічних ефектів, які змінюються в ході прогресування захворювання.

Відповідно до стадії хвороби Паркінсона у певного пацієнта можна використовувати сполуки із збагаченням дейтерієм, пристосовані до потреб пацієнта при лікуванні. Це відкриває нові можливості для ліків, які одержані спеціально або налаштовані для пацієнта.

#### Приклад 2

Одержання тест-сполуки D з Таблиці 1

L-2-аміно-2,3,3\*-тридейтеро-3-(3,4-дигідрофеніл)пропіонова кислота  
( $\alpha,\beta,\beta^*$ -D3-L-DOPA)

Тест-сполука D має 90 % збагачення дейтерієм в положенні  $\beta_R$ .

D одержують шляхом змішування 10 мольних % L-2-аміно-2,3(S)-дидейтеро-3-(3,4-дигідрофеніл)пропіонової кислоти з 90 мольними % L-2-аміно-2,3,3-тридейтеро-3-(3,4-дигідрофеніл)пропіонової кислоти (збагачення дейтерієм >98 % у всіх трьох положеннях). Експериментальні дані  $C_9H_{8,1}^{2}N_{2,9}NO_4$

Розраховані:	H 6,95	C 54,05	N 7,00	O 32,00
Проаналізовані:	H 6,95	C 54,02	N 7,00	O 31,98

Ступінь дейтерованості також визначали за допомогою ЯМР-спектроскопії. Для цього спектр ЯМР записували 500 МГц спектрометром. Як розчинник використовували d6-DMSO. Наступна Таблиця 3 показує відповідне положення в сполуці досліджуваного препарату D та інтеграл (AUC = площа під кривою) зареєстрованого спектру, що відображає вміст водню у відповідних положеннях.

Таблиця 3.

#### Результати ЯМР

положення	інтеграл (AUC)
кільце	3,02
$\alpha$	0,02
$\beta$	0,01
$\beta^*$	0,10

Приготування вихідного матеріалу L-2-аміно-2,3,3-тридейтеро-3-(3,4-дигідрофеніл)пропіонової кислоти описане в WO-A 2004/056724, приготування вихідного матеріалу L-2-аміно-2,3(S)-дидейтеро-3-(3,4-дигідрофеніл)пропіонової кислоти описане в WO-A 2007/093450.

Після змішування сполуки суміші можуть піддаватись подальшій обробці для отримання відповідного фармацевтичного продукту для ліків від хвороби Паркінсона, як визначено в наступних прикладах.

#### Приклад 3

Таблетка з плівковим покриттям, що містить  $\alpha,\beta,\beta^*$ -D3-L-DOPA

Склад ядра:

$\alpha,\beta,\beta^*$ -D3-L-DOPA

(досліджуваний препарат D) 40,00 мг

повідон 20,00 мг

сорбітол 7,00 мг

високодисперсний діоксид кремнію	2 мг
прежелатинізований крохмаль	40,00 мг
кроскармелоза натрію	13,30 мг
кармелоза натрію	20,05 мг
мікрокристалічна целюлоза	41,00 мг
магнію стеарат	2,00 мг
Плівкове покриття:	
гідроксипропілметилцелюлоза	16,00 мг
Macrogol 400™ (макрогол)	2,50 мг
оксид титану	3,00 мг
тальк	3,00 мг

- 5 Приготування:  $\alpha, \beta, \beta^*$ -D3-L-DOPA (досліджуваний препарат D) і високодисперсний діоксид кремнію гранулювали в змішувачі примусової дії з розчином повідону і сорбітолу. Гранули висушували, відсортовували, змішували з прежелатинізованим крохмалем, кроскармелозою натрію, кармелозою натрію і мікрокристалічною целюлозою, потім об'єднували з стеаратом магнію і пресували в таблетки. Таблетки покривали плівковим покриттям з гідроксипропілметилцелюлози, макроголу, діоксиду титану і тальку.

#### Приклад 4

Таблетка з плівковим покриттям, що містить  $\alpha, \beta, \beta^*$ -D3-L-DOPA і карбідоба

Склад ядра:

$\alpha, \beta, \beta^*$ -D3-L-DOPA (досліджуваний препарат D)	35,00 мг
карбідоба	25,00 мг
повідон	20,00 мг
сорбітол	7,00 мг
високодисперсний діоксид кремнію	2 мг
прежелатинізований крохмаль	40,00 мг
кроскармелоза натрію	13,30 мг
кармелоза натрію	20,05 мг
мікрокристалічна целюлоза	41,00 мг
магнію стеарат	2,00 мг
Плівкове покриття:	
гідроксипропілметилцелюлоза	16,00 мг
Macrogol 400™ (макрогол)	2,50 мг
оксид титану	3,00 мг
тальк	3,00 мг

- 10 Приготування:  $\alpha, \beta, \beta^*$ -D3-L-DOPA (досліджуваний препарат D), карбідоба і високодисперсний діоксид кремнію гранулювали в змішувачі примусової дії з розчином повідону і сорбітолу. Гранули висушували, відсортовували, змішували з прежелатинізованим крохмалем, кроскармелозою натрію, кармелозою натрію і мікрокристалічною целюлозою, потім об'єднували з стеаратом магнію і пресували в таблетки. Таблетки покривали плівковим покриттям з гідроксипропілметилцелюлози, макроголу, діоксиду титану і тальку.

- 15 Приклад 5

Таблетка з плівковим покриттям, що містить мікрокапсульовані  $\alpha, \beta, \beta^*$ -D3-L-DOPA і карбідоба

Склад ядра:

$\alpha, \beta, \beta^*$ -D3-L-DOPA (досліджуваний препарат D)	40,00 мг
карбідоба	25,00 мг
винна кислота	5,00 мг
повідон	20,00 мг
сорбітол	7,00 мг
твердий Eudragit RL™ (еудрагіт)	20,00 мг
високодисперсний діоксид кремнію	2 мг
прежелатинізований крохмаль	40,00 мг

крохмаль	
кроскармелоза натрію	13,30 мг
кармелоза натрію	20,05 мг
мікрокристалічна целюлоза	41,00 мг
магнію стеарат	2,00 мг
Плівкове покриття:	
гідроксипропілметилцелюлоза	16,00 мг
Macrogol 400™ (макрогол)	2,50 мг
оксид титану	3,00 мг
тальк	3,00 мг

- 5 Приготування:  $\alpha, \beta, \beta^*$ -D3-L-DOPA (досліджуваний препарат D), карбідова, сорбітол і еудрагіт мікрокапсулювали і гомогенізували в барабанному змішувачі з винною кислотою, високодисперсним діоксидом кремнію, повідоном, прежелатинізованим крохмалем, кроскармелозою натрію, кармелозою натрію і мікрокристалічною целюлозою, потім об'єднували з стеаратом магнію і пресували в таблетки. Таблетки покривали плівковим покриттям з гідроксипропілметилцелюлози, макроголу, діоксиду титану і тальку.

#### Приклад 6

Таблетка з плівковим покриттям, що містить мікрокапсульовані  $\alpha, \beta, \beta^*$ -D3-L-DOPA і бенсеразид

$\alpha, \beta, \beta^*$ -D3-L-DOPA (досліджуваний препарат D)	40,00 мг
бенсеразид	25,00 мг
винна кислота	5,00 мг
повідон	20,00 мг
сорбітол	7,00 мг
твердий Eudragit RL™ (еудрагіт)	20,00 мг
високодисперсний діоксид кремнію	2 мг
прежелатинізований крохмаль	40,00 мг
кроскармелоза натрію	13,30 мг
кармелоза натрію	20,05 мг
мікрокристалічна целюлоза	41,00 мг
магнію стеарат	2,00 мг
Плівкове покриття:	
гідроксипропілметилцелюлоза	16,00 мг
Macrogol 400™ (макрогол)	2,50 мг
оксид титану	3,00 мг
тальк	3,00 мг

- 10 Таблетки з плівковим покриттям готували так, як описано в Прикладі 5.

#### Приклад 7

Таблетка з плівковим покриттям, що містить  $\alpha, \beta, \beta^*$ -D3-L-DOPA і бенсеразид

Склад ядра:

$\alpha, \beta, \beta^*$ -D3-L-DOPA (досліджуваний препарат D)	35,00 мг
бенсеразид	25,00 мг
повідон	20,00 мг
сорбітол	7,00 мг
високодисперсний діоксид кремнію	2 мг
прежелатинізований крохмаль	40,00 мг
кроскармелоза натрію	13,30 мг
кармелоза натрію	20,05 мг
мікрокристалічна целюлоза	41,00 мг
магнію стеарат	2,00 мг
Плівкове покриття:	
гідроксипропілметилцелюлоза	16,00 мг
Macrogol 400™ (макрогол)	2,50 мг
оксид титану	3,00 мг

тальк 3,00 мг

- Приготування:  $\alpha, \beta, \beta^*$ -D3-L-DOPA (досліджуваний препарат D), бенсеразид і високодисперсний діоксид кремнію гранулювали в змішувачі примусової дії з розчином повідону і сорбітолу. Гранули висушували, відсортовували, змішували з прежелатинизованим крохмалем, кроскармелозою натрію, кармелозою натрію і мікрокристалічною целюлозою, потім об'єднували з стеаратом магнію і пресували в таблетки. Таблетки покривали плівковим покриттям з гідроксипропілметилцелюлози, макроголу, діоксиду титану і тальку.

#### Приклад 8

Таблетка з плівковим покриттям, що містить  $\alpha, \beta, \beta^*$ -D3-L-DOPA, карбідоба і ентакапон

Склад ядра:

$\alpha, \beta, \beta^*$ -D3-L-DOPA

(досліджуваний препарат D)	40,00 мг
карбідоба	25,00 мг
ентакапон	200,00 мг
повідон K30	20,00 мг
сорбітом, тип B	15,00 мг
манітол	9,00 мг
високодисперсний діоксид кремнію	2 мг
прежелатинизований крохмаль	40,00 мг
кроскармелоза натрію	13,30 мг
кармелоза натрію	20,05 мг
мікрокристалічна целюлоза	41,00 мг
магнію стеарат	2,00 мг

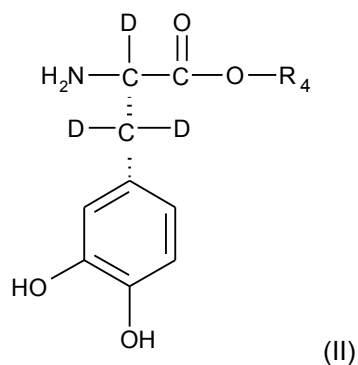
Плівкове покриття:

гідроксипропілметилцелюлоза	16,00 мг
Macrogol 400™ (макрогол)	2,50 мг
оксид титану	3,00 мг
тальк	3,00 мг

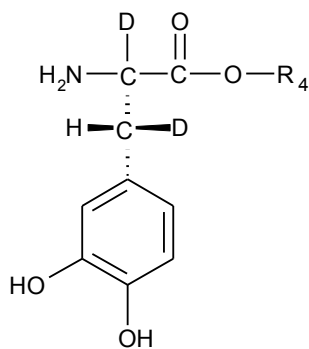
Таблетки з плівковим покриттям готують так, як описано в Прикладі 3.

#### ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

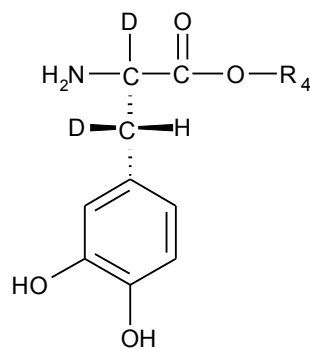
1. Композиція, яка містить сполуку Формули II:



і сполуку Формули III або її фізіологічно прийнятну, сіль, або сполуку Формули IV, або її фізіологічно прийнятну сіль:



(III)



(IV)

де:

R<sub>4</sub> являє собою водень, дейтерій, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл або C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкіл, дейтерований C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл або C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкіл в такому співвідношенні, щоб відрегулювати збагачення дейтерієм в збагачення дейтерієм в межах попередньо встановленого діапазону від 0,02 до 100 мол. % дейтерію, як визначено шляхом ЯМР-спектроскопії в d<sub>6</sub>-диметилсульфоксиді за допомогою спектрометра 500 МГц.

2. Композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що сполука згідно з Формулою II являє собою:

L-2-аміно-2,3,3-тридейтеро-3-(3,4-дигідрофеніл)пропіонову кислоту,  
L-2-аміно-2,3,3-тридейтеро-3-(3,4-дигідрофеніл)метилпропіонат,  
L-2-аміно-2,3,3-тридейтеро-3-(3,4-дигідрофеніл)етилпропіонат,  
L-2-аміно-2,3,3-тридейтеро-3-(3,4-дигідрофеніл)пропілпропіонат,  
L-2-аміно-2,3,3-тридейтеро-3-(3,4-дигідрофеніл)циклогексилпропіонат,  
L-2-аміно-2,3,3-тридейтеро-3-(3,4-дигідрофеніл)пердейтерометилпропіонат,  
L-2-аміно-2,3,3-тридейтеро-3-(3,4-дигідрофеніл)пердейтероетилпропіонат,  
L-2-аміно-2,3,3-тридейтеро-3-(3,4-дигідрофеніл)пердейтеропропілетилпропіонат,  
L-2-аміно-2,3,3-тридейтеро-3-(3,4-дигідрофеніл)пердейтероциклогексилпропіонат,  
або їхню фізіологічно прийнятну сіль, і де сполука згідно з Формулою III або Формулою IV являє собою:

L-2-аміно-2,3-дидейтеро-3-(3,4-дигідрофеніл)пропіонову кислоту,  
L-2-аміно-2,3-дидейтеро-3-(3,4-дигідрофеніл)метилпропіонат,  
L-2-аміно-2,3-дидейтеро-3-(3,4-дигідрофеніл)етилпропіонат,  
L-2-аміно-2,3-дидейтеро-3-(3,4-дигідрофеніл)пропілпропіонат,  
L-2-аміно-2,3-дидейтеро-3-(3,4-дигідрофеніл)циклогексилпропіонат,  
L-2-аміно-2,3-дидейтеро-3-(3,4-дигідрофеніл)пердейтерометилпропіонат,  
L-2-аміно-2,3-дидейтеро-3-(3,4-дигідрофеніл)пердейтероетилпропіонат,  
L-2-аміно-2,3-дидейтеро-3-(3,4-дигідрофеніл)пердейтеропропілетилпропіонат,  
L-2-аміно-2,3-дидейтеро-3-(3,4-дигідрофеніл) пердейтероциклогексилпропіонат,  
або їхню фізіологічно прийнятну сіль.

3. Композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що відсоток сполуки Формули II знаходиться в діапазоні від 0,1 до 99,9 мол. %.

4. Фармацевтична композиція, яка містить суміш 10 мол. % L-2-аміно-2,3-дидейтеро-3-(3,4-дигідрофеніл)пропіонової кислоти або її фізіологічно прийнятну сіль, і 90 мол. % L-2-аміно-2,3,3-тридейтеро-3-(3,4-дигідрофеніл)пропіонової кислоти, а також її фізіологічно прийнятну сіль, у фармакологічно активній кількості для лікування хвороби Паркінсона, синдрому втомлених ніг, бічного аміотрофічного склерозу або множинної системної атрофії і, необов'язково, фармацевтично прийнятну допоміжну речовину і добавку.

5. Фармацевтична композиція за п. 4, яка додатково містить фармакологічно активну кількість карбідопи, бенсеразиду або ентакапону або їхньої суміші.

6. Композиція за п. 3, яка **відрізняється** тим, що відсоток сполуки згідно з Формулою II знаходиться в діапазоні від 5 до 95 мол. %.

7. Композиція за п. 3, яка **відрізняється** тим, що відсоток сполуки згідно з Формулою II знаходиться в діапазоні від 78 до 95 мол. %.

8. Композиція за п. 1, яка являє собою фармацевтичну композицію і яка додатково містить фармацевтично прийнятну допоміжну речовину або добавку.

9. Композиція за п. 6, яка являє собою фармацевтичну композицію і яка додатково містить фармацевтично прийнятну допоміжну речовину або добавку.



10. Композиція за п. 7, яка являє собою фармацевтичну композицію і яка додатково містить фармацевтично прийнятну допоміжну речовину або добавку.

---

Комп'ютерна верстка Л. Бурлак

---

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

---

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