

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202090330** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2020.06.02

(22) Дата подачи заявки
2018.07.19

(51) Int. Cl. *A61K 45/06* (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 31/198 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)

(54) **КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ РАССТРОЙСТВ, СВЯЗАННЫХ СО
СТРЕССОМ**

(31) 15/653,837; 62/628,687

(32) 2017.07.19; 2018.02.09

(33) US

(86) PCT/US2018/042874

(87) WO 2019/018633 2019.01.24

(71) Заявитель:

**ХОФФМАН ТЕКНОЛОДЖИЗ, ИНК.
(US)**

(72) Изобретатель:

Хоффман Стивен, Ротман Джон (US)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится в основном к композициям, наборам и способам лечения связанных со стрессом расстройств, включая, но не ограничиваясь ими, посттравматическое стрессовое расстройство.

A1

202090330

202090330

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-560937ЕА/041

КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ РАССТРОЙСТВ, СВЯЗАННЫХ СО СТРЕССОМ

Перекрестная ссылка на родственные заявки

Настоящая заявка испрашивает преимущество приоритета согласно заявке на патент США No. 15/653837, поданной 19 июля 2017 года, и предварительной заявке на патент США No. 62/628687, поданной 9 февраля 2018 года, содержание которых полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки.

Область техники

Настоящие изобретения относятся в основном к композициям, наборам и способам лечения связанных со стрессом расстройств, включая, но не ограничиваясь ими, посттравматическое стрессовое расстройство.

Уровень техники

Американская психиатрическая ассоциация определяет посттравматическое стрессовое расстройство ("ПТСР") как психическое расстройство, которое может возникнуть у человека, пережившего или ставшего свидетелем травматического события, такого как стихийное бедствие, серьезный несчастный случай, террористический акт, война/боевые действия, сексуальное насилие или другие угрозы в жизни человека. ПТСР, которое раньше называлось шоковым ударом или синдромом усталости в бою, обычно является долговременным следствием травматических испытаний, которые вызывают сильный страх, беспомощность или ужас, таких как сексуальное или физическое насилие, неожиданная смерть любимого человека, несчастный случай, война, или стихийное бедствие. Семьи жертв также могут заболеть ПТСР, а также сотрудники служб спасения и спасатели.

У большинства людей, которые переживают травмирующее событие, будут реакции, включающие шок, гнев, нервозность, страх и даже вину. Для большинства людей эти чувства со временем проходят. Но для человека с ПТСР эти чувства продолжаются и даже усиливаются, становясь настолько сильными, что не дают человеку вести нормальную жизнь.

Те, кто страдает от ПТСР, как правило, имеют ненормальный уровень гормонов стресса. Исследования показали, что у людей с ПТСР уровни кортизола ниже, чем у тех, у кого нет ПТСР, и уровни адреналина и норадреналина выше среднего.

Существует потребность в улучшенных композициях и способах лечения ПТСР.

Сущность

Настоящее изобретение предоставляет способы, композиции и наборы для лечения ПТСР и других связанных со стрессом расстройств у субъекта, нуждающегося в этом. В некоторых вариантах осуществления способы включают введение субъекту эффективного количества ингибитора тирозингидроксилазы. В других вариантах осуществления изобретение относится к способам, которые дополнительно включают введение субъекту

эффективного количества одного или более модуляторов стресса, таких как вазопрессин, производные вазопрессина, стимуляторы ацетилхолина, γ -аминомасляная кислота (ГАМК) и другие средства, которые, как известно, полезны при лечении тревоги или возбужденного состояния.

Настоящее изобретение также предоставляет способы снижения уровня одного или более из адреналина и норадреналина у субъекта, нуждающегося в этом. В некоторых вариантах осуществления способы включают введение субъекту эффективного количества ингибитора тирозингидроксилазы. В других вариантах осуществления изобретение относится к способам, которые дополнительно включают введение субъекту эффективного количества ингибитора тирозингидроксилазы и одного или более модуляторов стресса.

В других вариантах осуществления изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим ингибитор тирозингидроксилазы и один или более модуляторов стресса. Также предоставлены наборы, содержащие ингибитор тирозингидроксилазы и один или более модуляторов стресса вместе с упаковкой для них.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЛЛЮСТРАТИВНЫХ ВАРИАНТОВ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

Настоящее изобретение может быть более легко понято посредством ссылки на следующее подробное описание, которое составляет часть этого раскрытия. Следует понимать, что настоящее изобретение не ограничивается конкретными веществами, способами, условиями или параметрами, описанными и/или показанными в настоящем документе, и что терминология, используемая в настоящем документе, предназначена только для описания конкретных вариантов осуществления в качестве примера и не предназначена для ограничения заявленного изобретения.

Если не определено иное, научные и технические термины, используемые в связи с настоящей заявкой, должны иметь значения, которые обычно понимаются специалистами в данной области техники. Кроме того, если контекст не требует иного, термины в единственном числе включают множественное число, а термины во множественном числе включают единственное число.

Как использовано выше и во всем описании, следующие термины и сокращения, если не указано иное, должны пониматься как имеющие следующие значения.

В настоящем описании формы единственного числа включают ссылку на множественное число, а ссылка на конкретное числовое значение включает, по меньшей мере, это конкретное значение, если контекст явно не указывает на иное. Таким образом, например, ссылка на «соединение» является ссылкой на одно или более таких соединений и их эквивалентов, известных специалистам в данной области, и так далее. Термин «множество», используемый в настоящем документе, означает более одного. Когда выражается диапазон значений, другой вариант осуществления включает одно конкретное значение и/или другое конкретное значение. Точно так же, когда значения выражены в виде аппроксимаций с использованием предшествующего слова «примерно»,

подразумевается, что конкретное значение образует другой вариант осуществления. Все диапазоны являются инклюзивными и комбинируемыми.

Используемые в настоящем документе термины «компонент», «композиция», «композиция соединений», «соединение», «лекарственное средство», «фармакологически активное средство», «активное средство», «терапевтическое средство», «терапия», «лечение», или «медикамент» используются в настоящем описании взаимозаменяемо для обозначения соединения или соединений или композиции вещества, которые при введении субъекту (человеку или животному) вызывают желаемый фармакологический и/или физиологический эффект посредством местного и/или системного действия.

Используемые в настоящем описании термины «лечение» или «терапия» (а также их различные формы) включают превентивное (например, профилактическое), радикальное или паллиативное лечение. Используемый в настоящем описании термин «лечение» включает облегчение или уменьшение, по меньшей мере, одного побочного или неблагоприятного эффекта или симптома состояния, заболевания или расстройства. Благоприятные или желательные клинические результаты в результате лечения или терапии включают, но не ограничиваются ими, облегчение симптомов, уменьшение степени заболевания или состояния, стабилизацию заболевания или состояния (то есть, когда заболевание или состояние не имеют ухудшение), задержку или замедление прогрессирования заболевания или состояния, улучшение или смягчение заболевания или состояния и ремиссию (частичную или полную) заболевания или состояния, обнаруживаемого или необнаруживаемого. К тем, кто нуждается в лечении, относятся те, кто уже имеет заболевание или состояние, а также те, кто склонен иметь заболевание или состояние, или те, у кого необходимо предотвратить заболевание или состояние.

Термин «алкил» используется в настоящем описании для обозначения насыщенных алифатических углеводородных групп с прямой и разветвленной цепью. В некоторых вариантах осуществления алкильная группа имеет от 1 до примерно 6 атомов углерода. В других вариантах осуществления алкильная группа имеет от 1 до примерно 4 атомов углерода, то есть «низший алкил».

Термин «алкенил» относится к алкильной группе, содержащей по меньшей мере одну двойную связь. В некоторых вариантах осуществления алкенильная группа содержит по меньшей мере одну двойную связь. В дополнительных вариантах осуществления алкенильная группа содержит одну или две двойные связи. В дополнительных вариантах осуществления алкенильная группа содержит одну двойную связь. В других вариантах осуществления алкенильная группа имеет от 1 до примерно 6 атомов углерода. В других вариантах осуществления алкенильная группа имеет от 1 до примерно 4 атомов углерода, то есть низший «алкенил».

Термин "галоген", используемый в настоящем описании, относится к группам Cl, Br, F или I.

Заболевания или расстройства, подвергаемые лечению, как описано в настоящем документе, включают посттравматическое стрессовое расстройство, например, ПТСР. По

данным Национального центра по изучению ПТСР, существует пять основных типов посттравматического стрессового расстройства: нормальная реакция на стресс, острое стрессовое расстройство, неосложненное ПТСР, сопутствующее ПТСР и комплексное ПТСР. Для целей настоящей спецификации ПТСР может включать любой из известных типов и подтипов. В некоторых вариантах осуществления ПТСР представляет собой нормальную реакцию на стресс ПТСР. В дополнительных вариантах осуществления ПТСР представляет собой острое стрессовое расстройство ПТСР. В других вариантах осуществления ПТСР представляет собой неосложненное ПТСР. В еще одних вариантах осуществления ПТСР представляет собой сопутствующее ПТСР. В еще других вариантах осуществления ПТСР представляет собой комплексное ПТСР.

В отношении ПТСР, например, неблагоприятный или негативный эффект или симптомы могут включать любые из тех, которые являются предметом диагностических критериев, указанных для ПТСР в American Psychiatric Association's Diagnostic and Statistical Manual, Fifth Edition (DSM-5, DSM-V), содержание которого включено в настоящий документ посредством ссылки, включая, но не ограничиваясь ими: по меньшей мере, одно из навязчивых мыслей, ночных кошмаров, непроизвольное прокручивание в памяти произошедшего, эмоциональный дистресс после воздействия травматических напоминаний и физическая реактивность после воздействия травматических напоминаний; по меньшей мере одно из связанных с травмой мыслей или чувств и связанных с травмой напоминаний; по меньшей мере два из неспособности вспомнить основные аспекты травмы, чрезмерно негативных мыслей и суждений о себе или о мире, преувеличенного обвинения себя или других в причинении травмы, негативного аффекта, снижение интереса к деятельности, чувства одиночества и трудности с переживанием положительного аффекта; и по меньшей мере два из раздражительности или агрессии, рискованного или разрушительного поведения, сверхбдительности, повышенной реакции испуга, трудности с концентрацией внимания и проблемы со сном. Оценка симптомов ПТСР или любого из симптомов настоящего изобретения может быть выполнена с использованием способов, известных в данной области техники.

Используемый выше и по всему изобретению термин «эффективное количество» относится к количеству, эффективному в дозировках и в течение необходимых периодов времени для достижения желаемого результата в отношении лечения соответствующего расстройства, состояния или побочного эффекта. Следует понимать, что эффективное количество компонентов по настоящему изобретению будет варьироваться от пациента к пациенту не только в отношении конкретного выбранного соединения, компонента или композиции, пути введения и способности компонентов вызывать желаемый результат у индивидуума, но также и в зависимости от таких факторов, как состояние заболевания или тяжесть состояния, подлежащего облегчению, уровень гормонов, возраст, пол, вес индивидуума, состояние пациента, тяжесть патологического состояния, подлежащего лечению, сопутствующая лекарственная терапия, специальные диеты, за которыми следует конкретный пациент, способов введения, место назначения, физиологического

состояния пациента, является ли пациент человеком или животным, является ли лечение профилактическим или терапевтическим, а также другие факторы, которые будут признаны специалистами в данной области, при этом соответствующая дозировка определяется по усмотрению лечащего врача. Режимы дозирования могут быть скорректированы для обеспечения улучшенного терапевтического ответа с использованием рутинных способов, известных специалистам в данной области, для оптимизации безопасности и эффективности. Эффективным количеством является также количество, при котором любые токсические или вредные эффекты компонентов перевешиваются терапевтически полезными эффектами.

«Фармацевтически приемлемый» относится к тем соединениям, материалам, композициям и/или лекарственным формам, которые в рамках здравого медицинского заключения подходят для контакта с тканями людей и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или других проблемных осложнений, соразмерных с разумным соотношением пользы/риска.

В рамках настоящего изобретения раскрытые соединения могут быть получены в форме фармацевтически приемлемых солей. «Фармацевтически приемлемые соли» относятся к производным раскрытых соединений, где исходное соединение модифицировано путем получения его кислых или основных солей. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают, но не ограничиваются ими, соли минеральных или органических кислот основных остатков, таких как амины; щелочные или органические соли кислотных остатков, таких как карбоновые кислоты; и тому подобное. Фармацевтически приемлемые соли включают обычные нетоксичные соли или четвертичные аммониевые соли исходного соединения, образованные, например, из нетоксичных неорганических или органических кислот. Например, такие общепринятые нетоксичные соли включают соли, полученные из неорганических кислот, таких как хлористоводородная, бромистоводородная, серная, сульфаминовая, фосфорная, азотная и тому подобное; и соли, полученные из органических кислот, таких как уксусная, пропионовая, янтарная, гликолевая, стеариновая, молочная, яблочная, винная, лимонная, аскорбиновая, пимоевая, малеиновая, гидроксималеиновая, фенилуксусная, глутаминовая, бензойная, салициловая, сульфаниловая, 2-ацетоксибензойная, фумаровая, толуолсульфоновая, метансульфоновая, этан дисульфоновая, щавелевая, изэтионовая и тому подобное. Эти физиологически приемлемые соли получают способами, известными в данной области техники, например, путем растворения свободных оснований амина с избытком кислоты в водном спирте или нейтрализации свободной карбоновой кислоты основанием щелочного металла, таким как гидроксид, или амином.

Соединения, описанные в настоящем документе, могут быть получены в альтернативных формах. Например, многие аминоксодержащие соединения могут быть использованы или получены в виде кислотно-аддитивной соли. Часто такие соли улучшают характеристики выделения и обработки соединения. Например, в зависимости от реагентов, условий реакции и т.п., описанные в настоящем документе соединения

могут быть использованы или получены, например, в виде их гидрохлоридных или тозилатных солей. Изоморфные кристаллические формы, все хиральные и рацемические формы, N-оксид, гидраты, сольваты и гидраты кислых солей, также входят в объем настоящего изобретения.

Определенные кислотные или основные соединения по настоящему изобретению могут существовать в виде цвиттерионов. Предполагается, что все формы соединений, включая свободную кислоту, свободное основание и цвиттерионы, входят в объем настоящего изобретения. В данной области хорошо известно, что соединения, содержащие как amino-, так и карбоксигруппы, часто существуют в равновесии с их цвиттерионными формами. Таким образом, любое из описанных в настоящем документе соединений, которые содержат, например, как amino-, так и карбоксигруппы, также включают ссылку на их соответствующие цвиттерионы.

Термин «стереоизомеры» относится к соединениям, которые имеют идентичное химическое строение, но отличаются расположением атомов или групп атомов в пространстве. Термин «энантиомеры» относится к стереоизомерам, которые являются зеркальным отображением друг друга, которые не совпадают при наложении.

Термин «введение» означает либо непосредственное введение соединения или композиции по настоящему изобретению, либо введение его пролекарства, производного или аналога, которое образует эквивалентное количество активного соединения или вещества в организме.

Термины «субъект», «индивидуум» и «пациент» используются в настоящем документе взаимозаменяемо и относятся к животному, например, человеку, для которого предусмотрено лечение, включая профилактическое лечение, фармацевтической композицией согласно настоящему изобретению. Используемый в настоящем документе термин «субъект» относится к человеку и животным, не относящимся к человеку. Термины «животные, не относящиеся к человеку» и «млекопитающие, не относящиеся к человеку», используются в настоящем документе взаимозаменяемо и включают всех позвоночных, например, млекопитающих, таких как приматы, отличные от человека (особенно высшие приматы), овцы, собаки, грызуны (например, мыши или крысы), морская свинка, коза, свинья, кошка, кролики, коровы, лошади и не млекопитающих, такие как рептилии, амфибии, цыплята и индюки. В некоторых вариантах осуществления пациент представляет собой человека. В других вариантах осуществления пациент представляет собой млекопитающее, не относящееся к человеку. В дополнительных вариантах осуществления пациент представляет собой трансгенное млекопитающее, не относящееся к человеку.

Используемый в настоящем документе термин «ингибитор» включает соединения, которые ингибируют экспрессию или активность белка, полипептида или фермента и необязательно означают полное ингибирование экспрессии и/или активности. Скорее, ингибирование включает ингибирование экспрессии и/или активности белка, полипептида или фермента до степени и в течение времени, достаточных для получения желаемого

эффекта.

Без ограничения каким-либо конкретным механизмом действия, полагают, что способы по настоящему изобретению лечат ПТСР и другие связанные со стрессом расстройства путем уменьшения количества катехоламинов, секретируемых в кровотоки.

Предложены способы лечения кишечного ПТСР и других связанных со стрессом расстройств у субъекта. Такие способы могут включать введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества ингибитора тирозингидроксилазы. Другие такие способы включают введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества ингибитора тирозингидроксилазы и эффективного количества одного или более дополнительных терапевтических средств, например, одного или более дополнительных «модуляторов стресса».

Согласно способам, раскрытым в настоящем описании, по меньшей мере, один из следующих симптомов будет уменьшен по продолжительности и/или степени тяжести: навязчивые мысли, ночные кошмары, непроизвольное прокручивание в памяти произошедшего, эмоциональный дистресс после воздействия травматических напоминаний, физическая реактивность после воздействия травматических напоминаний, связанные с травмой мысли или чувства, связанные с травмой напоминания, неспособность вспомнить основные аспекты травмы, чрезмерно негативные мысли и суждения о себе или о мире, преувеличенное обвинение себя или других в причинении травмы, негативный аффект, снижение интереса к деятельности, чувство одиночества, трудность с переживанием положительного аффекта, раздражительность или агрессия, рискованное или разрушительное поведение, сверхбдительность, повышенная реакция испуга, трудности с концентрацией внимания и проблемы со сном.

Этот ингибитор тирозингидроксилазы и дополнительное терапевтическое средство (например, модулятор стресса) можно вводить одновременно, отдельно или последовательно. В некоторых вариантах осуществления ингибитор тирозингидроксилазы и дополнительное средство (например, модулятор стресса) вводят одновременно. В дополнительных вариантах осуществления ингибитор тирозингидроксилазы и дополнительное средство (например, модулятор стресса) вводят раздельно. В других вариантах осуществления, ингибитор тирозингидроксилазы и дополнительное средство (например, модулятор стресса) вводят последовательно. В некоторых аспектах дополнительное средство (например, модулятор стресса) вводят перед сном.

Введение ингибитора тирозингидроксилазы или ингибитора тирозингидроксилазы и дополнительного средства (например, модулятора стресса) может осуществляться различными путями, включая пероральное, назальное, подкожное, внутривенное, внутримышечное, трансдермальное, вагинальное, ректальное введение или в любой их комбинации. Трансдермальное введение может быть осуществлено с использованием, например, олеиновой кислоты, 1-метил-2-пирролидона, додецилнораоксиэтилен гликоль моноэфира.

В других подходящих вариантах осуществления изобретения ингибитор

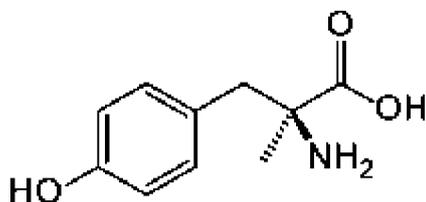
тирозингидроксилазы и дополнительное средство (например, модулятор стресса) вводят ежедневно или в течение цикла, состоящего из пяти-семи дней введения ингибитора тирозингидроксилазы и дополнительного средства (например, модулятора стресса), и от одного до двух дней без введения ингибитора тирозингидроксилазы и модулятора стресса. В некоторых вариантах осуществления ингибитор тирозингидроксилазы вводят ежедневно. В других вариантах осуществления ингибитор тирозингидроксилазы и дополнительное средство (например, модулятор стресса) вводят ежедневно. В некоторых подходящих вариантах осуществления изобретения осуществляют по меньшей мере шесть из указанных циклов введения. В некоторых подходящих вариантах осуществления ингибитор тирозингидроксилазы и дополнительное средство (например, модулятор стресса) вводят отдельными дозами. В других вариантах осуществления ингибитор тирозингидроксилазы вводят в одной, двух, трех или четырех дозах каждый день.

В некоторых подходящих вариантах осуществления изобретения от примерно 25 до примерно 500 мг ингибитора тирозингидроксилазы вводят или в виде одной дозы, или отдельными дозами. В некоторых аспектах дозировка ингибитора тирозингидроксилазы составляет от примерно 1 мг до примерно 4 г. В других аспектах дозировка ингибитора тирозингидроксилазы составляет от примерно 3 мг до примерно 1000 мг. В дополнительных аспектах дозировка ингибитора тирозингидроксилазы составляет от примерно 5 мг до примерно 500 мг, примерно 5 до примерно 100 мг, примерно 10 до примерно 100 мг, примерно 10 до примерно 90 мг, примерно 10 до примерно 80 мг, примерно 10 до примерно 70 мг, примерно 10 до примерно 60 мг, примерно 10 до примерно 50 мг, примерно 10 до примерно 40 мг, примерно 10 до примерно 30 мг, примерно 10 до примерно 25 мг, или примерно 10 до примерно 20 мг. В некоторых подходящих вариантах осуществления дозировка ингибитора тирозингидроксилазы составляет примерно 25 мг, примерно 10 мг, примерно 15 мг, примерно 20 мг, примерно 30 мг, примерно 35 мг, примерно 40 мг, примерно 45 мг, примерно 50 мг, примерно 55 мг, примерно 60 мг, примерно 65 мг, примерно 70 мг, примерно 75 мг, примерно 80 мг, примерно 85 мг, примерно 90 мг, примерно 95 мг или примерно 100 мг. В дополнительных аспектах дозировка ингибитора тирозингидроксилазы составляет примерно 60 мг. В других аспектах дозировка ингибитора тирозингидроксилазы составляет примерно 60 мг для перорального введения. В дополнительных аспектах дозировка ингибитора тирозингидроксилазы составляет примерно 0,25 мл суспензии 2 мг/мл. В еще других аспектах дозировка ингибитора тирозингидроксилазы составляет примерно 0,25 мл суспензии 2 мг/мл для подкожного введения.

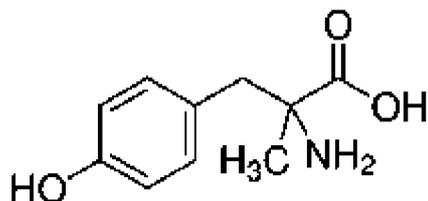
Предпочтительный ингибитор тирозингидроксилазы хорошо известен в данной области и полностью описан, например, в публикации заявки на патент США No. 2015/0290279, 2015/0216827, 2015/0111937, 2015/0111878, 2013/0184214 и 20130183263; патенте США No. 8481498, 9308188 и 9326962; и публикации Международной заявки на патент No. WO-2015/061328, которые полностью включены в настоящее описание

посредством ссылки. Может быть использован любой подходящий ингибитор тирозингидроксилазы, известный специалисту в данной области.

В определенных вариантах осуществления ингибитор тирозингидроксилазы представляет собой производное тирозина. Производное тирозина может существовать в различных изомерных формах, включая стереоизомеры и энантиомеры. Производное тирозина может, например, существовать в L-форме или D-форме. Производное тирозина может, например, также существовать в рацемической форме. Типичные производные тирозина включают один или более из метил-(2R)-2-амино-3-(2-хлор-4-гидроксифенил)пропаноата, гидрохлорида этилового эфира D-тирозина, H-D-Тур(TBU)-аллилового эфира метил-(2R)-2-амино-3-(2,6-дихлор-3,4-диметоксифенил)пропаноата HCl, метил-(2R)-2-амино-3-(3-хлор-4,5-диметоксифенил)пропаноата, метил-(2R)-2-амино-3-(2-хлор-3-гидрокси-4-метоксифенил)пропаноата, метил-(2R)-2-амино-3-(4-[(2-хлор-6-фторфенил)метокси]фенил)пропаноата, метил-(2R)-2-амино-3-(2-хлор-3,4-диметоксифенил)пропаноата, метил-(2R)-2-амино-3-(3-хлор-5-фтор-4-гидроксифенил)пропаноата, диэтил-2-(ацетиламино)-2-(4-[(2-хлор-6-фторбензил)окси]бензилмалоната, метил-(2R)-2-амино-3-(3-хлор-4-метоксифенил)пропаноата, метил-(2R)-2-амино-3-(3-хлор-4-гидрокси-5-метоксифенил)пропаноата, метил-(2R)-2-амино-3-(2,6-дихлор-3-гидрокси-4-метоксифенил)пропаноата, метил-(2R)-2-амино-3-(3-хлор-4-гидроксифенил)пропаноата, H-DL-tyr-OMe HCl, H-3,5-дйод-tyr-OMe HCl, H-D-3,5-дйод-tyr-OMe HCl, H-D-tyr-OMe HCl, гидрохлорида метилового эфира D-тирозина, D-тирозин-OMe HCl, гидрохлорида метил-D-тирозината, (2R)-2-амино-3-(4-гидроксифенил)пропионовой кислоты, гидрохлорида (2R)-2-амино-3-(4-гидроксифенил)метилового эфира, гидрохлорида метил-(2R)-2-амино-3-(4-гидроксифенил)пропаноата, гидрохлорида метил-(2R)-2-азанил-3-(4-гидроксифенил)пропаноата, 3-хлор-L-тирозина, 3-нитро-L-тирозина, гидрохлорида этилового эфира 3-нитро-L-тирозина, DL-m-тирозина, DL-o-тирозина, Вос-Тур(3,5-I₂)-OSu, Fmoc-tyr(3-NO₂)-OH и α-метил-DL-тирозина. В некоторых вариантах осуществления изобретения производное тирозина представляет собой α-метил-L-тирозин, как показано ниже:



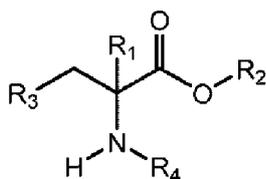
В других вариантах осуществления производное тирозина представляет собой α-метил-D-тирозин. В других вариантах осуществления, производное тирозина представляет собой α-метил-DL-тирозин в рацемической форме, как показано ниже:



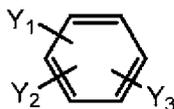
α -Метил-DL-тирозина также упоминается в настоящем описании как DNP-01 или L1-79 или AMPT или α -метил-пара-тирозин. Другими словами, альтернативные названия α -метил-DL-тирозина включают, например, DNP-01, L1-79, AMPT и α -метил-пара-тирозин.

В некоторых вариантах осуществления производное тирозина представляет собой структурный вариант α -метил-L-тирозина или α -метил-DL-тирозина. Структурные варианты α -метил-L-тирозина или α -метил-DL-тирозина хорошо известны в данной области и полностью описаны, например, в патенте США No. 4160835, который полностью включен в настоящее описание посредством ссылки.

В других вариантах осуществления производное тирозина арилаланиновое соединение, имеющее формулу:

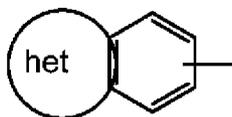


где R_1 представляет собой H, метиловую или этиловую сложноэфирную группу, или C_{1-4} алкил; R_2 представляет собой H, низший алкенил, сукцинимид или C_{1-4} алкил; R_3 представляет собой замещенное бензольное кольцо следующей формулы:

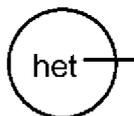


где Y_1 , находится в пара-положении и представляет собой H, гидроксигруппу, метиловый эфир, диметиловый эфир, триметиловый эфир или незамещенный или галогензамещенный бензил; Y_2 и Y_3 являются одинаковыми или различными и где один или оба Y_2 и Y_3 расположены в мета-положении или орто-положении, и где Y_2 и Y_3 представляют собой H, гидроксигруппу, галоген, метиловый эфир или нитро; и R_4 представляет собой водород, ацетил, трет-бутилоксикарбонил или флуоренилметилоксикарбонил. В некоторых вариантах осуществления, R_2 представляет собой низший алкил. В других вариантах осуществления Y_1 и Y_2 являются одинаковыми или различными и представляют собой водород, цианоаминую группу, карбоксил, циано, тиокарбамоил, аминометил, гуанидино, гидроксигруппу, метансульфонамидо, нитро, аминую группу, метансульфонилокси, карбоксиметокси, формил, метокси или замещенное или незамещенное 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее углерод и один или более атомов азота, серы или кислорода, конкретными примерами таких гетероциклических колец являются пиррол-1-

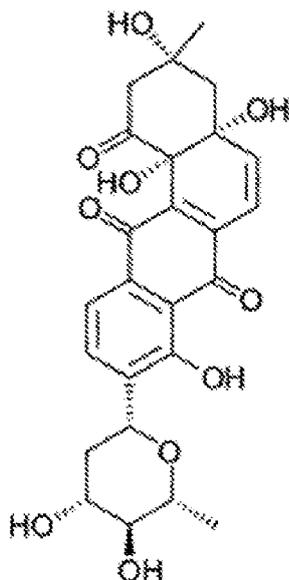
ил, 2-карбокспиррол-1-ил, имидазол-2-иламино, индол-1-ил, карбазол-9-ил, 4,5-дигидро-4-гидрокси-4-трифторметилтиазол-3-ил, 4-трифторметилтиазол-2-ил, имидазол-2-ил и 4,5-дигидроимидазол-2-ил, такой, что (а) Y_1 и Y_2 не могут оба быть гидроксигруппами, (b) Y_1 и Y_2 не могут оба быть водородом и (с) когда один из Y_1 и Y_2 является водородом, другой не может быть гидроксигруппой. В одном примере R_3 представляет собой замещенное или незамещенное бензогетероциклическое кольцо, имеющее формулу:



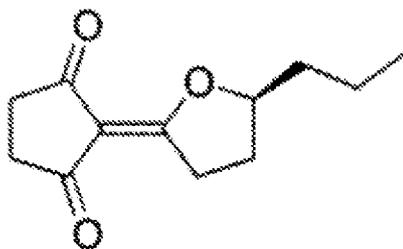
где бензогетероциклическое кольцо представляет собой индолин-5-ил, 1-(N-бензоилкарбамимидоил)индолин-5-ил, 1-карбамимидоилиндолин-5-ил, 1H-2-оксиндол-5-ил, индол-5-ил, 2-меркаптобензимидазол-5(6)-ил, 2-аминобензимидазол-5(6)-ил, 2-метансульфонамидо-бензимидазол-5(6)-ил, 1H-бензоксазол-2-он-6-ил, 2-аминобензотиазол-6-ил, 2-амино-4-меркаптобензотиазол-6-ил, 2,1,3-бензотиадиазол-5-ил, 1,3-дигидро-2,2-диоксо-2,1,3-бензотиадиазол-5-ил, 1,3-дигидро-1,3-диметил-2,2-диоксо-2,1,3-бензотиадиазол-5-ил, 4-метил-2(1H)-оксохинолин-6-ил, хиноксалин-6-ил, 2-гидроксихиноксалин-6-ил, 2-гидроксихиноксалин-7-ил, 2,3-дигидроксихиноксалин-6-ил или 2,3-дигидро-3(4H)-оксо-1,4-бензоксазин-7-ил. В другом примере R_3 представляет собой замещенное или незамещенное гетероциклическое кольцо, имеющее формулу:



где гетероциклическое кольцо представляет собой 5-гидрокси-4H-пиран-4-он-2-ил, 2-гидроксипирид-4-ил, 2-аминопирид-4-ил, 2-карбокспирид-4-ил или тетраоло[1,5-a]пирид-7-ил. В других вариантах осуществления ингибитор тирозингидроксилазы представляет собой аквамицин. В дополнительных вариантах осуществления ингибитор трипсин гидроксилазы представляет собой аквамицин формулы:



В дополнительных вариантах осуществления ингибитор тирозингидроксилазы представляет собой ouidenone. В других вариантах осуществления ингибитор тирозингидроксилазы представляет собой ouidenone формулы:



Другие подходящие ингибиторы тирозингидроксилазы, известные специалисту в данной области, также могут быть использованы. Примеры других ингибиторов тирозингидроксилазы включают, например, но не ограничиваются ими, циклогексимид, анисомицин, 3-йод-L-тирозин, пиратрион, производные фенилкарбонила, имеющие катехоловые или трифенольные кольцевые системы, например, производные фенэтиламина и галловой кислоты, 4-изопропилтрополон, 2-(4-тиазолил)бензимидазол, 8-гидроксихинолин, о-фенантролин, 5-йод-8-гидроксихинолин, билирубин, 2,9-диметил-1,10-фенантролин, α - α' -дипиридил, дибензо[f, h]хиноксалин, 2,4,6-трипиридил-s-триазин, этил 3-амино-4H-пирролоизоксазол-5(6H)-карбоксилат, α -нитрозо- β -нафтол, натрий диэтилдитиокарбамат и этилендиаминтетрауксусная кислота. См., R Hochster, *Metabolic Inhibitors V4: A Comprehensive Treatise* 52 Elsevier (2012).

В некоторых способах по изобретению 60 мг производного тирозина вводят перорально и 0,25 мл суспензии 2 мг/мл производного тирозина вводят подкожно. Предпочтительно, 50-1500 мг α -метил-DL-тирозина вводят ежедневно.

В других аспектах, раскрытие описывает введение терапевтически эффективного количества одного или более дополнительных терапевтических средств, например, одного или более «модуляторов стресса», полезных при лечении ПТСР. Типичные

терапевтические средства, например, модуляторы стресса, включают вазопрессин, производные вазопрессина, стимуляторы ацетилхолина, глюкокортикоиды, каннабиноиды, нейромодуляторы или другие средства, о которых известно, что они полезны при лечении тревоги или возбужденного состояния, включая, но не ограничиваются ими, лекарственные средства класса бензодиазепинов или антидепрессанты.

Производные вазопрессина включают 1-деамино-8-D-аргинин вазопрессин (DDAVP), 1-деамино-4-валин-8-D-аргинин вазопрессин (DVAVP) и 8-аргинин вазопрессин (AVP).

Стимуляторы ацетилхолина включают как прямые, так и непрямые агонисты ацетилхолина, такие как меланотаны, вазопрессин, десмопрессин, бетанехол, карбахол, цевимелин, пилокарпин, амбеноний, демекариум, донезепил, эдрофоний, галантамин, неостигмин, физостигмин, пиридостигмин, ривастигмин, такрин и эхотиофат (включая их соли).

Типичные бензодиазепиновые препараты включают клоразепат, диазепам, флуразепам, галазепам, празепам, лоразепам, лорметазепам, оксазепам, темазепам, клоназепам, флунизепам, ниметазепам, нитразепам, адиназол, алпразолам, эстазол, триазолам, климазол, лопразолам и мидазол.

В других вариантах осуществления один или более дополнительных терапевтических средств, например, модуляторов стресса, представляет собой антидепрессант, например, но не ограничиваясь ими, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (SSRI), селективные ингибиторы обратного захвата серотонина-норэпинефрина (SNRI) или трициклические антидепрессанты. Дополнительные примеры антидепрессантов включают, но не ограничиваются ими, сертралин (Zoloft), флуоксетин, пароксетин (Paxil), венлафаксин или празозин. Типичные SSRI включают циталопрам, флувоксамин, эсциталопрам, пароксетин, сертралин и флуоксетин (включая их соли).

В некоторых вариантах осуществления, терапевтически эффективная концентрация других нейромодуляторов может быть добавлена вместе с ингибитором тирозингидроксилазы. Примеры таких нейромодуляторов включают, но не ограничиваются ими, вазопрессин или аналоги, такие как десмопрессин, и средства, которые стимулируют эффективные концентрации ацетилхолина или гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК).

Дозировка одного или более модуляторов стресса может включать терапевтически эффективное или клинически приемлемое количество. В другом примере дозировка одного или более дополнительных терапевтических средств, например, «модуляторов стресса», представляет собой количество, которое дополняет или усиливает действие ингибитора тирозингидроксилазы, описанного здесь.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, способы дополнительно включают оценку у субъекта одного или более симптомов связанного со стрессом расстройства и/или уровня одного или более метаболических агентов, включая желчные

кислоты, инсулин, глюкагоноподобный пептид, триглицериды или жирные кислоты. Эта стадия оценки может быть выполнена до указанной стадии введения или после указанной стадии введения.

Уровни катехоламинов у субъекта могут быть определены с использованием любого метода, известного в данной области, хотя обычно используются методы, которые определяют их уровни в плазме и/или моче.

В некоторых вариантах осуществления, введение можно осуществлять любым подходящим путем, известным специалисту в данной области. Введение фармацевтически активных молекул или композиций, содержащих одну или более фармацевтически активных молекул, может осуществляться различными путями, включая пероральный, назальный, парентеральный (например, подкожный, внутривенный, интрамедуллярный, внутрисуставный, внутримышечный или внутрибрюшинный), местный, трансдермальный, вагинальный, ректальный или в любой их комбинации. Трансдермальное введение может быть осуществлено с использованием, например, олеиновой кислоты, 1-метил-2-пирролидона, додецилнораоксипропила гликоль моноэфира. В некоторых вариантах осуществления композицию вводят перорально (например, в капсулах, суспензиях или таблетках). В других вариантах осуществления композицию вводят парентерально (например, внутривенно, подкожно, внутрибрюшинно, внутримышечно). В дополнительных вариантах осуществления композицию вводят внутривенной инфузией или инъекцией. В других вариантах осуществления композицию вводят внутримышечно или подкожно. В одном варианте осуществления ингибитор тирозингидроксилазы вводят совместно с другим средством для лечения ПТСР. В другом варианте осуществления ингибитор тирозингидроксилазы вводят независимо от введения другого средства для лечения ПТСР. В одном варианте осуществления сначала вводят ингибитор тирозингидроксилазы с последующим введением другого средства для лечения ПТСР. В другом варианте осуществления указанное другое средство для лечения ПТСР вводят первым с последующим введением указанного ингибитора тирозингидроксилазы.

Введение ингибитора тирозингидроксилазы с другим средством для лечения ПТСР и/или другими способами лечения может происходить одновременно или по отдельности, одним и тем же или другим путем, в то же время или в разное время. Режимы дозирования могут быть скорректированы для обеспечения оптимального желаемого ответа (например, терапевтического или профилактического ответа).

II. Композиции

Кроме того, предоставлены фармацевтические композиции, содержащие соединения, описанные в настоящем документе, и один или более фармацевтически приемлемых носителей. Используемый в настоящем документе термин «композиция» относится к любой композиции, которая включает фармацевтически эффективное количество одного или более активных ингредиентов (например, ингибитор тирозингидроксилазы, другое средства для лечения PTSD или их комбинация). «Фармацевтически приемлемые носители» включают любой эксципиент, который не

токсичен для клетки или млекопитающего, подвергающегося воздействию, в используемых дозировках и концентрациях. Фармацевтическая композиция может включать одно или более дополнительных терапевтических средств. Физиологически приемлемые солевые формы и стандартные методики получения фармацевтических препаратов хорошо известны специалистам в данной области. См., *например*, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co.

Фармацевтически приемлемые носители включают растворители, дисперсионные среды, буферы, покрытия, антибактериальные и противогрибковые агенты, смачивающие агенты, консерванты, буферные агенты, хелатирующие агенты, антиоксиданты, изотонические агенты и замедляющие абсорбцию агенты.

Фармацевтически приемлемые носители включают воду; физиологический раствор; забуференный фосфатом физиологический раствор; декстрозу; глицерин; спирты, такие как этанол и изопропанол; фосфат, цитрат и другие органические кислоты; аскорбиновую кислоту; низкомолекулярные (менее чем около 10 остатков) полипептиды; белки, такие как сывороточный альбумин, желатин или иммуноглобулины; гидрофильные полимеры, такие как поливинилпирролидон; аминокислоты, такие как глицин, глутамин, аспарагин, аргинин или лизин; моносахариды, дисахариды и другие углеводы, включая глюкозу, маннозу или декстрины; EDTA; солеобразующие противоионы, такие как натрий; и/или неионогенные поверхностно-активные вещества, такие как TWEEN, полиэтиленгликоль (PEG) и PLURONICS; изотонические агенты, такие как сахара, полиспирты, такие как маннит и сорбит, и хлорид натрия; а также их комбинации.

Фармацевтические композиции могут быть составлены в различные формы, включая, например, твердые, полутвердые и жидкие лекарственные формы, такие как таблетки, пилюли, порошки, жидкие растворы (например, растворы для инъекций и инфузий), дисперсии или суспензии, липосомы и суппозитории. В некоторых вариантах осуществления композиции находятся в форме растворов для инъекций или инфузий. Композиция находится в форме, подходящей для перорального, внутривенного, внутриартериального, внутримышечного, подкожного, парентерального, трансмукозального, местного или трансдермального введения. Композиция может быть составлена в виде композиции с немедленным, контролируемым, пролонгированным или отсроченным высвобождением.

Препараты для введения могут также включать стерильные водные или неводные растворы, суспензии и эмульсии. Примерами неводных растворителей являются пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, растительные масла, такие как оливковое масло, и инъекируемые органические сложные эфиры, такие как этилолеат. Водные носители включают воду, спиртовые/водные растворы, эмульсии или суспензии, включая физиологический раствор и забуференные среды. Фармацевтически приемлемые носители включают, но не ограничиваются ими, 0,01-0,1 М и предпочтительно 0,05 М фосфатный буфер или 0,8% физиологический раствор. Другие распространенные парентеральные носители включают растворы фосфата натрия, декстрозу Рингера, декстрозу и хлорид

натрия, лактат Рингера или нелетучие масла. Внутривенные носители включают жидкие и питательные наполнители, электролитные наполнители, такие как наполнители на основе раствора Рингера с декстрозой, и тому подобное. Могут также присутствовать консерванты и другие добавки, такие как, например, противомикробные средства, антиоксиданты, хелатирующие агенты, инертные газы и тому подобное.

Фармацевтические композиции также пригодны для инъекционного применения и включают стерильные водные растворы (где растворимы в воде) или дисперсии и стерильные порошки для немедленного приготовления стерильных инъекционных растворов или дисперсий. В таких случаях композиция должна быть стерильной и должна быть жидкой до такой степени, чтобы ее можно было легко вводить с помощью шприца. Композиция должна быть стабильной в условиях получения и хранения и предпочтительно должна быть защищена от загрязняющего воздействия микроорганизмов, таких как бактерии и грибки. Носителем может быть растворитель или дисперсионная среда, содержащая, например, воду, этанол, полиол (например, глицерин, пропиленгликоль и жидкий полиэтиленгликоль и тому подобное) и их подходящие смеси. Подходящая текучесть может поддерживаться, например, путем использования покрытия, такого как лецитин, путем поддержания необходимого размера частиц в случае дисперсии и путем использования поверхностно-активных веществ. Подходящие составы для применения в терапевтических способах, раскрытых в настоящем описании, описаны в Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., 16th ed. (1980).

В некоторых вариантах осуществления композиция включает изотонические средства, например, сахара, полиспирты, такие как маннит, сорбит или хлорид натрия. Пролонгированная абсорбция инъекцируемых композиций может быть осуществлена включением в композицию агента, который замедляет абсорбцию, например моностеарата алюминия и желатина.

Стерильные растворы могут быть получены путем включения ингибитора тирозингидроксилазы, отдельно или в комбинации с другими активными средствами, в необходимом количестве в подходящем растворителе с одним или комбинацией ингредиентов, перечисленных в настоящем описании, по мере необходимости, с последующей стерилизацией фильтрацией. Обычно дисперсии получают путем введения активного соединения в стерильный носитель, который содержит основную дисперсионную среду и другие необходимые ингредиенты из тех, что перечислены выше. В случае стерильных порошков для получения стерильных растворов для инъекций одним из способов получения является вакуумная сушка и сублимационная сушка, в результате которых получают порошок активного ингредиента плюс любой дополнительный желаемый ингредиент из его предварительно стерилизованного фильтрацией раствора. Препараты для инъекций обрабатывают, помещают в контейнеры, такие как ампулы, пакеты, бутылки, шприцы или флаконы, и герметизируют в асептических условиях в соответствии со способами, известными в данной области. Кроме того, препараты могут быть упакованы и проданы в форме набора, такого как наборы, описанные в публикации

заявки на патент США No. 2002/0102208, которая полностью включена в настоящее описание посредством ссылки. Такие изделия предпочтительно будут иметь этикетки или вкладыши в упаковку, указывающие на то, что соответствующие композиции являются полезными для лечения субъекта, страдающего от или предрасположенного к PTSD.

Композицию можно вводить только один раз или ее можно вводить несколько раз. Для многократных доз композицию можно вводить, например, три раза в день, два раза в день, один раз в день, один раз каждые два дня, два раза в неделю, еженедельно, один раз каждые две недели или ежемесячно.

В других вариантах осуществления можно вводить однократный болюс. В других вариантах осуществления могут вводиться несколько разделенных доз с течением времени. В еще других вариантах осуществления доза может быть пропорционально уменьшена или увеличена, как указано в соответствии с предписаниями терапевтической ситуации. Единичная дозированная форма, как используется в настоящем документе, относится к физически дискретным единицам, подходящим в качестве единичных доз для лечения млекопитающих-субъектов. Каждая единица может содержать предварительно определенное количество активного соединения, рассчитанное для получения желаемого терапевтического эффекта. В некоторых вариантах осуществления дозированные лекарственные формы определяются и напрямую зависят от уникальных характеристик активного соединения и конкретного терапевтического или профилактического эффекта, который должен быть достигнут.

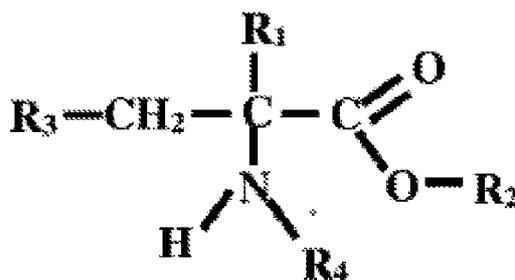
III. Наборы

В настоящем описании также представлены наборы, содержащие ингибитор тирозингидроксилазы, как описано в настоящем описании, и дополнительное средство (например, модулятор стресса) вместе с упаковкой для него. Ингибитор тирозингидроксилазы может представлять собой, например, производное тирозина. Производное тирозина может включать производные тирозина, способные существовать в изомерной форме. Производные тирозина могут включать производные тирозина в его L-форме или в его D-форме. Производное тирозина может, например, также существовать в рацемической форме. Типичные производные тирозина включают один или более из метил-(2R)-2-амино-3-(2-хлор-4-гидроксифенил)пропаноата, гидрохлорида этилового эфира D-тирозина, H-D-Тур(ТВU)-аллилового эфира метил-(2R)-2-амино-3-(2,6-дихлор-3,4-диметоксифенил)пропаноата HCl, метил-(2R)-2-амино-3-(3-хлор-4,5-диметоксифенил)пропаноата, метил-(2R)-2-амино-3-(2-хлор-3-гидрокси-4-метоксифенил)пропаноата, метил-(2R)-2-амино-3-(4-[(2-хлор-6-фторфенил)метокси]фенил)пропаноата, метил-(2R)-2-амино-3-(2-хлор-3,4-диметоксифенил)пропаноата, метил-(2R)-2-амино-3-(3-хлор-5-фтор-4-гидроксифенил)пропаноата, диэтил-2-(ацетиламино)-2-(4-[(2-хлор-6-фторбензил)окси]бензилмалоната, метил-(2R)-2-амино-3-(3-хлор-4-метоксифенил)пропаноата, метил-(2R)-2-амино-3-(3-хлор-4-гидрокси-5-метоксифенил)пропаноата, метил-(2R)-2-амино-3-(2,6-дихлор-3-гидрокси-4-

метоксифенил)пропаноата, метил-(2R)-2-амино-3-(3-хлор-4-гидроксифенил)пропаноата, H-DL-tyr-OMe HCl, H-3,5-дийод-tyr-OMe HCl, H-D-3,5-дийод-tyr-OMe HCl, H-D-tyr-OMe HCl, гидрохлорида метилового эфира D-тирозина, D-тирозин-OMe HCl, гидрохлорида метил-D-тирозината, (2R)-2-амино-3-(4-гидроксифенил)пропионовой кислоты, гидрохлорида (2R)-2-амино-3-(4-гидроксифенил)метилового эфира, гидрохлорида метил-(2R)-2-амино-3-(4-гидроксифенил)пропаноата, гидрохлорида метил-(2R)-2-азанил-3-(4-гидроксифенил)пропаноата, 3-хлор-L-тирозина, 3-нитро-L-тирозина, гидрохлорида этилового эфира 3-нитро-L-тирозина, DL-m-тирозина, DL-o-тирозина, Вос-Tyr(3,5-I₂)-OSu, Fmoc-tyr(3-NO₂)-OH и α-метил-DL-тирозина. В некоторых вариантах осуществления изобретения производное тирозина представляет собой α-метил-L-тирозин. В других конкретных вариантах осуществления изобретения производное тирозина представляет собой α-метил-D-тирозин. В других вариантах осуществления производное тирозина представляет собой α-метил-DL-тирозин в рацемической форме.

В других вариантах осуществления ингибитор тирозингидроксилазы представляет собой аквамицин, уденон, циклогексимид, анисомицин, 3-йод-L-тирозин, пиратрион, производные фенилкарбонила, имеющие катехоловые или трифенольные кольцевые системы, например, производные фенэтиламина и галловой кислоты, 4-изопропилтрополон, 2-(4-тиазолил)бензимидазол, 8-гидроксихинолин, о-фенантролин, 5-йод-8-гидроксихинолин, билирубин, 2,9-диметил-1,10-фенантролин, α-α'-дипиридил, дибензо[f, h]хиноксалин, 2,4,6-трипиридил-s-триазин, этил 3-амино-4H-пирролоизоксазол-5(6H)-карбоксилат, α-нитрозо-β-нафтол, натрий диэтилдитиокарбамат или этилендиаминтетрауксусная кислота.

В других вариантах осуществления, ингибитор тирозингидроксилазы представляет собой соединение формулы



где

R¹ представляет собой водород, метиловую или этиловую сложноэфирную группу или алкил с 1-4 атомами углерода;

R² представляет собой водород низший алкил, низший алкен, сукцинимид или алкил с 1-4 атомами углерода;

R³ представляет собой замещенное бензольное кольцо следующей формулы:



где Y¹ находится в пара-положении и представляет собой водород, гидроксиль, метильный эфир, диметильный эфир, триметильный эфир или незамещенный или галогензамещенный бензил;

Y² и Y³ являются одинаковыми или различными и, где один или оба Y² и Y³ расположены в мета-положении или орто-положении, и где Y² и Y³ представляют собой водород, гидроксиль, галоген, метильный эфир или нитро; и

R⁴ представляет собой водород, ацетил, трет-бутилоксикарбонил или флуоренилметилоксикарбонил.

IV. Варианты осуществления

В некоторых аспектах субъекту вводят терапевтически эффективное количество первого ингибитора тирозингидроксилазы, например, α-метил-DL-тирозина, в комбинации с терапевтически эффективным количеством второго ингибитора тирозингидроксилазы, например, α-метил-L-тирозина.

В других аспектах, субъекту вводят терапевтически эффективное количество одного или более ингибиторов тирозингидроксилазы, например, α-метил-DL-тирозин, α-метил-D-тирозин, и/или α-метил-L-тирозин, в комбинации с терапевтически эффективным количеством другого средства, такого как модулятор стресса, полезного при лечении ПТСР.

В еще одних аспектах композиция включает ингибитор тирозингидроксилазы, где указанный ингибитор тирозингидроксилазы присутствует в количестве, эффективном для лечения ПТСР, например, эффективном для лечения одного или более симптомов ПТСР у субъекта. В некоторых вариантах осуществления ингибитор тирозингидроксилазы представляет собой α-метил-DL-тирозин. В других вариантах осуществления композиция дополнительно включает терапевтически эффективное количество другого ингибитора тирозингидроксилазы, например, метирозина или α-метил-L-тирозина. В дополнительных вариантах осуществления композиция дополнительно включает терапевтически эффективное количество другого средства, известного специалисту в данной области, полезного при лечении ПТСР, такого как модулятор стресса. В других вариантах осуществления ингибитор тирозингидроксилазы представляет собой рацемический α-метил-DL-тирозин.

В других аспектах настоящее изобретение относится к способам лечения ПТСР у субъекта, нуждающегося в этом, причем способ включает введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества ингибитора тирозингидроксилазы в комбинации с терапевтически эффективным количеством модулятора стресса, используемого в лечение указанного ПТСР, и тем самым лечения указанного ПТСР у

указанного субъекта.

В дополнительных аспектах, раскрытие предоставляет композиции, содержащие ингибитор тирозингидроксилазы, где указанный ингибитор тирозингидроксилазы присутствует в количестве, эффективном для лечения ПТСР у субъекта.

В других аспектах, раскрытие предоставляет композиции, содержащие ингибитор тирозингидроксилазы и модулятор стресса, используемые для лечения ПТСР, где указанный ингибитор тирозингидроксилазы и указанный модулятор стресса присутствуют в количестве, эффективном для лечения указанного ПТСР у указанного субъекта.

V. Аспекты

Аспект 1: Способ лечения посттравматического стрессового расстройства (PTSD) у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества ингибитора тирозингидроксилазы, таким образом, лечения указанного ПТСР у указанного субъекта.

Аспект 2: Способ по аспекту 1, где указанный ингибитор тирозингидроксилазы представляет собой рацемический α -метил-DL-тирозин.

Аспект 3: Способ по аспекту 1, где указанный ингибитор тирозингидроксилазы представляет собой метирозин или α -метил-L-тирозин.

Аспект 4: Способ по аспекту 1, где указанный ингибитор тирозингидроксилазы представляет собой α -метил-D-тирозин.

Аспект 5: Способ по аспекту 1, где указанный ингибитор тирозингидроксилазы представляет собой производное тирозина.

Аспект 6: Способ по аспекту 5, где указанное производное тирозина представляет собой метил-(2R)-2-амино-3-(2-хлор-4-гидроксифенил)пропаноат, гидрохлорид этилового эфира D-тирозина, H-D-Тур(TBU)-аллиловый эфир метил-(2R)-2-амино-3-(2,6-дихлор-3,4-диметоксифенил)пропаноата HCl, метил-(2R)-2-амино-3-(3-хлор-4,5-диметоксифенил)пропаноат, метил-(2R)-2-амино-3-(2-хлор-3-гидрокси-4-метоксифенил)пропаноат, метил-(2R)-2-амино-3-(4-[(2-хлор-6-фторфенил)метокси]фенил)пропаноат, метил-(2R)-2-амино-3-(2-хлор-3,4-диметоксифенил)пропаноат, метил-(2R)-2-амино-3-(3-хлор-5-фтор-4-гидроксифенил)пропаноат, диэтил-2-(ацетиламино)-2-(4-[(2-хлор-6-фторбензил)окси]бензилмалонат, метил-(2R)-2-амино-3-(3-хлор-4-метоксифенил)пропаноат, метил-(2R)-2-амино-3-(3-хлор-4-гидрокси-5-метоксифенил)пропаноат, метил-(2R)-2-амино-3-(2,6-дихлор-3-гидрокси-4-метоксифенил)пропаноат, метил-(2R)-2-амино-3-(3-хлор-4-гидроксифенил)пропаноат, H-DL-tyr-OMe HCl, H-3,5-дийод-tyr-OMe HCl, H-D-3,5-дийод-tyr-OMe HCl, H-D-tyr-OMe HCl, гидрохлорид метилового эфира D-тирозина, D-тирозин-OMe HCl, гидрохлорид метил-D-тирозината, H-D-tyr-OMe·HCl, D-тирозин метиловый эфир HCl, H-D-Тур-OMe HCl, (2R)-2-амино-3-(4-гидроксифенил)пропионовую кислоту, гидрохлорид (2R)-2-амино-3-(4-гидроксифенил)метилового эфира, гидрохлорид метил-(2R)-2-амино-3-(4-гидроксифенил)пропаноата, гидрохлорид метил-(2R)-2-азанил-3-(4-гидроксифенил)

пропаноата, 3-хлор-L-тирозин, 3-нитро-L-тирозин, гидрохлорид этилового эфира 3-нитро-L-тирозина, DL-m-тирозин, DL-o-тирозин, Вос-Тур (3,5-I2)-OSu, Fmoc-tyr(3-NO₂)-OH, α-метил-L-тирозин, α-метил-D-тирозин, α-метил-DL-тирозин, или их комбинацию.

Аспект 7: Способ по аспекту 1, где указанный ингибитор тирозингидроксилазы вводят в одной, двух, трех или четырех дозах каждый день.

Аспект 8: Способ по аспекту 1, где указанный ингибитор тирозингидроксилазы вводят перорально, назально, подкожно, внутривенно, местно, трансдермально, вагинально, ректально или в любой их комбинации.

Аспект 9: Способ по аспекту 1, где указанный способ дополнительно включает введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества одного или более других средств, полезных для лечения ПТСР.

Аспект 10: Способ по аспекту 9, где по меньшей мере один из указанных одного или более других средств представляет собой антидепрессант.

Аспект 11: Способ по аспекту 10, где указанный антидепрессант представляет собой селективный ингибитор обратного захвата серотонина (SSRI), ингибитор обратного захвата серотонина-норэпинефрина (SNRI) или трициклический антидепрессант.

Аспект 12: Способ по аспекту 10, где указанный антидепрессант представляет собой сертралин, флуоксетин, пароксетин или венлафаксин.

Аспект 13: Способ по аспекту 9, где по меньшей мере один из указанных одного или более других средств представляет собой бензодиазепин, глюкокортикоид или каннабиноид.

Аспект 14: Способ по аспекту 9, где по меньшей мере один из указанных одного или более других средств представляет собой аналог вазопрессина.

Аспект 15: Способ по аспекту 14, где аналог вазопрессина представляет собой десмопрессин.

Аспект 16: Способ по аспекту 9, где по меньшей мере один из указанных одного или более других средств представляет собой нейромодулирующее средство.

Аспект 17: Способ по аспекту 16, где нейромодулирующее средство представляет собой ГАМК.

Аспект 18: Способ по аспекту 16, где нейромодулирующее средство усиливает ацетилхолин.

Аспект 19: Способ по аспекту 19, где нейромодулирующее средство представляет собой ривастигмин, или пилокарпин, или подобные средства.

Аспект 20: Способ по аспекту 9, где указанное одно или более других средств вводят одновременно или последовательно.

Аспект 21: Способ по аспекту 9, где указанный ингибитор тирозингидроксилазы представляет собой рацемический α-метил-DL-тирозин и где указанные одно или более других средств включают десмопрессин и ГАМК.

Аспект 22: Способ по аспекту 21, где указанный α-метил-DL-тирозин, десмопрессин и ГАВА вводят одновременно или последовательно.

Аспект 23: Способ по аспекту 9, где по меньшей мере одно из указанных одного или более других средств вводят в одной, двух, трех или четырех дозах каждый день.

Аспект 24: Способ по аспекту 9, где по меньшей мере одно из указанных одного или более других средств вводят перорально, назально, подкожно, внутривенно, местно, трансдермально, вагинально, ректально или в любой их комбинации.

Аспект 25: Способ по аспекту 1, где указанный способ, дополнительно включает предоставление психотерапии, когнитивно-поведенческой терапии, терапии методом десенсибилизации и переработки движением глаз (EMDR), межличностной психотерапии, физической терапии, игровой терапии или их комбинации.

Аспект 26: Композиция, содержащая ингибитор тирозингидроксилазы, где указанный ингибитор тирозингидроксилазы присутствует в количестве, эффективном для лечения посттравматического стрессового расстройства (ПТСР) у субъекта.

Аспект 27: Композиция по аспекту 26, где указанный ингибитор тирозингидроксилазы представляет собой рацемический α -метил-DL-тирозин.

Аспект 28: Композиция по аспекту 26, где указанный ингибитор тирозингидроксилазы представляет собой метиозин или α -метил-L-тирозин.

Аспект 29: Композиция по аспекту 26, где указанный ингибитор тирозингидроксилазы представляет собой α -метил-D-тирозин.

Аспект 30: Композиция по аспекту 26, где указанный ингибитор тирозингидроксилазы представляет собой производное тирозина.

Аспект 31: Композиция по аспекту 30, где указанное производное тирозина представляет собой метил-(2R)-2-амино-3-(2-хлор-4-гидроксифенил)пропаноат, гидрохлорид этилового эфира D-тирозина, H-D-Tyr(TBU)-аллиловый эфир метил-(2R)-2-амино-3-(2,6-дихлор-3,4-диметоксифенил)пропаноат HCl, метил-(2R)-2-амино-3-(3-хлор-4,5-диметоксифенил)пропаноат, метил-(2R)-2-амино-3-(2-хлор-3-гидрокси-4-метоксифенил)пропаноат, метил-(2R)-2-амино-3-(4-[(2-хлор-6-фторфенил)метокси]фенил)пропаноат, метил-(2R)-2-амино-3-(2-хлор-3,4-диметоксифенил)пропаноат, метил-(2R)-2-амино-3-(3-хлор-5-фтор-4-гидроксифенил)пропаноат, диэтил-2-(ацетиламино)-2-(4-[(2-хлор-6-фторбензил)окси]бензилмалонат, метил-(2R)-2-амино-3-(3-хлор-4-метоксифенил)пропаноат, метил-(2R)-2-амино-3-(3-хлор-4-гидрокси-5-метоксифенил)пропаноат, метил-(2R)-2-амино-3-(2,6-дихлор-3-гидрокси-4-метоксифенил)пропаноат, метил-(2R)-2-амино-3-(3-хлор-4-гидроксифенил)пропаноат, H-DL-tyr-OMe HCl, H-3,5-дийод-tyr-OMe HCl, H-D-3,5-дийод-tyr-OMe HCl, H-D-tyr-OMe HCl, гидрохлорид метилового эфира D-тирозина, D-тирозин-OMe HCl, гидрохлорид метил-D-тирозината, H-D-tyr-OMe·HCl, метиловый эфир D-тирозина HCl, H-D-Tyr-OMe HCl, (2R)-2-амино-3-(4-гидроксифенил)пропионовую кислоту, гидрохлорид (2R)-2-амино-3-(4-гидроксифенил)метилового эфира, гидрохлорид метил-(2R)-2-амино-3-(4-гидроксифенил)пропаноата, гидрохлорид метил-(2R)-2-азанил-3-(4-гидроксифенил)пропаноата, 3-хлор-L-тирозин, 3-нитро-L-тирозин, гидрохлорид этилового

эфира 3-нитро-L-тирозина, DL-m-тирозин, DL-o-тирозин, Boc-Tyr(3,5-I2)-OSu, Fmoc-tyr(3-NO₂)-OH, α-метил-L-тирозин, α-метил-D-тирозин, α-метил-DL-тирозин, или их комбинацию.

Аспект 32: Композиция по аспекту 26, где указанный ингибитор тирозингидроксилазы присутствует в количестве 150-300 мг.

Аспект 33: Композиция по аспекту 32, где тирозингидроксилазу вводят отдельными дозами.

Аспект 34: Композиция по аспекту 26, где указанная композиция дополнительно включает эффективное количество одного или более других средств, полезных при лечении ПТСР.

Аспект 35: Композиция по аспекту 34, где указанное другое средство представляет собой антидепрессант, бензодиазепин, глюкокортикоид, каннабиноид или их комбинацию.

Аспект 36: Композиция по аспекту 34, где по меньшей мере один из указанных одного или более других средств представляет собой аналог вазопрессина.

Аспект 37: Композиция по аспекту 36, где аналог вазопрессина представляет собой десмопрессин.

Аспект 38: Композиция по аспекту 34, где по меньшей мере один из указанных одного или более других средств представляет собой нейромодулирующее средство.

Аспект 39: Композиция по аспекту 38, где нейромодулирующее средство представляет собой ГАМК.

Аспект 40: Композиция по аспекту 38, где нейромодулирующее средство усиливает ацетилхолин.

Аспект 41: Композиция по аспекту 40, где нейромодулирующее средство представляет собой ривастигмин, или пилокарпин, или подобные средства.

Аспект 42: Композиция по аспекту 34, где указанный ингибитор тирозингидроксилазы представляет собой рацемический α-метил-DL-тирозин и где указанные одно или более других средств включают десмопрессин и ГАМК.

Аспект 43: Композиция по аспекту 35, где указанный антидепрессант представляет собой селективный ингибитор обратного захвата серотонина (SSRI), ингибитор обратного захвата серотонина-норэпинефрина (SNRI), трициклический антидепрессант, или их комбинацию.

Аспект 44: Композиция по аспекту 35, где указанный антидепрессант представляет собой сертралин, флуоксетин, пароксетин, венлафаксин, или их комбинацию.

Аспект 45: Способ лечения посттравматического стрессового расстройства (PTSD) у субъекта, нуждающегося в этом, причем способ включает: введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества ингибитора тирозингидроксилазы и терапевтически эффективного количества одного или более других средств, полезных для лечения ПТСР, таким образом, лечения указанного ПТСР у указанного субъекта.

Аспект 46: Композиция, содержащая ингибитор тирозингидроксилазы и одно или

более других средств, полезных для лечения посттравматического стрессового расстройства (ПТСР), где указанный ингибитор тирозингидроксилазы и указанные одно или более других средств присутствуют в количестве, эффективном для лечения указанного ПТСР у субъекта.

Аспект 47: Способ лечения посттравматического стрессового расстройства, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества по меньшей мере одного ингибитора тирозингидроксилазы.

Аспект 48: Способ по аспекту 47, где указанный ингибитор тирозингидроксилазы представляет собой один или более из метил-(2R)-2-амино-3-(2-хлор-4-гидроксифенил)пропаноата, гидрохлорида этилового эфира D-тирозина, N-D-Тур(ТВU)-аллилового эфира метил-(2R)-2-амино-3-(2,6-дихлор-3,4-диметоксифенил)пропаноата HCl, метил-(2R)-2-амино-3-(3-хлор-4,5-диметоксифенил)пропаноата, метил-(2R)-2-амино-3-(2-хлор-3-гидрокси-4-метоксифенил)пропаноата, метил-(2R)-2-амино-3-(4-[(2-хлор-6-фторфенил)метокси]фенил)пропаноата, метил-(2R)-2-амино-3-(2-хлор-3,4-диметоксифенил)пропаноата, метил-(2R)-2-амино-3-(3-хлор-5-фтор-4-гидроксифенил)пропаноата, диэтил-2-(ацетиламино)-2-(4-[(2-хлор-6-фторбензил)окси]бензилмалоната, метил-(2R)-2-амино-3-(3-хлор-4-метоксифенил)пропаноата, метил-(2R)-2-амино-3-(3-хлор-4-гидрокси-5-метоксифенил)пропаноата, метил-(2R)-2-амино-3-(2,6-дихлор-3-гидрокси-4-метоксифенил)пропаноата, метил-(2R)-2-амино-3-(3-хлор-4-гидроксифенил)пропаноата, H-DL-tyr-OMe HCl, H-3,5-дйод-tyr-OMe HCl, H-D-3,5-дйод-tyr-OMe HCl, H-D-tyr-OMe HCl, гидрохлорида метилового эфира D-тирозина, D-тирозин-OMe HCl, гидрохлорида метил-D-тирозината, (2R)-2-амино-3-(4-гидроксифенил)пропионовой кислоты, гидрохлорида (2R)-2-амино-3-(4-гидроксифенил)метилового эфира, гидрохлорида метил-(2R)-2-амино-3-(4-гидроксифенил)пропаноата, гидрохлорида метил-(2R)-2-азанил-3-(4-гидроксифенил)пропаноата, 3-хлор-L-тирозина, 3-нитро-L-тирозина, гидрохлорида этилового эфира 3-нитро-L-тирозина, DL-m-тирозина, DL-o-тирозина, Вос-Тур(3,5-I₂)-OSu, Fmoc-tyr(3-NO₂)-OH, и α-метил-DL-тирозина.

Аспект 49: Способ по аспекту 48, где указанный по меньшей мере один ингибитор тирозингидроксилазы представляет собой α-метил-DL-тирозин.

Аспект 50: Способ по аспекту 47, дополнительно включающий введение указанному субъекту эффективного количества одного или более модуляторов стресса.

Аспект 51: Способ по аспекту 50, где по меньшей мере один модулятор стресса представляет собой вазопрессин, производное вазопрессина, индуктор ацетилхолина, ГАМК, бензодиазепин или селективный ингибитор обратного захвата серотонина.

Аспект 52: Способ по аспекту 50, где α-метил-DL-тирозин и один или более модуляторов стресса вводят одновременно.

Аспект 53: Способ по аспекту 50, где α-метил-DL-тирозин и один или более модуляторов стресса вводят отдельно.

Аспект 54: Способ по аспекту 49, где α-метил-DL-тирозин вводят перорально.

Аспект 55: Способ по аспекту 49, где 50-1500 мг α -метил-DL-тирозина вводят ежедневно.

Аспект 56: Способ по аспекту 54, где α -метил-DL-тирозин вводят в трех разделенных дозах.

Аспект 57: Способ по аспекту 50, где эффективное количество одного или более модуляторов стресса вводят ежедневно.

Аспект 58: Способ по аспекту 47, который уменьшает по меньшей мере одно из следующего: навязчивые мысли, ночные кошмары, непроизвольное прокручивание в памяти произошедшего, эмоциональный дистресс после воздействия травматических напоминаний, физическая реактивность после воздействия травматических напоминаний, связанные с травмой мысли или чувства, связанные с травмой напоминания, неспособность вспомнить основные аспекты травмы, чрезмерно негативные мысли и суждения о себе или о мире, преувеличенное обвинение себя или других в причинении травмы, негативный аффект, снижение интереса к деятельности, чувство одиночества, трудность с переживанием положительного аффекта, раздражительность или агрессия, рискованное или разрушительное поведение, сверхбдительность, повышенная реакция испуга, трудности с концентрацией внимания и проблемы со сном.

DNP-01

DNP-01 (также обозначаемый как L1-79) представляет собой D, L α -метил-пара-тирозин и сокращенно АМРТ. α -метил-пара-тирозин ингибирует активность тирозингидроксилазы (ТН), которая катализирует первое превращение в биосинтезе катехоламинов, то есть превращение тирозина в дигидроксифенилаланин (DOPA), который является стадией, ограничивающей скорость синтеза катехоламинов. L α -метил-пара-тирозин был одобрен FDA в 1979 году, продается под названием Demser® и обычно называется метирозин и сокращенно АМТ.

α -Метил-пара-тирозин является аналогом тирозина, который конкурирует за ТН и выводится в основном в неизменном виде с мочой. Demser был одобрен для предоперационного применения при лечении феохромоцитомы, опухоли, продуцирующей катехоламины, которая при хирургическом вмешательстве высвобождает патологические уровни катехоламинов в кровообращение, что может привести к серьезному АЕ. Demser был одобрен для минимизации этого потенциально серьезного осложнения и для лечения пациентов с феохромоцитомой, которые не были квалифицированы для операции. Он одобрен для использования в дозах между 1-4г/день отдельными дозами. АЕ, связанные с Demser, включают седативный эффект, которые обычно вызывают привыкание, но может сохраняться в дозах >2 г/д, временные изменения во сне, экстрапирамидные признаки, включая тремор при высоких дозах, тризм и паркинсонизм при высоких дозах, дозозависимую спутанность сознания, которая разрешается с уменьшением дозы, связанную с дозой диарею и нечастые АЕ, которые включают кристаллургию, тошноту и рвоту, и импотенцию.

DNP-01 для лечения ПТСР

DNP-01 является средством, которое способно перестраивать симпатические и парасимпатические отделы вегетативной нервной системы и исправлять дисбаланс, проявляющийся при ПТСР. DNP-01 не только резко снижает симпатический транзит, но при хроническом введении он позволяет перевозбужденным симпатикам повторять и восстанавливать нормальную функцию. С когнитивной точки зрения симпатическая нервная система участвует в регуляции настроения, награды, состояний сна (включая ночные кошмары), памяти и воспоминаний, циркадных фаз сна, тревоги и возбужденного состояния, а также многих других симптомов, выраженных в ПТСР, включая метаболические изменения. Как представлено в настоящем описании, стрессор, который чрезмерно стимулирует симпатическую нервную систему, может приводить к высвобождению различных факторов роста, которые вызывают увеличение этих путей, таким образом, расширяя их физиологический эффект. Эти факторы роста затем вырабатываются в ответ на ненормально увеличенный ответ симпатической нервной системы и необходимы для поддержания новой развитой нейронной архитектуры. Снижение симпатического оттока может позволить этим изменениям в симпатической системе вернуться к нормальным уровням до стресса.

DNP-01 оказывает терапевтическое действие в краткосрочной и среднесрочной перспективе лечения ПТСР и может оказывать лечебное действие в долгосрочной перспективе. DNP-01 ингибирует фермент тирозингидроксилазу, который является первым этапом и этапом ограничения скорости синтеза катехоламинов в организме. Уменьшая синтез и, следовательно, доступность этих нейротрансмиттеров, DNP-01 уменьшает высвобождение факторов роста, которые поддерживают дисбаланс симпатических нервных функций, а также дофаминергическое вознаграждение и когнитивные функции в головном мозге. Это приводит к терапевтическому механизму действия, который принципиально отличается от того, который наблюдается у блокаторов рецепторов, так как они не ингибируют высвобождение факторов роста. В краткосрочной и среднесрочной перспективе снижение выброса катехоламинов должно улучшить симптомы, связанные с ПТСР, у большинства пациентов. В долгосрочной перспективе снижение уровней высвобождения катехоламинов, которые поддерживают более высокие, чем обычно, уровни факторов роста, должно позволить гипертрофическому SNS регрессировать до предтравматической конфигурации, что должно навсегда устранить симптомы ПТСР.

Для лечения ПТСР композицию, содержащую ингибитор тирозингидроксилазы (например, α -метил-DL-тирозин), можно вводить пациенту перорально в однократных или разделенных дозах (например, три-пять раз в день). Общая суточная доза может составлять от 100 мг до 500 мг.

Композицию можно вводить в течение шести недель с одним или двумя выходными днями между недельными циклами. Симптомы ПТСР могут контролироваться для всех субъектов раз в две недели, например, оценка в рамках структурированного интервью для ПТСР (SI-PTSD; Davidson et al., J Nervous Mental

Disease 177:336-41 (1989)), шкалы клинической диагностики ПТСР (CAPS; Blake et al., Behavior Therapist 13:187-8 (1990)) или короткой шкалы для скрининга DSM-IV ПТСР (Breslau et al., Am J Psychiatry 156:908-11 (1999)).

В целом, пациент может хорошо переносить вышеуказанное лечение, и ответы могут быть задокументированы для лечения.

VI. Примеры

Следующие примеры предоставлены для дополнения предшествующего раскрытия и для лучшего понимания предмета, описанного в данном документе. Эти примеры не должны рассматриваться как ограничение описываемого предмета. Понятно, что примеры и варианты осуществления, описанные в настоящем документе, предназначены только для иллюстративных целей и что различные модификации или изменения в их свете будут очевидны для специалистов в данной области техники и должны быть включены в настоящее описание и могут быть выполнены без отступления от истинного объема изобретения.

Пример 1

Пациенты проходят скрининг и оценивают степень их соответствия критериям DSM-V для ПТСР. Подгруппе лиц, удовлетворяющих критериям, назначают схему лечения, которая включает ингибитор тирозингидроксилазы (то есть α -метил-DL тирозин) в дозе 200 мг три раза в день. Другой подгруппе вводят схему лечения, которая дополнительно включает индуктор ацетилхолина (например, меланотан). ГАМК необязательно вводят в обеих подгруппах. После каждого введения схемы лечения снова оценивают изменения в степени, в которой субъекты удовлетворяют критериям DSM-5.

Пример 2

У 21-летнего пациента мужского пола появились симптомы ПТСР. Проявление его болезни включало плохой зрительный контакт, подозрительность о намерениях людей без какой-либо конкретной причины, нарушение сна со многими эпизодами снов, вынуждающих его произносить стоны, скорее всего, предсказуемым образом, ужасный общий сон, который не был спокойным, ночные кошмары, страх своей полезности миру, суицидальные мысли, неэмоциональная отрешенность от людей и постоянная общая депрессия.

Его личная история включала разлуку с родителями из-за их тюремного заключения, многократные переезды в юности, приемных родителей, а также насилие и издевательства над ним в детстве со стороны других детей и, в частности, его отца, злоупотребляющего психоактивными веществами. Будучи сотрудником исправительных учреждений, он также был свидетелем таких вещей, как изнасилование, которые его глубоко потревожили.

Ему вводили 300 мг препарата (т.е. рацемический α -метил-DL-тирозин) 2 раза в день в течение 3 дней. После лечения все симптомы прошли. У него стал спокойный сон, зрительный контакт нормализовался, он начал и поддерживал разговоры, его страхи и ночных кошмаров стихли, и он лично отметил, что стал спокойнее и спал крепко впервые

за много лет. Он также нашел эмоции при просмотре фильма в подходящее время и сказал, что впервые плакал с детства.

Он продолжал принимать лекарственное средство в течение 28 дней, и наблюдались еще большие улучшения, такие как проявление интереса к своей внешности, вовлечение других в разговор, повышение аппетита, улыбка и смех, способность выражать свои эмоции и т.д.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Композиция, содержащая, по меньшей мере, один ингибитор тирозингидроксилазы, для применения для лечения посттравматического стрессового расстройства у субъекта, нуждающегося в этом.

2. Композиция по п. 1, где указанный ингибитор тирозингидроксилазы представляет собой один или более из метил-(2R)-2-амино-3-(2-хлор-4-гидроксифенил)пропаноата, гидрохлорида этилового эфира D-тирозина, H-D-Тур(ТВU)-аллилового эфира метил-(2R)-2-амино-3-(2,6-дихлор-3,4-диметоксифенил)пропаноата HCl, метил-(2R)-2-амино-3-(3-хлор-4,5-диметоксифенил)пропаноата, метил-(2R)-2-амино-3-(2-хлор-3-гидрокси-4-метоксифенил)пропаноата, метил-(2R)-2-амино-3-(4-[(2-хлор-6-фторфенил)метокси]фенил)пропаноата, метил-(2R)-2-амино-3-(2-хлор-3,4-диметоксифенил)пропаноата, метил-(2R)-2-амино-3-(3-хлор-5-фтор-4-гидроксифенил)пропаноата, метил-(2R)-2-амино-3-(3-хлор-4-фторбензил)окси]бензилмалоната, метил-(2R)-2-амино-3-(3-хлор-4-метоксифенил)пропаноата, метил-(2R)-2-амино-3-(3-хлор-4-гидрокси-5-метоксифенил)пропаноата, метил-(2R)-2-амино-3-(2,6-дихлор-3-гидрокси-4-метоксифенил)пропаноата, метил-(2R)-2-амино-3-(3-хлор-4-гидроксифенил)пропаноата, H-DL-tyr-OMe HCl, H-3,5-дйод-tyr-OMe HCl, H-D-3,5-дйод-tyr-OMe HCl, H-D-tyr-OMe HCl, гидрохлорида метилового эфира D-тирозина, D-тирозин-OMe HCl, гидрохлорида метил-D-тирозината, (2R)-2-амино-3-(4-гидроксифенил)пропионовой кислоты, гидрохлорида (2R)-2-амино-3-(4-гидроксифенил)метилового эфира, гидрохлорида метил-(2R)-2-амино-3-(4-гидроксифенил)пропаноат, гидрохлорида метил-(2R)-2-азанил-3-(4-гидроксифенил)пропаноата, 3-хлор-L-тирозина, 3-нитро-L-тирозина, гидрохлорида этилового эфира 3-нитро-L-тирозина, DL-m-тирозина, DL-o-тирозина, Вос-Тур(3,5-I₂)-OSu, Fmoc-tyr(3-NO₂)-OH, α-метил-L-тирозина, α-метил-D-тирозина и α-метил-DL-тирозина.

3. Композиция по п. 1, где указанный по меньшей мере один ингибитор тирозингидроксилазы представляет собой производное тирозина.

4. Композиция по п. 1 или п. 2, где указанный по меньшей мере один ингибитор тирозингидроксилазы представляет собой рацемический α-метил-DL-тирозин.

5. Композиция по п. 4, где α-метил-DL-тирозин составлен для перорального, назального, подкожного, внутривенного, местного, трансдермального, вагинального или ректального введения или их комбинации.

6. Композиция по п. 4 или п. 5, содержащая 50-1500 мг α-метил-DL-тирозина.

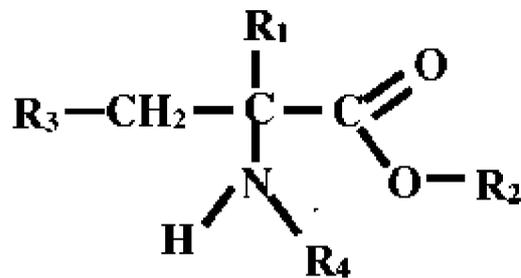
7. Композиция по любому из п.п. 4-6, где α-метил-DL-тирозин составлен в трех разделенных дозах.

8. Композиция по любому из п.п. 1-3, где указанный по меньшей мере один ингибитор тирозингидроксилазы представляет собой α-метил-L-тирозин (метирозин).

9. Композиция по любому из п.п. 1-3, где указанный по меньшей мере один ингибитор тирозингидроксилазы представляет собой α-метил-D-тирозин.

10. Композиция по любому из п.п. 1-3, где указанный по меньшей мере один ингибитор тирозингидроксилазы представляет собой аквамицин, oudenone, циклогексимид, анисомицин, 3-йод-L-тирозин, пиратрион, производные фенолкарбонила, имеющие катехоловые или трифенольные кольцевые системы, например, производные фенэтиламина и галловой кислоты, 4-изопропилтрополон, 2-(4-тиазолил)бензимидазол, 8-гидроксихинолин, о-фенантролин, 5-йод-8-гидроксихинолин, билирубин, 2,9-диметил-1,10-фенантролин, а-а'-дипиридил, дибензо[f,h]хиноксалин, 2,4,6-трипиридил-s-триазин, этил-3-амино-4Н-пирролоизоксазол-5(6Н)-карбоксилат, α-нитрозо-β-нафтол, натрий диэтилдитиокарбамат или этилендиаминтетрауксусную кислоту.

11. Композиция по п. 1, где указанный по меньшей мере один ингибитор тирозингидроксилазы представляет собой арилаланиновое соединение, имеющее формулу:



где:

R^1 представляет собой водород, метиловую или этиловую сложноэфирную группу или алкил с 1-4 атомами углерода;

R^2 представляет собой водород, низший алкил, низший алкен, сукцинимид или алкил с 1-4 атомами углерода;

R^3 представляет собой замещенное бензольное кольцо следующей формулы:



где:

Y^1 находится в пара-положении и представляет собой водород, гидрокси, метиловый эфир, диметиловый эфир, триметиловый эфир или незамещенный или галогензамещенный бензил;

Y^2 и Y^3 являются одинаковыми или различными и, где один или оба Y^2 и Y^3 расположены в мета-положении или орто-положении, и где Y^2 и Y^3 представляют собой водород, гидрокси, галоген, метиловый эфир или нитро; и

R^4 представляет собой водород, ацетил, трет-бутилоксикарбонил или флуоренилметилоксикарбонил.

12. Композиция по любому из предшествующих пунктов, дополнительно

содержащая один или более модуляторов стресса.

13. Композиция по п. 12, где модулятор стресса является полезным для лечения ПТСР.

14. Композиция по п. 12 или 13, где по меньшей мере один модулятор стресса представляет собой антидепрессант, производное вазопрессина, нейромодулирующее средство, индуктор ацетилхолина, бензодиазепин, глюкокортикоид или каннабиноид.

15. Композиция по п. 14, где производное вазопрессина представляет собой вазопрессин или десмопрессин.

16. Композиция по п. 14, где нейромодулирующее средство представляет собой ГАМК, ривастигмин или пилокарпин.

17. Композиция по п. 14, где антидепрессант представляет собой селективный ингибитор обратного захвата серотонина (SSRI), ингибитор обратного захвата серотонина-норэпинефрина (SNRI) или трициклический антидепрессант.

18. Композиция по п. 14, где антидепрессант представляет собой сертралин, флуоксетин, пароксетин или венлафаксин.

19. Композиция по любому из п.п. 10 или 11, где указанный ингибитор тирозингидроксилазы представляет собой рацемический α -метил-DL-тирозин, и где модулятор стресса представляет собой десмопрессин и ГАМК.

20. Композиция по п. 17, содержащая α -метил-DL-тирозин, десмопрессин и ГАМК.

21. Композиция по любому из п.п. 10-18, где модулятор стресса составлен для перорального, назального, подкожного, внутривенного, местного, трансдермального, вагинального или ректального введения или их комбинации.

22. Композиция по любому из п.п. 10-19, где модулятор стресса составлен в одной, двух, трех или четырех дозах.

23. Композиция по любому из п.п. 10-20, где модулятор стресса составлен для ежедневного введения.

24. Композиция по любому из п.п. 10-21, где указанный ингибитор тирозингидроксилазы представляет собой α -метил-DL-тирозин.

25. Композиция по любому из предшествующих пунктов, которая уменьшает по меньшей мере одно из следующего: навязчивые мысли, ночные кошмары, непроизвольное прокручивание в памяти произошедшего, эмоциональный дистресс после воздействия травматических напоминаний, физическая реактивность после воздействия травматических напоминаний, связанные с травмой мысли или чувства, связанные с травмой напоминания, неспособность вспомнить основные аспекты травмы, чрезмерно негативные мысли и суждения о себе или о мире, преувеличенное обвинение себя или других в причинении травмы, негативный аффект, снижение интереса к деятельности, чувство одиночества, трудность с переживанием положительного аффекта, раздражительность или агрессия, рискованное или разрушительное поведение, сверхбдительность, повышенная реакция испуга, трудность с концентрацией внимания и проблемы со сном.

26. Композиция по любому из предшествующих пунктов, дополнительно содержащая предоставление психотерапии, когнитивно-поведенческой терапии, терапии методом десенсибилизации и переработки движением глаз (EMDR), межличностной психотерапии, физической терапии, игровой терапии или их комбинации.

27. Композиция, содержащая ингибитор тирозингидроксилазы, где указанный ингибитор тирозингидроксилазы присутствует в количестве, эффективном для лечения посттравматического стрессового расстройства (ПТСР) у субъекта.

28. Композиция по п. 27, где указанный ингибитор тирозингидроксилазы присутствует в количестве 150-300 мг.