

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202192084 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.10.20

(22) Дата подачи заявки
2020.01.31

(51) Int. Cl. *A61P 25/22* (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 31/192 (2006.01)
A61K 31/195 (2006.01)
A61K 31/197 (2006.01)
A61K 31/4045 (2006.01)
A61K 38/095 (2019.01)

(54) КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ СВЯЗАННЫХ С ТРЕВОЖНОСТЬЮ НАРУШЕНИЙ

(31) 62/800,016

(32) 2019.02.01

(33) US

(86) PCT/US2020/016086

(87) WO 2020/160398 2020.08.06

(71) Заявитель:

ХОФФМАН ТЕКНОЛОДЖИЗ
ЭлЭлСи. (US)

(72) Изобретатель:

Хоффман Стивен, Ротман Джон (US)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к способам, композициям и наборам для лечения связанных с тревожностью нарушений, включая OCD и SAD, и для уменьшения тревожности, обсессивного поведения или компульсивного поведения у нуждающихся в этом субъектов.

A1

202192084

202192084

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-570085EA/085

КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ СВЯЗАННЫХ С ТРЕВОЖНОСТЬЮ НАРУШЕНИЙ

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННУЮ ЗАЯВКУ

[0001] По настоящей заявке испрашивается приоритет Предварительной Патентной заявки США No. 62/800016, поданной 1 февраля 2019 г., полное содержание которой приведено в настоящем описании в качестве ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[0002] Настоящее изобретение относится, в общем, к композициям, наборам и способам для лечения связанных с тревожностью нарушений, включая обсессивно-компульсивное расстройство (OCD) и социальное тревожное расстройство (SAD), и для уменьшения тревожности, обсессивного поведения или компульсивного поведения у нуждающихся в этом пациентов.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0003] Расстройства психического здоровья, как правило, диагностируют с использованием критериев, указанных в Диагностическом и статистическом руководстве Американской психиатрической ассоциации (DSM). Четвертое издание DSM (DSM-IV) категоризирует OCD как тревожное расстройство, вместе с генерализованным тревожным расстройством (GAD), паническим расстройством, посттравматическим стрессовым расстройством (PTSD) и социальным тревожным расстройством (SAD). В пятом издании DSM (DSM-V), однако, удалено OCD из списка тревожных расстройств и помещено в его собственный раздел.

[0004] Расстройство аутистического спектра («ASD» или «аутизм»), представляет собой нарушение развития, характеризующееся социальными, коммуникативными и поведенческими сложностями. Индивидуумы с ASD также часто испытывают тревожность, и у них часто диагностируют сопутствующее тревожное расстройство. В одном исследовании оценили, что 40% детей с ASD также имели по меньшей мере одно тревожное расстройство по DSM-IV (специфическая фобия: 30%; обсессивно-компульсивное расстройство: 17%; социальное тревожное расстройство/агорафобия: 17%; генерализованное тревожное расстройство: 15%; вызванное разлукой тревожное расстройство: 9%; Паническое расстройство: 2%). См. van Steensel et al., Anxiety Disorders in Children and Adolescents with Autistic Spectrum Disorders: A Meta-Analysis, Clin Child Fam Psychol Rev (2011) 14:302-317.

[0005] Кроме того, ASD часто сопутствует множеству генетических нарушений. Например, частоты ASD увеличены у индивидуумов с судорожными расстройствами, шизофренией, синдромом делеции 22q, синдромом Ангельмана, синдромом CHARGE, синдромом Корнелии де Ланге, синдромом Дауна, мышечной дистрофией Дюшенна, синдромом Прадера-Вилли, синдромом Смита-Лемли-Опитца, синдромом Ретта, синдромом ломкой X-хромосомы, синдромом Смита-Магениса, синдромом Сотоса и

туберозным склерозом. См. <https://www.carautismroadmap.org/asd-and-other-genetic-conditions/>.

[0006] Obsессии и/или компульсии являются первичными симптомами OCD, и могут также являться симптомами других неврологических нарушений, включая расстройства аутистического спектра (ASD), депрессия, психоневроз, шизофрения и синдром Сотоса.

[0007] DSM-V определяет obsессии как (1) рецидивирующие и персистентные мысли, стремления или импульсы, которые испытывают, в какой-то момент в ходе беспокойства, как навязчивые и нежелательные, и которые у большинства индивидуумов вызывают заметную тревожность или стресс; и (2) попытки индивидуума игнорировать или подавлять такие мысли, стремления или образы, или нейтрализовать их с использованием некоторых других мысли или действия (т.е., посредством осуществления компульсии). DSM-V определяет компульсии как (1) повторяющееся поведение (например, мытье рук, расположение по порядку, проверка) или ментальные действия (например, молитва, счет, повторение слов про себя), которые индивидуум чувствует себя вынужденным осуществлять в ответ на obsессию или в соответствии с правилами, которым необходимо жестко следовать; и (2) поведение или ментальные действия имеют целью предотвращение или уменьшение тревожности или стресса, или предотвращение каких-либо внушающих страх события или ситуации; однако, эти поведение или ментальные действия не связаны реалистичным путем с тем, для нейтрализации или предотвращения чего они предназначены, или являются явно избыточными. См. DSM-V.

[0008] SAD представляет собой тревожное расстройство, характеризующееся страхом или тревожностью, специфическими для социальных условий, в которых индивидуум чувствует себя заметным, наблюдаемым или рассматриваемым, и в которых социальные взаимодействия постоянно провоцируют стресс, и в которых социальные взаимодействия либо избегаются, либо болезненно и неохотно претерпеваются. SAD, в рамках изобретения, диагностируют в соответствии с критериями, указанными либо в DSM-IV, либо в DSM-V.

[0009] Общие принятые способы лечения для связанных с тревожностью нарушений OCD и SAD включают когнитивно-поведенческую терапию и психофармакологическое лекарственное средство. Лекарственные средства, используемые для лечения связанных с тревожностью нарушений, включают ингибиторы обратного захвата серотонина (например, анафранил), избирательные ингибиторы обратного захвата серотонина (SSRI; например, сертралин (торговое наименование золофт), флуоксетин (торговое наименование прозак), флувоксамин (торговое наименование лувокс) и пароксетин (торговое наименование паксил), циталопрам (торговое наименование целекса), и эсциталопрам (торговое наименование лексапро)), ингибиторы обратного захвата серотонина-норадреналина (SNRI; например, венлафаксин (торговое наименование эффексор), дулоксетин (торговое наименование симбалта)).

[0010] ASD в настоящее время лечат в первую очередь с использованием поведенческой терапии, такой как тренировка социальных навыков, прикладной анализ поведения, физиотерапия и трудовая терапия. Психофармакологические лекарственные средства, включая ингибиторы обратного захвата серотонина (SSRI), лекарственные средства против тревожности и стимулирующие средства, использовали для лечения различных симптомов ASD. Например, рисперидон и арипипразол одобрены для лечения раздражительности, ассоциированной с аутизмом. Некоторые исследования показали также, что рисперидон, флувоксамин, флуоксетин и вальпроат помогают против повторяющегося поведения при аутизме. E. Anagnostou, and E. Hollander, «4 drugs can improve autism's repetitive behaviors» *Current Psychiatry*. 2006 April;5(4):55-64.

[0011] Психофармакологические лекарственные средства, однако, имеют серьезные неблагоприятные побочные эффекты, включая вызов суицидальных мыслей. Таким образом, существует необходимость в дополнительных лекарственных средствах, которые уменьшают тревожность у пациентов со связанными с тревожностью нарушениями.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0012] Настоящее изобретение относится к способу лечения связанного с тревожностью нарушения посредством введения нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества ингибитора тирозингидроксилазы. В некоторых вариантах осуществления, связанное с тревожностью нарушение представляет собой обсессивно-компульсивное расстройство, или социальное тревожное расстройство.

[0013] Настоящее изобретение также относится к способу уменьшения тревожности, обсессивного поведения или компульсивного поведения, посредством введения нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества ингибитора тирозингидроксилазы.

[0014] В некоторых вариантах осуществления, ингибитор тирозингидроксилазы представляет собой α -метил-DL-тирозин.

[0015] В других вариантах осуществления, настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим ингибитор тирозингидроксилазы. Настоящее изобретение относится также к наборам, содержащим ингибитор тирозингидроксилазы, вместе с упаковкой для них.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЛЛЮСТРАТИВНЫХ ВАРИАНТОВ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

[0016] Объект настоящего изобретения можно лучше понять со ссылкой на следующее подробное описание, формирующее часть этого описания. Следует понимать, что это изобретение не ограничено конкретными продуктами, способами, условиями или параметрами, описанными и/или показанными в настоящем описании, и что терминология, используемая в настоящем описании, предназначена для цели описания конкретных вариантов осуществления только в качестве примера, и не предназначена для ограничения заявленного изобретения.

[0017] Если в настоящем описании не определено иное, научные и технические термины, используемые в связи с настоящей заявкой, должны иметь такое же значение, какое является общепринятым для специалиста в данной области. Кроме того, если контекст не требует иного, термины единственного числа должны включать множественное число, и термины множественного числа должны включать единственное число.

[0018] Как использовано выше и на протяжении настоящего описания, следующие термины и сокращения, если не указано иное, следует понимать как имеющие следующие значения.

[0019] В настоящем описании, формы единственного числа включают объект ссылки множественного числа, и 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» представляет собой ссылку на одно или несколько таких соединений и их эквивалентов, известных специалисту в данной области, и т.д. Термин «множество», в рамках изобретения, обозначает более одного. Когда выражен диапазон значений, другой вариант осуществления включает от одного конкретного и/или до другого конкретного значения. Подобным образом, когда значения выражены как приближения, посредством использования предшествующего «приблизительно», понятно, что конкретное значение формирует другой вариант осуществления. Все диапазоны являются включительными и комбинируемыми.

[0020] В рамках изобретения, термины «компонент», «композиция», «композиция соединений», «соединение», «лекарственное средство», «фармакологически действующее вещество», «действующее вещество», «терапевтическое средство», «терапия», «лечение» или «медикамент» использованы взаимозаменяемо в настоящем описании для обозначения соединения или соединений, или смеси химически связанных веществ, которые, при введении субъекту (человеку или животному) индуцируют желательный фармакологический и/или физиологический эффект посредством местного и/или системного действия.

[0021] В рамках изобретения, термины «лечение» или «терапия» (так же как их различные формы) включают предупреждающее (например, профилактическое), излечивающее или паллиативное лечение. В рамках изобретения, термин «лечение» включает облегчение или уменьшение по меньшей мере одного неблагоприятного или отрицательного эффекта или симптома состояния, заболевания или нарушения.

[0022] «Фармацевтически приемлемый» относится к тем соединениям, материалам, композициям и/или лекарственным формам, которые, в рамках обоснованного врачебного решения, пригодны для контакта с тканями человека и животных без избыточной токсичности, раздражения, аллергического ответа или других проблемных осложнений, сообразными с целесообразным соотношением польза/риск.

[0023] По настоящему изобретению, описанные соединения можно получать в форме фармацевтически приемлемых солей. «Фармацевтически приемлемые соли»

относятся к производным описанных соединений, где исходное соединение модифицируют посредством получения его кислотных или основных солей. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают, но без ограничения, соли неорганических или органических кислот основных остатков, таких как амины; щелочные или органические соли кислых остатков, таких как карбоновые кислоты; и т.п. Фармацевтически приемлемые соли включают общепринятые нетоксичные соли или соли четвертичного аммония исходного соединения, образованные, например, из нетоксичных неорганических или органических кислот. Например, такие общепринятые нетоксичные соли включают соли, происходящие из неорганических кислот, таких как соляная, бромистоводородная, серная, сульфаминовая, фосфорная, азотная и т.п.; и соли, полученные из органических кислот, таких как уксусная, пропионовая, янтарная, гликолевая, стеариновая, молочная, яблочная, виннокаменная, лимонная, аскорбиновая, памовая, малеиновая, гидроксималеиновая, фенилуксусная, глутаминовая, бензойная, салициловая, сульфаниловая, 2-ацетоксибензойная, фумаровая, толуолсульфоновая, метансульфоновая, этандисульфоновая, щавелевая, изэтионовая и т.п. Эти физиологически приемлемые соли получают способами, известными в данной области, например, посредством растворения свободного основания амина с избытком кислоты в водном спирте или нейтрализации свободной карбоновой кислоты с использованием основания щелочного металла, такого как гидроксид, или с использованием амина.

[0024] Соединения, описанные в настоящем описании, можно получать в альтернативных формах. Например, множество содержащих амин соединений можно использовать или получать в форме кислотно-аддитивной соли. Часто такие соли улучшают свойства выделения и манипуляции для соединения. Например, в зависимости от реагентов, условий реакции и т.п., соединения, как описано в настоящем описании, можно использовать или получать, например, в форме их солей гидрохлорида или тозилата. Изоморфные кристаллические формы, все хиральные и рацемические формы, N-оксид, гидраты, сольваты и гидраты кислых солей, также предусмотрены как включенные в объем настоящего изобретения.

[0025] Конкретные кислые или основные соединения по настоящему изобретению могут существовать в форме цвиттерионов. Все формы соединений, включая свободную кислоту, свободное основание и цвиттерионы, предусмотрены как включенные в объем настоящего изобретения. Хорошо известно в данной области, что соединения, содержащие как амино-, так и карбокси-группы, часто существуют в равновесии в своих цвиттерионных формах. Таким образом, любые из соединений, описанных в настоящем описании, которые содержат, например, как амино-, так и карбокси-группы, также включают ссылку на их соответствующие цвиттерионы.

[0026] Термин «стереоизомеры» относится к соединениям, которые имеют идентичную химическую конструкцию, но отличаются в отношении аранжировки атомов или групп в пространстве. Термин «энантиомеры» относится к стереоизомерам, представляющим собой зеркальные изображения друг друга, которые являются неналожимыми.

[0027] Термин «введение» обозначает либо непосредственное введение соединения или композиции по настоящему изобретению, либо введение пролекарства, производного или аналога, которые могут образовывать эквивалентное количество активного соединения или вещества внутри организма.

[0028] Термины «субъект», «индивидуум» и «пациент» использованы взаимозаменяемо в настоящем описании, и относятся к человеку, которому предоставляют лечение, включая профилактическое лечение, с использованием фармацевтической композиции в соответствии с настоящим изобретением.

[0029] Термин «ингибитор», в рамках изобретения, включает соединения, которые ингибируют экспрессию или активность белка, полипептида или фермента, и не обязательно означает полное ингибирование экспрессии и/или активности. Вместо этого, ингибирование включает ингибирование экспрессии и/или активности белка, полипептида или фермента до степени и в течение периода времени, достаточных для оказания желательного эффекта.

[0030] Настоящее изобретение относится к способу лечения связанного с тревожностью нарушения посредством введения нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества ингибитора тирозингидроксилазы.

[0031] В рамках изобретения, термин «связанное с тревожностью нарушение» обозначает обсессивно-компульсивное расстройство (OCD), генерализованное тревожное расстройство (GAD), паническое расстройство, посттравматическое стрессовое расстройство (PTSD) и социальное тревожное расстройство (SAD).

[0032] В некоторых вариантах осуществления, связанное с тревожностью нарушение представляет собой OCD. В рамках изобретения, OCD относится к состоянию, как диагностировано в соответствии с критериями DSM-IV или DSM-V.

[0033] В некоторых вариантах осуществления, связанное с тревожностью нарушение представляет собой SAD. в рамках изобретения, SAD относится к состоянию, как диагностировано в соответствии с критериями DSM-IV или DSM-V.

[0034] В некоторых вариантах осуществления, связанное с тревожностью нарушение представляет собой OCD или SAD.

[0035] В некоторых вариантах осуществления, связанное с тревожностью нарушение представляет собой GAD. В рамках изобретения, GAD относится к состоянию, как диагностировано в соответствии с критериями DSM-IV или DSM-V.

[0036] В некоторых вариантах осуществления, связанное с тревожностью нарушение представляет собой паническое расстройство. В рамках изобретения, паническое расстройство относится к состоянию, как диагностировано в соответствии с критериями DSM-IV или DSM-V.

[0037] В некоторых вариантах осуществления, связанное с тревожностью нарушение представляет собой PTSD. в рамках изобретения, PTSD относится к состоянию, как диагностировано в соответствии с критериями DSM-IV или DSM-V.

[0038] В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к способам уменьшения тревожности, обсессивного поведения или компульсивного поведения посредством введения нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества ингибитора тирозингидроксилазы.

[0039] В некоторых вариантах осуществления, способы по изобретению предназначены для уменьшения тревожности. В рамках изобретения, тревожность может включать: страх, ассоциированный с встречей и разговором с людьми, избегание социальных ситуаций, которые могли вызывать значительную тревожность в прошлом, тревожность в ожидании социальной ситуации или неспособность начать беседу с другими.

[0040] В таких вариантах осуществления, способы осуществляют для субъекта, который испытывает тревожность. Тревожность представляет собой симптом ряда состояний, включая PTSD, ASD, OCD, GAD и SAD. В некоторых вариантах осуществления, у субъекта, который испытывает тревожность, диагностировано ASD. в рамках изобретения, ASD включает ASD, как диагностировано в соответствии с руководством, указанным в DSM-V, а также диагнозы «Аутическое расстройство», «Первазивное расстройство развития», «Синдром Аспергера», «Расстройство Ретта», или «Дезинтегративное расстройство детского возраста», как представлено в предыдущей версии DSM (т.е., DSM-IV).

[0041] В других вариантах осуществления, у субъекта, который испытывает тревожность, диагностировано OCD. В некоторых вариантах осуществления, у субъекта, который испытывает тревожность, диагностировано GAD. В некоторых вариантах осуществления, у субъекта, который испытывает тревожность, диагностировано SAD. В некоторых вариантах осуществления, у субъекта, который испытывает тревожность, диагностировано ASD.

[0042] В других вариантах осуществления, настоящее изобретение относится к способам уменьшения обсессивного или компульсивного поведения у нуждающегося в этом субъекта, включающим введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества ингибитора тирозингидроксилазы.

[0043] В некоторых вариантах осуществления, обсессивное или компульсивное поведение включает ритуализованное и повторяющееся/ограниченное поведение, и навязчивые мысли делают сложным для пациента завершить задачу или сконцентрироваться на беседе.

[0044] В таких вариантах осуществления, способы осуществляют для субъекта, испытывающего обсессии или компульсии. Обсессии или компульсии являются симптомами ряда состояний, включая обсессивно-компульсивное расстройство (OCD), расстройство аутистического спектра (ASD), депрессию, психоневроз, шизофрению и синдром Сотоса. В некоторых вариантах осуществления, у субъекта, который испытывает обсессии или компульсии, диагностировано OCD. В других вариантах осуществления, у субъекта, который испытывает обсессии или компульсии, диагностировано ASD. В некоторых вариантах осуществления, у субъекта, который испытывает обсессии или

компульсии, диагностирована депрессия. В других вариантах осуществления, у субъекта, который испытывает обсессии или компульсии, диагностирован психоневроз. В некоторых вариантах осуществления, у субъекта, который испытывает обсессии или компульсии, диагностирована шизофрения. В других вариантах осуществления, у субъекта, который испытывает обсессии или компульсии, диагностирован известный связанный с тревожностью синдром, такой как синдром Сотоса. В некоторых вариантах осуществления, способы по настоящему описанию осуществляют для субъекта, у которого диагностированы как ASD, так и другая форма тревожности, например, OCD.

[0045] Настоящее изобретение имеет целью уменьшение обсессивного или компульсивного поведения. В рамках изобретения, обсессивное поведение представляют собой поведение, соответствующее определению обсессии, указанному в DSM-V. Обсессивное поведение или обсессии, в рамках изобретения, определяют по DSM-V, посредством (1) и (2): (1) рецидивирующие и персистентные мысли, стремления, или импульсы, которые испытываются, в некоторый период времени во время беспокойства, как навязчивые и нежелательные, и которые у большинства индивидуумов вызывает заметную тревожность или стресс; и (2) индивидуум пытается игнорировать или подавлять такие мысли, стремления или образы, или нейтрализовать их с использованием некоторых других мысли или действия (т.е., посредством осуществления компульсии).

[0046] В рамках изобретения, компульсивное поведение представляют собой поведение, соответствующее определению компульсий, указанному в DSM-V. Компульсивное поведение, или компульсии, в рамках изобретения, определяют по DSM-V посредством (1) и (2): (1) повторяющееся поведение (например, мытье рук, расположение по порядку, проверка) или ментальные действия (например, молитва, счет, повторение слов про себя), которые индивидуум чувствует себя вынужденным осуществлять в ответ на обессию или в соответствии с правилами, которым необходимо жестко следовать; и (2) поведение или ментальные действия имеют целью предотвращение или уменьшение тревожности или стресса, или предотвращение каких-либо внушающих страх события или ситуации; однако, эти поведение или ментальные действия не связаны реалистичным путем с тем, для нейтрализации или предотвращения чего они предназначены, или являются явно избыточными. См. DSM-V.

[0047] В некоторых вариантах осуществления, способы по настоящему описанию уменьшают обсессивное поведение у нуждающегося в этом пациента. В других вариантах осуществления, способы по настоящему описанию уменьшают компульсивное поведение у нуждающегося в этом пациента. В некоторых вариантах осуществления, способы по настоящему описанию уменьшают обсессивное поведение и компульсивное поведение у нуждающегося в этом пациента.

[0048] В рамках изобретения, термин «уменьшение», как используют применительно к тревожности или обсессивному или компульсивному поведению, относится к уменьшению частоты или тяжести рассматриваемого симптома. Уменьшение можно детектировать посредством измерения частоты или тяжести симптома в исходной

точке (т.е., в начале лечения) и снова после периода лечения. В некоторых вариантах осуществления, период лечения составляет 4 недели.

[0049] Оценку частоты или тяжести тревожности можно осуществлять с использованием любого известного в клинике инструмента для оценки, например, такого как Шкала оценки генерализованного тревожного расстройства из 7 пунктов (GAD-7) (Источник: Spitzer RL, Kroenke K, Williams JBW, Lowe B. A brief measure for assessing generalized anxiety disorder. *Arch Intern Med.* 2006;166:1092-1097), Шкала оценки тревожности Гамильтона (HAM-A), Шкала тяжести генерализованного тревожного расстройства (GADSS), Опросник тревожности Бека (BAI), Подшкала личностной тревожности из Опросника ситуативной-личностной тревожности (STAI-T) и Пенсильванский опросник тревожности (PSWQ), Шкала социальной тревожности Лейбовица, Опросник социальной фобии, Краткая шкала оценки социальной фобии, Профиль инвалидизации, Шкала самооценки инвалидизации Лейбовица, Шкала избегающего поведения при социальной фобии и Шкала самовнушения при публичных выступлениях, Анкета оценки аберрантного поведения - версии сообщества, Детская шкала тревожности Спенс, Шкала социальной отзывчивости и Шкала общего клинического впечатления. См. *World J Psychiatry.* 2012 Oct 22; 2(5): 83-85. См. также Osório FL, Crippa JAS, Loureiro SR. Instruments for the Evaluation of Social Phobia. In: Axelby CP, editor. *Social Phobia: Etiology, Diagnoses and Treatment.* Hauppauge: Nova Science Publishers; 2009. pp. 1-66.

[0050] Оценку частоты или тяжести обсессивного и компульсивного поведения можно осуществлять с использованием любого известного в клинике инструмента оценки, например, такого как Обсессивно-компульсивная шкала Йеля-Брауна (YBOCS), Детская обсессивно-компульсивная шкала Йеля-Брауна (CYBOCS), и/или инструментов для самооценки, таких как Обсессивно-компульсивный опросник (OCI; OCI-R), Опросник Падуи, Шкала повторяющегося поведения, Детская шкала тревожности Спенс, Шкала социальной отзывчивости, Шкала общего клинического впечатления.

[0051] Способы по настоящему описанию включают введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества ингибитора тирозингидроксилазы или его фармацевтически приемлемой соли. Как используют выше и на протяжении настоящего описания, термин «эффективное количество» обозначает количество, эффективное, в необходимых дозах, и в течение необходимых периодов времени, для достижения желательного результата, применительно к лечению соответствующего нарушения, состояния или побочного эффекта. Следует понимать, что эффективное количество компонентов по настоящему изобретению может меняться от пациента к пациенту, не только применительно к конкретным выбранным соединению, компоненту или композиции, сопутствующим лекарственным средствам, способу введения и способности компонентов вызывать желательный результат у индивидуума, но также применительно к таким факторам, как состояние заболевания или тяжесть состояния, подлежащего облегчению, уровни гормонов, возраст, пол, масса индивидуума, состояние пациента и

тяжесть патологического состояния, подвергаемого лечению, сопутствующее лекарственное средство или специальные диеты, которым следует конкретный пациент, и другие факторы, известные специалисту в данной области, где подходящая доза является решением лечащего терапевта. Режимы дозирования можно корректировать для обеспечения улучшенного терапевтического ответа. Эффективное количество также представляет собой количество, при котором терапевтически благоприятные эффекты перевешивают любые токсичные или неблагоприятные эффекты компонентов.

[0052] Введение ингибитора тирозингидроксилазы, в соответствии со способами по настоящему описанию, можно осуществлять посредством различных способов, включая перорально, назально, подкожно, внутривенно, внутримышечно, чрескожно, вагинально, ректально или в любой их комбинации.

[0053] В конкретных 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. Репрезентативные производные тирозина включают одно или несколько из метил(2R)-2-амино-3-(2-хлор-4-гидроксифенил)пропаноата, гидрохлорида этилового сложного эфира D-тирозина, гидрохлорида H-D-тирозин(tBu)-аллилового сложного эфира метил(2R)-2-амино-3-(2,6-дихлор-3,4-диметоксифенил)пропаноата, 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, гидрохлорида метилового сложного эфира H-DL-тирозина, гидрохлорида метилового сложного эфира H-3,5-дииодотироина, гидрохлорида метилового сложного эфира H-D-3,5-дииодотироина, гидрохлорида метилового сложного эфира H-D-тироина, гидрохлорида метилового сложного эфира D-тироина, гидрохлорида D-тирозин-метилового сложного эфира, гидрохлорида метил-D-тирозината, метилового сложного эфира•гидрохлорида H-D-тироина, гидрохлорида метилового сложного эфира D-тироина, метилового сложного эфира H-D-тироина-гидрохлорида, (2R)-2-амино-3-(4-гидроксифенил)пропионовой кислоты, гидрохлорида (2R)-2-амино-3-(4-гидроксифенил)метилового сложного эфира, гидрохлорида метил(2R)-2-амино-3-(4-гидроксифенил)пропаноата, гидрохлорида метил(2R)-2-азанил-3-(4-гидроксифенил)пропаноата, 3-хлор-L-тироина, 3-нитро-L-тироина, гидрохлорида

этилового сложного эфира 3-нитро-L-тирозина, DL-m-тирозина, DL-o-тирозина, Вос-тирозин(3,5-I2)-OSu, Fmoc-тирозин(3-NO₂)-OH, α-метил-L-тирозина, α-метил-D-тирозина, α-метил-DL-тирозина и солей C₁-C₁₂ алкилового сложного эфира α-метил-DL-тирозина, таких как гидрохлорид метилового сложного эфира α-метил-DL-тирозина.

[0054] В конкретных вариантах осуществления изобретения, производное тирозина представляет собой α-метил-L-тирозин. 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.

[0055] В одном пригодном варианте осуществления изобретения, ингибитор тирозингидроксилазы вводят ежедневно. В другом пригодном варианте осуществления изобретения, ингибитор тирозингидроксилазы вводят в дробных дозах. В некоторых вариантах осуществления, ингибитор тирозингидроксилазы вводят три раза в сутки. В некоторых вариантах осуществления, ингибитор тирозингидроксилазы вводят хронически, в то время как в других его введение можно прекращать после получения удовлетворительных результатов. В некоторых вариантах осуществления, ингибитор тирозингидроксилазы имеет время полужизни в плазме ($t_{1/2}$) 6-12 часов. В таких вариантах осуществления, ингибитор тирозингидроксилазы предпочтительно вводят от двух до трех раз ежедневно.

[0056] В некоторых аспектах, приблизительно 10-2000 мг ингибитора тирозингидроксилазы (например, α-метил-DL-тирозина) вводят ежедневно, предпочтительно, 100-1200 мг ингибитора тирозингидроксилазы вводят ежедневно, наиболее предпочтительно, 200-900 мг ингибитора тирозингидроксилазы (например, α-метил-DL-тирозина) вводят ежедневно. Ингибитор тирозингидроксилазы (например, α-метил-DL-тирозин) предпочтительно вводят перорально. Ежедневные дозы можно вводить как однократную дозу или как дробные дозы на протяжении суток. Дробное дозирование является особенно предпочтительным. Ежедневные дозы можно вводить как дробные, по существу равные дозы.

[0057] Предпочтительные аспекты настоящего изобретения относятся к способам уменьшения obsessions или compulsions у пациента посредством введения эффективного количества α-метил-DL-тирозина пациенту. Эти способы приводят к уменьшению по меньшей мере одного из obsessive или compulsive поведения пациента, как определено в DSM-5. В некоторых вариантах осуществления, эти способы приводят также к уменьшению по меньшей мере одного из измерений obsessive или compulsive поведения, оцененного с использованием Анкеты оценки aberrantного поведения - версии сообщества (ABC-C), Плана диагностического обследования при аутизме (ADOS), Родительской оценочной шкалы Коннера (CPRS), Obsessive-compulsive шкалы Йеля-Брауна (YBOCS), Детской obsessive-compulsive шкалы Йеля-Брауна (CYBOCS), Obsessive-compulsive опросника (OCI; OCI-R), Опросника Падуи, Шкалы повторяющегося поведения, Детской шкалы тревожности Спенс, Шкалы социальной отзывчивости или Шкалы общего клинического впечатления. В соответствии с

этими аспектами, приблизительно 10-2000 мг α -метил-DL-тирозина вводят ежедневно, предпочтительно, 100-1200 мг α -метил-DL-тирозина вводят ежедневно, и более предпочтительно, 200-900 мг α -метил-DL-тирозина вводят ежедневно. α -метил-DL-тирозин предпочтительно вводят перорально. Ежедневные дозы можно вводить как однократную дозу или в дробных дозах на протяжении суток. Ежедневные дозы можно вводить как дробные, по существу равные дозы. Эти по существу равные ежедневные дозы α -метил-DL-тирозина являются особенно предпочтительными.

[0058] В некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение относится к способам, дополнительно сравнивающим оценку случаев обсессивного или компульсивного поведения у субъекта. Эту стадию оценки можно осуществлять до указанной стадии введения или после указанной стадии введения. Стадия оценки может быть осуществлена с использованием инструмента оценки, подходящего для представляющего интерес поведения, и может включать один или несколько из стандартных инструментов оценки, известных в данной области, включая например, 2^е издание опросника Шкалы адаптивного поведения Вайнленда (VABS II, VABS), План диагностического обследования при аутизме (ADOS), Анкету оценки аберрантного поведения - версии сообщества (ABC-C), Шкалу тревожности Спенс (SAS), Шкалу повторяющегося поведения - модифицированную (RBS-R), Шкалу социальной отзывчивости (SRS), Родительскую оценочную шкалу Коннера, Обсессивно-компульсивную шкалу Йеля-Брауна (YBOCS), Детскую обсессивно-компульсивную шкалу Йеля-Брауна (CYBOCS), Обсессивно-компульсивный опросник (OCI; OCI-R), Опросник Падуи, Шкалу повторяющегося поведения, Детскую шкалу тревожности Спенс, Шкалу социальной отзывчивости или Шкалу общего клинического впечатления. Стадию оценки можно также осуществлять посредством клинического обследования терапевтом, лечащим пациента.

[0059] Другие предпочтительные аспекты настоящего изобретения относятся к способам уменьшения тревожности у пациента посредством введения эффективного количества α -метил-DL-тирозина пациенту. Эти способы приводят к уменьшению тревожности пациента. В некоторых вариантах осуществления, эти способы приводят к уменьшению по меньшей мере одного из измерений тревожности, оцененного с использованием одного из Шкалы оценки тревожности Гамильтона (HAM-A), Шкалы тяжести генерализованного тревожного расстройства (GADSS), Опросника тревожности Бека (BAI), Подшкалы личностной тревожности из Опросника ситуативной-личностной тревожности (STAI-T) и Пенсильванского опросника тревожности (PSWQ), Шкалы социальной тревожности Лейбовица, Опросника социальной фобии, Краткой шкалы оценки социальной фобии, Профиля инвалидизации, Шкалы самооценки инвалидизации Лейбовица, Шкалы избегающего поведения при социальной фобии и Шкалы самовнушения при публичных выступлениях, Формы оценки тяжести и изменения социально-фобических расстройств (Формы SPD-SC), Анкеты оценки аберрантного поведения - версии сообщества, Детской шкалы тревожности Спенс, Шкалы социальной отзывчивости и

Шкалы общего клинического впечатления. В соответствии с этими аспектами, приблизительно 10-2000 мг α -метил-DL-тирозина вводят ежедневно, предпочтительно, 100-1200 мг α -метил-DL-тирозина вводят ежедневно, и более предпочтительно, 200-900 мг α -метил-DL-тирозина вводят ежедневно. α -метил-DL-тирозин, предпочтительно, вводят перорально. Ежедневные дозы можно вводить как однократную дозу или в дробных дозах на протяжении суток. Ежедневные дозы можно вводить как дробные, по существу равные дозы. Три, по существу равные, ежедневные дозы α -метил-DL-тирозина являются особенно предпочтительными.

[0060] В некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение относится к способам, дополнительно включающим оценку тревожности у субъекта. Эту стадию оценки можно осуществлять до указанной стадии введения или после указанной стадии введения. Стадия оценки может быть осуществлена с использованием инструмента оценки соответствующих симптомов тревожности, и может включать один или несколько из стандартных инструментов оценки, известных в данной области, включая например, 2^е издание опросника шкалы адаптивного поведения Вайнленда (VABS II, VABS), План диагностического обследования при аутизме (ADOS), Анкету оценки аберрантного поведения - версии сообщества (ABC-C), Шкалу тревожности Спенс (SAS), Шкалу повторяющегося поведения - модифицированную (RBS-R), Шкалу социальной отзывчивости (SRS), Родительскую оценочную шкалу Коннера, Обсессивно-компульсивную шкалу Йеля-Брауна (YBOCS), Детскую обсессивно-компульсивную шкалу Йеля-Брауна (CYBOCS), Обсессивно-компульсивный опросник (OCI; OCI-R), Опросник Падуи, Шкалу оценки тревожности Гамильтона (HAM-A), Шкалу социальной тревожности Лейбовица (LSAS), Форму оценки тяжести и изменения социально-фобических расстройств (Форму SPD-SC), Шкалу тяжести генерализованного тревожного расстройства (GADSS), Опросник тревожности Бека (BAI), Подшкалу личностной тревожности из Опросника ситуативной-личностной тревожности (STAI-T), Пенсильванский опросник тревожности (PSWQ), Краткую шкалу оценки социальной фобии, Профиль инвалидизации, Шкалу самооценки инвалидизации Лейбовица, Шкалу избегающего поведения при социальной фобии или Шкалу самовнушения при публичных выступлениях, Анкету оценки аберрантного поведения - версии сообщества, Детскую шкалу тревожности Спенс, Шкалу социальной отзывчивости и/или Шкалу общего клинического впечатления. Стадию оценки можно также осуществлять посредством клинического обследования терапевтом, лечащим пациента.

[0061] В некоторых вариантах осуществления настоящих способов, ингибитор тирозингидроксилазы вводят пациенту в комбинации с другими лекарственными средствами. В рамках изобретения, введение лекарственных средств в комбинации не подразумевает какого-либо конкретного режима дозирования, но вместо этого означает, что оба лекарственных средства присутствуют в или на организме пациента в одно и то же время. Таким образом, лекарственные средства, вводимые в комбинации, можно вводить

одновременно, или можно вводить последовательно (например, в различные периоды времени на протяжении суток).

[0062] В некоторых вариантах осуществления, ингибитор тирозингидроксилазы вводят в комбинации с γ -аминомасляной кислотой (GABA). GABA можно вводить одновременно с ингибитором тирозингидроксилазы. В других аспектах, GABA можно вводить отдельно от ингибитора тирозингидроксилазы, т.е., в другой период времени на протяжении суток. В некоторых аспектах, GABA вводят при отходе ко сну. Как правило, дозы GABA составляют от приблизительно 5 мг до приблизительно 30 мг, например, 5, 10, 15, 20, 25 или приблизительно 30 мг GABA, где 15 мг GABA является особенно предпочтительным.

[0063] Таким образом, в некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение относится к способам лечения связанных с тревожностью нарушений, или к способам уменьшения тревожности, обсессивного поведения или компульсивного поведения у нуждающегося в этом субъекта, включающим введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества ингибитора тирозингидроксилазы и GABA. В некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение относится к способам лечения связанных с тревожностью нарушений, или к способам уменьшения тревожности, обсессивного поведения или компульсивного поведения у нуждающегося в этом субъекта, включающим введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества α -метил-DL-тирозина и GABA.

[0064] В других вариантах осуществления, ингибитор тирозингидроксилазы вводят в комбинации с серотонином или мелатонином, или их фармацевтически приемлемыми солями. Серотонин или мелатонин можно вводить одновременно с ингибитором тирозингидроксилазы. В других аспектах, серотонин или мелатонин можно вводить отдельно от ингибитора тирозингидроксилазы, т.е., в другое время на протяжении суток. В некоторых аспектах, серотонин или мелатонин вводят при отходе ко сну. В некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение относится к способам лечения связанных с тревожностью нарушений или к способам уменьшения тревожности, обсессивного поведения или компульсивного поведения у нуждающегося в этом субъекта, включающим введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества ингибитора тирозингидроксилазы и серотонина или мелатонина. В некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение относится к способам лечения связанных с тревожностью нарушений, или к способу уменьшения тревожности, обсессивного поведения или компульсивного поведения у нуждающегося в этом субъекта, включающим введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества α -метил-DL-тирозина и серотонина или мелатонина, или их фармацевтически приемлемых солей.

[0065] В других аспектах, ингибитор тирозингидроксилазы вводят в комбинации с другим лекарственным средством, общеупотребительным при лечении ASD, нарушения дефицита внимания-гиперактивности (ADHD), OCD, GAD или SAD. Например, ингибитор тирозингидроксилазы можно вводить вместе с лекарственными средствами, влияющими на

нейротрансмиссию (например, амфетамином, метилфенидатом и т.п.), такими как психотропные лекарственные средства (например, рисперидон), ингибиторы обратного захвата нейротрансмиттеров (например, флуоксетин), соединения, стимулирующие глутаминергическую трансмиссию (например, LY2140023), и/или соединения, влияющие на холинэргическую, серотонинергическую, модулируемую вазопрессином, окситоцином или глутаматом нейротрансмиссию (например, галантамин), или их фармацевтически приемлемые соли. Таким образом, настоящее изобретение относится также к способам, где эффективное количество ингибитора тирозингидроксилазы (например, α -метил-DL-тирозина) вводят в комбинации с эффективным количеством соединения, влияющего на нейротрансмиссию, такого как психотропное лекарственное средство, ингибитор обратного захвата нейротрансмиттера, соединение, стимулирующее глутаминергическую трансмиссию, и/или соединение, влияющее на холинэргическую, серотонинергическую, модулируемую вазопрессином, окситоцином или глутаматом нейротрансмиссию, или его фармацевтически приемлемые соли.

[0066] В некоторых вариантах осуществления, ингибитор тирозингидроксилазы вводят в комбинации с бета-адренергическим агонистом (также обозначенным как бета-агонисты), например, таким как альбутерол, левабутерол, фенотерол, формотерол, изопротеренол, метапротеренол, сальметерол, тербуталин, кленбутерол, изоэтарин, пиребутерол, прокатерол, ритодрин, адреналин или их фармацевтически приемлемые соли и их комбинации. Альбутерол является особенно предпочтительным бета-адренергическим агонистом.

[0067] В других вариантах осуществления, ингибитор тирозингидроксилазы вводят в комбинации с психофармакологическими лекарственными средствами, например, такими как арипипразол, пимавансерин, оланзапин, азенапин, клозапин, кветиапин, рисперидон, луразидон, карипразин, палиперидон, брекспипразол, илоперидон, зипрасидон или баловаптан, или их фармацевтически приемлемые соли. В предпочтительных вариантах осуществления, ингибитор тирозингидроксилазы представляет собой α -метил-DL-тирозин, и психофармакологическое лекарственное средство представляет собой арипипразол, рисперидон или баловаптан.

[0068] В других вариантах осуществления, ингибитор тирозингидроксилазы вводят в комбинации с вазопрессином или аналогами вазопрессина, например, такими как десмопрессин, фелипрессин, орнипрессин, селепрессин и терлипрессин. В некоторых вариантах осуществления, ингибитор тирозингидроксилазы вводят в комбинации с десмопрессином.

[0069] В других вариантах осуществления, ингибитор тирозингидроксилазы вводят в комбинации с антидепрессивным лекарственным средством например, таким как избирательные ингибиторы обратного захвата серотонина (SSRI) (например, флуоксетин, сертралин, циталопрам, эсциталопрам, флувоксамин и пароксетин, или их фармацевтически приемлемые соли). В предпочтительных вариантах осуществления,

ингибитор тирозингидроксилазы представляет собой α -метил-DL-тирозин, и антидепрессивное лекарственное средство представляет собой флуоксетин или сертралин.

[0070] В других вариантах осуществления, ингибитор тирозингидроксилазы вводят в комбинации с другими лекарственными средствами против тревожности, например, барбитуратами, карбаматами, антигистаминами (например, гидроксизин, хлорфенирамин или дифенгидрамин), опиоидами (например, гидрокодон, фентанил, бупренорфин), бензодиазепинами (например, альпразолам, клонезепам, диазепам, лоразепам, оксазепам, хлордiazепоксид), бета-блокаторами (например, пропранолол, атенолол), трициклическими антидепрессантами (например, имипрамин, дезипрамин, нортриптилин, амитриптилин, доксепин, клопирамин), тетрациклическими антидепрессантами (например, мirtазапин), другими антидепрессантами, (например, тразодоном), ингибиторами моноаминоксидазы (MAOI) (например, фенелзин, транилципромин, изокарбоксазид, моклобемид), ингибиторами обратного захвата серотонина-норадреналина (SNRI) (например, венлафаксин, дулоксетин), умеренными транквилизаторами (например, буспиرون), противосудорожными препаратами (вальпроат, прегабалин, габапентин), бупропион, альфа-блокаторами (например, празосин) или их фармацевтически приемлемыми солями.

[0071] В то время как не имея намерения быть связанными каким-либо конкретным механизмом действия, считают, что ингибиторы тирозингидроксилазы в соответствии с настоящим изобретением функционируют посредством ингибирования первой, и ограничивающей скорость, стадии синтеза катехоламина, т.е., превращения тирозина в дигидроксифенилаланин (DOPA), и таким образом, уменьшения синтеза и последующего синаптического высвобождения дофамина (DA), норадреналина (NE) и адреналина (E).

[0072] Настоящее изобретение относится также к наборам, содержащим ингибитор тирозингидроксилазы вместе с упаковкой для него. В некоторых вариантах осуществления, наборы дополнительно содержат другие лекарственные средства, которые можно использовать в лечении OCD или SAD, включая, например, GABA, серотонин, мелатонин, бета-адренергический агонист, лекарственные средства против тревожности, психофармакологические лекарственные средства, антидепрессанты. В некоторых вариантах осуществления, наборы содержат ингибитор тирозингидроксилазы и лекарственное средство, выбранное из альбутерола, альпразола, амитриптилина, арипипразола, азенапина, атенолола, баловаптана, брекспипразола, бупренорфина, бупропиона, буспирона, карипразина, хлордiazепоксида, хлорфенирамина, циталопрама, кленбутерола, клопирамина, клонезепама, клозапина, дезипрамина, диазепама, дифенгидрамина, доксепина, дулоксетина, адреналина, эсциталопрама, фенотерола, фентанила, флуоксетина, флувоксамина, формотерола, габапентина, гидрокодона, гидроксизина, илоперидона, имипрамина, изокарбоксазида, изоэтарина, изопротеренола, левалбутерола, лоразепама, луразидона, метапротеренола, мirtазапина, моклобемиды, нортриптилина, оланзапина, оксазепама, палиперидона, пароксетина, фенелзина,

пимавансерина, пиребутерола, празосина, прегабалина, прокатерола, пропранолола, кветиапина, рисперидона, ритодрина, сальметерола, сертралина, тербуталина, транилципромина, тразодона, вальпроата, венлафаксина, десмопрессина, фелипрессина, орнипрессина, селепрессина, терлипрессина или зипрасидона, или их фармацевтически приемлемых солей. Такие наборы можно использовать в осуществлении способов по настоящему описанию. Ингибитор тирозингидроксилазы может представлять собой производное тирозина. Производное тирозина может включать производные тирозина, способные существовать в изомерной форме. Производные тирозина могут включать производные тирозина в их L-форме или в их D-форме. Производное тирозина может, например, также существовать в рацемической форме. Репрезентативные производные тирозина включают одно или несколько из метил(2R)-2-амино-3-(2-хлор-4-гидроксифенил)пропаноата, гидрохлорида сложного этилового эфира D-тирозина, гидрохлорида H-D-тирозин(tBu)-аллилового сложного эфира метил(2R)-2-амино-3-(2,6-дихлор-3,4-диметоксифенил)пропаноата, 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, гидрохлорида H-DL-тирозин-метилового сложного эфира, гидрохлорида H-3,5-дииодотирозин-метилового сложного эфира, гидрохлорида H-D-3,5-дииодотирозин-метилового сложного эфира, гидрохлорида H-D-тирозин-метилового сложного эфира, гидрохлорида метилового сложного эфира D-тирозина, гидрохлорида D-тирозин-оме, гидрохлорида метил-D-тирозината, H-D-тирозин-метилового сложного эфира•гидрохлорида, гидрохлорида метилового сложного эфира D-тирозина, H-D-тирозин-метилового сложного эфира-гидрохлорида, (2R)-2-амино-3-(4-гидроксифенил)пропионовой кислоты, гидрохлорида (2R)-2-амино-3-(4-гидроксифенил)метилового сложного 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 сложного эфира 3-нитро-L-тирозина, DL-m-тирозина, DL-o-тирозина, Вос-тирозин(3,5-I2)-OSu, Fmoc-тирозин(3-NO2)-OH, α-метил-L-тирозина, α-метил-D-тирозина и α-метил-DL-тирозина. В конкретных 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.

[0073] Следующие примеры представлены для поддержания предшествующего описания и для обеспечения лучшего понимания объекта изобретения, описанного в настоящем описании. Эти примеры не следует рассматривать как ограничивающие описанный объект изобретения. Понятно, что примеры и варианты осуществления, описанные в настоящем описании, приведены только для иллюстративных целей, и что различные модификации или изменения в свете этого очевидны специалисту в данной области и должны быть включены в истинный объем изобретения, и могут быть осуществлены без отклонения от него.

Пример 1

[0074] В ходе исследования, описанного ниже, наблюдали, что пациенты с OCD или SAD имеют связанные с тревожностью симптомы.

[0075] Наименование исследования: Двойное слепое, рандомизированное исследование с определением диапазона доз с контролем плацебо, для использования L1-79 в лечении аутизма

[0076] Дизайн исследования: Слепое, рандомизированное, с 4 группами, периодом лечения 4 недели. Группы лечения состоят из α -метил-DL-тирозина (т.е., L1-79) в дозах 100 мг или 200 мг, или плацебо tid.

[0077] Размер выборки: N=30; рандомизированное и 10 открытое, в 4 группах:

Группа 1 (n=10) 100 мг L1-79 (1×100 мг капсула+1 плацебо) TID

Группа 2 (n=5) 100 мг L1-79 (1×100 мг капсула+1 плацебо) TID

Группа 3 (n=10) 200 мг L1-79 (2×100 мг капсулы) TID

Группа 4 (n=5) 200 мг L1-79 (2×100 мг капсулы) TID

Группа 5 (n=10) Плацебо (3 плацебо) TID

[0078] Исследуемая популяция: Субъекты мужского пола в возрасте между 13 и 21 лет, с диагнозом аутизм, которые соответствуют критериям включения и которые способны к полностью стандартизированным измерениям, позволяющим им участвовать в этом исследовании.

[0079] Основные критерии включения: Мужчины в возрасте между 13 и 21 лет, подписавшие информированное согласие, нормальные клинические лабораторные значения, соответствующий DSM-5 диагноз расстройства аутистического спектра, подтвержденный по показателям Пересмотренного интервью для диагностики аутизма (ADIR) и по Плану диагностического обследования при аутизме (ADOS), в соответствии с диагнозом аутизм. Не более одного сопутствующего лекарственного средства, стабильные сопутствующие лекарственные средства в течение по меньшей мере 2 недель до регистрации и отсутствие запланированных изменений в психологических вмешательствах во время исследования.

[0080] Основные критерии исключения: Любые сопутствующие заболевания, включая синдром ломкой X-хромосомы, эпилепсию, синдром Ретта, ADHD, или другое

заболевание или синдром, кроме аутизма, которые требуют лечения. Любое другое психиатрическое нарушение, или выходящие за рамки лабораторные значения. Диагноз по DSM-5 шизофрения, шизоаффективное нарушение, связанное с употреблением алкоголя расстройство; активные медицинские проблемы: нестабильные судороги (>2 за прошедший месяц), значительное физическое заболевание;

[0081] Экспериментальное лечение: L1-79 в дозах 100 или 200 мг три раза ежедневно в течение 4 недель.

[0082] Не экспериментальное лечение: Плацебо.

[0083] Доза и введение: L1-79 или плацебо, как рандомизировано, вводили перорально, в соответствии с вышеуказанным режимом.

[0084] Расписание оценки: Субъектов оценивали в пределах одной недели перед вступлением в исследование, и еженедельно на протяжении периода дозирования, и снова через 4 недели после отмены лечения.

[0085] Меры безопасности: Регулярно включенное в расписание полное исследование анамнеза и физическое обследование, включающее измерения ортостатического кровяного давления, жизненно важные показатели, CBC, дифференцированный подсчет лейкоцитов, количество тромбоцитов, анализ мочи, сывороточные ферменты, включая: общий белок, альбумин, глюкозу, BUN, креатинин, прямой и общий билирубин, щелочную фосфатазу, фосфор, кальций, AST, ALT, натрий, калий, хлорид, бикарбонат, T₄, TSH и оценки неблагоприятных событий. Электрокардиограммы получали при осмотре для скрининга для исследования и при осмотре на 4 неделе лечения (окончание дозирования).

[0086] Конечные точки исследования: Первичной конечной точкой являлась оценка безопасности L1-79 на основании зарегистрированных неблагоприятных событий и изменений от исходного параметров физического обследования, которые включали ортостатическое кровяное давление, клинические лабораторные показатели и ECG. Вторичные конечные точки могут включать оценку лечащего терапевта, как количественно оценено посредством Шкалы общего клинического впечатления, на основании изменений от исходного в различных психометрических тестах, включая 2^{-е} издание Опросника по шкале адаптивного поведения Вайнленда (VABS II, VABS), План диагностического обследования при аутизме (ADOS), Анкету оценки аберрантного поведения - версии сообщества (ABC-C), Шкалу тревожности Спенс (SAS), Шкалу повторяющегося поведения - модифицированную (RBS-R), Шкалу социальной отзывчивости (SRS), так же как по их персональным обследованиям в клинике, и по видеографической информации, полученной в ходе тестирования ADOS (по этому протоколу) и по личным наблюдениям лиц, осуществляющих уход, на протяжении хода этого исследования.

Улучшение обсессивно-компульсивных симптомов

[0087] В ходе этого исследования, пациенты с диагнозом расстройство аутистического спектра и одно или несколько из обсессивно-компульсивного расстройства

и расстройства дефицита внимания/гиперактивности испытывали уменьшения обсессивно-компульсивных симптомов, как показано в исследованиях случаев ниже.

[0088] Обсессивно-компульсивные симптомы могут включать ритуализованное и повторяющееся/ограниченное поведение, и навязчивые мысли, что делает сложным для пациента завершить задачу или сконцентрироваться при беседе.

[0089] Всем пациентам вводили L1-79 100-200 мг три раза в сутки. Ни одному из пациентов в группе улучшения симптомов OCD не вводили лекарственного средства против обсессивно-компульсивного расстройства

[0090] Обсессивно-компульсивные симптомы первоначально регистрировали в исходной точке и в конце активного лечения с использованием Шкалы повторяющегося поведения, Детской шкалы тревожности Спенс, Шкалы социальной отзывчивости, Шкалы общего клинического впечатления и непосредственного сообщения родителя.

[0091] Для субъекта 02-002 показано уменьшение симптомов OCD, как измерено посредством уменьшения от тяжелого показателя 96 до умеренного показателя 73 по SRS/DSM-5 для повторяющегося поведения и ограниченных интересов.

[0092] Для субъекта 02-003 показано улучшение симптомов OCD на неделе 4, переходящее от тяжелого до умеренного по SRS/DSM-5 для повторяющегося поведения и ограниченных интересов.

[0093] Субъекту 02-004 дана оценка «Большое улучшение» по разделу стереотипического поведения и ограниченных интересов из CGI-I.

[0094] Для субъекта 02-007 симптомы OCD уменьшены от умеренных до находящихся в нормальных пределах по подшкале SRS/DSM-5 повторяющегося поведения и ограниченных интересов; так же как по показателю OCD по Детской шкале тревожности Спенс (от 3,0 для детей с тревожным расстройством до 0 для нормальных/без OCD)

[0095] Для субъекта 02-012 показана нормализация симптомов OCD по SRS/DSM-5 для повторяющегося поведения и ограниченных интересов, переходящая от балла 80 (тяжелые) до балла 46 (в нормальных пределах), и оценка «Большое улучшение» по CGI-I. Родитель комментировал, «Его фиксации не являются такими, как присутствовали».

[0096] Субъект 02-16 продвинулся от повторяющегося поведения и ограниченных интересов по SRS/DSM-5, переходящих от балла 65 (мягкие) до балла 46 (в нормальных пределах). Балл CGI-тяжести продвинулся от мягкого заболевания в области стереотипического поведения и ограниченных интересов до нормального.

[0097] Для субъекта 02-020 показано улучшение симптомов OCD по SRS/DSM-5 для повторяющегося поведения и ограниченных интересов, переходящее от балла 85 (тяжелые) до балла 73 (умеренные).

[0098] Один пациент, который не мог разговаривать ни о чем, отличном от области своего обсессивного интереса, в исходной точке, являлся, через 4 недели с активным лекарственным средством, способным участвовать в беседах о вещах, интересующих других, поскольку он был менее поглощен своими собственными обсессивными мыслями.

[0099] Один пациент, который испытывал самотравмирующее компульсивное поведение в исходной точке, через 3 недели с активным лекарственным средством, полностью прекратил самотравмирование.

Улучшение симптомов социальной тревожности

[00100] В ходе этого исследования, пациенты с диагнозом расстройство аутистического спектра и одно или несколько из социального тревожного расстройства и генерализованного тревожного расстройства, испытывали уменьшение симптомов социальной тревожности, как показано посредством исследования случаев ниже.

[00101] Симптомы социальной тревожности включали одно или несколько из страха, ассоциированного с встречами и разговором с людьми, избегания социальных ситуаций, которые могли вызывать значительную тревожность в прошлом, тревожности в ожидании социальной ситуации и неспособности начать беседу с другими. Присутствие симптомов социальной тревожности регистрировали в исходной точке с использованием Анкеты оценки аберрантного поведения - версии сообщества, Детской шкалы тревожности Спенс, Шкалы социальной отзывчивости и/или Шкалы общего клинического впечатления и непосредственного сообщения родителя.

[00102] Всем пациентам вводили L1-79 100-200 мг три раза в сутки. Ни одному из пациентов в группе улучшения симптомов социальной тревожности не вводили лекарственного средства против социального тревожного расстройства

[00103] Для субъекта 02-002 показано значительное улучшение ABC-C в области социального отчуждения, переходящее от 98% до 75%. По шкале социальной коммуникации SRS/DSM-5 он перешел от нахождения в тяжелом диапазоне до умеренного диапазона через 4 недели с L1-79. По CGI-I в областях социального взаимодействия и коммуникации на неделе 4 его оценивали как «Большое улучшение».

[00104] Для субъекта 02-007 показано значительное улучшение по ABC-C в области социального отчуждения, переходящее от 75% до ниже 40% на неделе 4 лечения.

[00105] Для субъекта 02-009 показано значительное улучшение по ABC-C в области социального отчуждения, переходящее от 91% ниже до 63% на неделе 4 лечения L1-79.

[00106] Для субъекта 02-012 показано значительное улучшение по ABC-C в области социального отчуждения, переходящее от 84% до ниже 40%. По SRS/DSM-5 по шкале социальной коммуникации он перешел от нахождения в тяжелом диапазоне до диапазона в нормальных пределах через 4 недели с L1-79. По CGI-I в областях социального взаимодействия и коммуникации на неделе 4 его оценивали как «Большое улучшение». Показатель CGI-тяжести перешел от умеренного заболевания до пограничного заболевания.

[00107] Для субъекта 02-014 показано улучшение симптомов социальной тревожности по CGI-I, с оценкой «Большое улучшение» в областях социального взаимодействия и коммуникации. Показатель CGI-тяжести перешел от заметного заболевания до умеренного заболевания в области социального взаимодействия.

[00108] Для субъекта 02-016 показано улучшение для социальной тревожности по шкале социальной коммуникации SRS/DSM-5. Он перешел от нахождения в диапазоне мягкого дефицита до диапазона в нормальных пределах через 4 недели с L1-79. По CGI-I в областях социального взаимодействия и коммуникации на неделе 4 его оценивали как «Большое улучшение». Показатель CGI-тяжести перешел от мягкого заболевания до нормального в областях социального взаимодействия и коммуникации. На неделе 4 субъект 02-016 утверждал «Я нахожу более простым разговор с другими людьми. Я также заметил, что был намного спокойнее».

[00109] Для субъекта 02-022 показано улучшение для социальной тревожности по CGI-I в областях социального взаимодействия и коммуникации. На неделе 4 лечения с использованием L1-79 его оценивали как «Большое улучшение».

Пример 2 Исследование случая, показывающее уменьшение obsessions и compulsions

[00110] Пациент с ASD (СУБЪЕКТ JW) имел obsessive мысли и compulsive поведение в анамнезе, которые отрицательно влияли на его деятельность. Obsessive мысли делали сложным для JW вступать в осмысленные переговоры с другими или осознавать окружающую действительность из-за интенсивности obsessive мыслей. При введении L1-79 (100-200 мг три раза в сутки), присутствовало значительное уменьшение obsessive мыслей до такой степени, что JW являлся способным вступать в осмысленные переговоры с другими, понимать концепции и проводить наблюдения, что в ином случае не происходило из-за интенсивности obsessive мыслей. Присутствовало также уменьшение rigidного и inflexible мышления. Compulsive поведение/распорядок являлось возможным отложить или пропустить, поскольку присутствовали другие объекты интереса, которые занимали место необходимости осуществлять compulsions или являться погруженным в навязчивые мысли.

[00111] Настоящее изобретение относится также к следующим аспектам:

Аспект 1. Способ лечения связанного с тревожностью нарушения, где указанный способ включает введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества ингибитора тирозингидроксилазы.

Аспект 2. Способ из аспекта 1, где связанное с тревожностью нарушение представляет собой obsessive-compulsive расстройство или социальное тревожное расстройство.

Аспект 3. Способ из аспекта 2, где указанное связанное с тревожностью нарушение представляет собой obsessive-compulsive расстройство.

Аспект 4. Способ из аспекта 2, где указанное связанное с тревожностью нарушение представляет собой социальное тревожное расстройство.

Аспект 5. Способ уменьшения тревожности, obsessive поведения или compulsive поведения, где указанный способ включает введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества ингибитора тирозингидроксилазы.

Аспект 6. Способ из аспекта 5, где указанный способ предназначен для уменьшения тревожности.

Аспект 7. Способ из аспекта 5, где указанный способ предназначен для уменьшения обсессивного поведения или компульсивного поведения.

Аспект 8. Способ по любому из аспектов 1-7, где указанный ингибитор тирозингидроксилазы представляет собой метил(2R)-2-амино-3-(2-хлор-4-гидроксифенил)пропаноат, гидрохлорид этилового сложного эфира D-тирозина, гидрохлорид N-D-тирозин(tBu)-аллилового сложного эфира метил(2R)-2-амино-3-(2,6-дихлор-3,4-диметоксифенил)пропаноата, 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, гидрохлорид метилового сложного эфира H-DL-тирозина, гидрохлорид метилового сложного эфира H-3,5-дииодотироина, гидрохлорид метилового сложного эфира H-D-3,5-дииодотироина, гидрохлорид метилового сложного эфира H-D-тирозина, гидрохлорид метилового сложного эфира D-тирозина, гидрохлорид D-тирозин-метилового сложного эфира, гидрохлорид метил-D-тирозината, метиловый сложный эфир•гидрохлорид H-D-тирозина, гидрохлорид метилового сложного эфира D-тирозина, метиловый сложный эфир-гидрохлорид H-D-тирозина, (2R)-2-амино-3-(4-гидроксифенил)пропионовую кислоту, гидрохлорид (2R)-2-амино-3-(4-гидроксифенил)метилового сложного 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 сложного эфира 3-нитро-L-тироина, DL-m-тирозин, DL-o-тирозин, Вос-тирозин (3,5-I2)-OSu, Fmoc-тирозин(3-NO2)-OH, α -метил-L-тирозин, α -метил-D-тирозин или α -метил-DL-тирозин.

Аспект 9. Способ из аспекта 8, где ингибитор тирозингидроксилазы представляет собой α -метил-DL-тирозин.

Аспект 10. Способ из любого из аспектов 1-9, где ингибитор тирозингидроксилазы вводят перорально.

Аспект 11. Способ из любого из предшествующих аспектов, где 100-1200 мг ингибитора тирозингидроксилазы вводят ежедневно.

Аспект 12. Способ из аспекта 11, где 200-900 мг ингибитора тирозингидроксилазы вводят ежедневно.

Аспект 13. Способ из любого из предшествующих аспектов, где ингибитор тирозингидроксилазы вводят в дробных, по существу равных, дозах.

Аспект 14. Способ из любого из предшествующих аспектов, дополнительно включающий введение эффективного количества GABA.

Аспект 15. Способ из любого из предшествующих аспектов, дополнительно включающий введение эффективного количества серотонина или мелатонина, или их фармацевтически приемлемой соли.

Аспект 16. Способ из любого из предшествующих аспектов, дополнительно включающий введение эффективного количества вазопрессина или аналога вазопрессина.

Аспект 17. Способ из аспекта 16, где аналог вазопрессина представляет собой десмопрессин, фелипрессин, орнипрессин, селепрессин или терлипрессин.

Аспект 18. Способ из любого из предшествующих аспектов, дополнительно включающий введение эффективного количества соединения, влияющего на нейротрансмиссию.

Аспект 19. Способ из аспекта 18, где соединение, влияющее на нейротрансмиссию, представляет собой психотропное лекарственное средство, ингибитор обратного захвата нейротрансммитера, соединение, стимулирующее глутаминергическую трансмиссию, или соединение, влияющее на холинэргическую, серотонинергическую, модулируемую вазопрессином, окситоцином или глутаматом нейротрансмиссию.

Аспект 20. Способ из любого из предшествующих аспектов, дополнительно включающий введение эффективного количества бета-адренергического агониста, психофармакологического лекарственного средства, лекарственного средства против тревожности или антидепрессанта.

Аспект 21. Способ из аспекта 20 где бета-адренергический агонист представляет собой альбутерол, левалбутерол, фенотерол, формотерол, изопротеренол, метапротеренол, сальметерол, тербуталин, кленбутерол, изоэтарин, пиребутерол, прокатерол, ритодрин или адреналин, или их фармацевтически приемлемую соль.

Аспект 22. Способ из аспекта 20, где психофармакологическое лекарственное средство представляет собой арипипразол, пимавансерин, оланзапин, азенапин, клозапин, кветиапин, рисперидон, луразидон, карипразин, палиперидон, брекспипразол, илоперидон, zipрасидон или баловаптан, или их фармацевтически приемлемую соль.

Аспект 23. Способ из аспекта 20, где лекарственное средство против тревожности представляет собой барбитурат, карбамат, антигистамин, опиоиды, бензодиазепины, бета-блокаторы, трициклические антидепрессанты, тетрациклические антидепрессанты, ингибиторы моноаминоксидазы (MAOI), ингибиторы обратного захвата серотонина-норадреналина (SNRI), умеренные транквилизаторы, противосудорожные препараты, бупропион или альфа-блокаторы.

Аспект 24. Способ из аспекта 23, где лекарственное средство против тревожности представляет собой гидроксизин, хлорфенирамин, дифенгидрамин, гидрокодон, фентанил, бупренорфин, альпразолам, клонезепам, диазепам, лоразепам, оксазепам, хлордиазепоксид,

пропранолол, атенолол, имипрамин, дезипрамин, нортриптилин, амитриптилин, доксефин, клопирамин, мirtазапин, тразодон, фенелзин, транилципромин, изокарбоксазид, моклобемид, эсциталопрам, циталопрам, венлафаксин, дулоксетин, буспирон, вальпроат, прегабалин, габапентин, бупропион, празосин или их фармацевтически приемлемую соль.

Аспект 25. Способ из аспекта 20, где антидепрессант представляет собой флуоксетин, сертралин, циталопрам, эсциталопрам, флувоксамин или пароксетин, или их фармацевтически приемлемую соль.

Аспект 26. Способ лечения связанного с тревожностью нарушения, где указанный способ включает введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества ингибитора тирозингидроксилазы.

Аспект 27. Способ из аспекта 26, где связанное с тревожностью нарушение представляет собой обсессивно-компульсивное расстройство или социальное тревожное расстройство.

Аспект 28. Способ из аспекта 27, где указанное связанное с тревожностью нарушение представляет собой обсессивно-компульсивное расстройство.

Аспект 29. Способ из аспекта 27, где указанное связанное с тревожностью нарушение представляет собой социальное тревожное расстройство.

Аспект 30. Способ уменьшения тревожности, обсессивного поведения или компульсивного поведения, где указанный способ включает введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества ингибитора тирозингидроксилазы.

Аспект 31. Способ из аспекта 30, где указанный способ предназначен для уменьшения тревожности.

Аспект 32. Способ из аспекта 30, где указанный способ предназначен для уменьшения обсессивного поведения или компульсивного поведения.

Аспект 33. Способ по любому из аспектов 26-32, где указанный ингибитор тирозингидроксилазы представляет собой метил(2R)-2-амино-3-(2-хлор-4-гидроксифенил)пропаноат, гидрохлорид этилового сложного эфира D-тирозина, гидрохлорид N-D-тирозин(tBu)-аллилового сложного эфира метил(2R)-2-амино-3-(2,6-дихлор-3,4-диметоксифенил)пропаноата, 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, метил(2R)-2-амино-3-(3-хлор-5-фтор-4-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, гидрохлорид метилового сложного эфира H-DL-тирозина, гидрохлорид метилового сложного эфира H-3,5-дииодотироина, гидрохлорид метилового сложного эфира H-D-3,5-

диiodотирозина, гидрохлорид метилового сложного эфира Н-D-тирозина, гидрохлорид метилового сложного эфира D-тирозина, гидрохлорид D-тирозин-метилового сложного эфира, гидрохлорид метил-D-тирозината, метиловый сложный эфир•гидрохлорид Н-D-тирозина, гидрохлорид метилового сложного эфира D-тирозина, гидрохлорид метилового сложного эфира Н-D-тирозина, (2R)-2-амино-3-(4-гидроксифенил)пропионовую кислоту, гидрохлорид (2R)-2-амино-3-(4-гидроксифенил)метилового сложного 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 сложного эфира 3-нитро-L-тирозина, DL-m-тирозин, DL-o-тирозин, Вос-тирозин (3,5-I₂)-OSu, Fmoc-тирозин(3-NO₂)-ОН, α-метил-L-тирозин, α-метил-D-тирозин, α-метил-DL-тирозин или соли C₁-C₁₂ алкилового сложного эфира α-метил-DL-тирозина, такие как гидрохлорид метилового сложного эфира α-метил-DL-тирозина.

Аспект 34. Способ из аспекта 33, где ингибитор тирозингидроксилазы представляет собой α-метил-DL-тирозин.

Аспект 35. Способ из любого из аспектов 26-34, где ингибитор тирозингидроксилазы вводят перорально.

Аспект 36. Способ по любому из аспектов 26-35, где 100-1200 мг ингибитора тирозингидроксилазы вводят ежедневно.

Аспект 37. Способ из аспекта 36, где 200-900 мг ингибитора тирозингидроксилазы вводят ежедневно.

Аспект 38. Способ по любому из аспектов 26-37, где ингибитор тирозингидроксилазы вводят в дробных, по существу равных, дозах.

Аспект 39. Способ по любому из аспектов 26-38, дополнительно включающий введение эффективного количества GABA.

Аспект 40. Способ по любому из аспектов 26-39, дополнительно включающий введение эффективного количества серотонина или мелатонина, или их фармацевтически приемлемой соли.

Аспект 41. Способ по любому из аспектов 26-40, дополнительно включающий введение эффективного количества вазопрессина или аналога вазопрессина.

Аспект 42. Способ из аспекта 41, где аналог вазопрессина представляет собой десмопрессин, фелипрессин, орнипрессин, селепрессин или терлипрессин.

Аспект 43. Способ по любому из аспектов 26-42, дополнительно включающий введение эффективного количества соединения, влияющего на нейротрансмиссию.

Аспект 44. Способ из аспекта 43, где соединение, влияющее на нейротрансмиссию, представляет собой психотропное лекарственное средство, ингибитор обратного захвата нейротрансмиттера, соединение, стимулирующее глутаминергическую трансмиссию, или соединение, влияющее на холинэргическую, серотонинергическую, модулируемую вазопрессином, окситоцином или глутаматом нейротрансмиссию.

Аспект 45. Способ по любому из аспектов 26-44, дополнительно включающий введение эффективного количества бета-адренергического агониста,

психофармакологического лекарственного средства, лекарственного средства против тревожности или антидепрессанта.

Аспект 46. Способ из аспекта 45, где бета-адренергический агонист представляет собой альбутерол, левалбутерол, фенотерол, формотерол, изопротеренол, метапротеренол, сальметерол, тербуталин, кленбутерол, изоэтарин, пиребутерол, прокатерол, ритодрин или адреналин, или их фармацевтически приемлемую соль.

Аспект 47. Способ из аспекта 45, где психофармакологическое лекарственное средство представляет собой арипипразол, пимавансерин, оланзапин, азенапин, клозапин, кветиапин, рисперидон, луразидон, карипразин, палиперидон, брекспипразол, илоперидон, zipрасидон или баловаптан, или их фармацевтически приемлемую соль.

Аспект 48. Способ из аспекта 45, где лекарственное средство против тревожности представляет собой барбитурат, карбамат, антигистамин, опиоиды, бензодиазепины, бета-блокаторы, трициклические антидепрессанты, тетрациклические антидепрессанты, ингибиторы моноаминоксидазы (MAOI) ингибиторы обратного захвата серотонина-норадреналина (SNRI), умеренные транквилизаторы, противосудорожные препараты, бупропион или альфа-блокаторы.

Аспект 49. Способ из аспекта 48, где лекарственное средство против тревожности представляет собой гидроксизин, хлорфенирамин, дифенгидрамин, гидрокодон, фентанил, бупренорфин, альпразолам, клонезепам, диазепам, лоразепам, оксазепам, хлордиазепоксид, пропранолол, атенолол, имипрамин, дезипрамин, норттриптилин, амитриптилин, доксепин, клопирамин, мirtазапин, тразодон, фенелзин, транилципромин, изокарбоксазид, моклобемид, Эсциталопрам, циталопрам, венлафаксин, дулоксетин, буспирон, вальпроат, прегабалин, габапентин, бупропион, празосин или их фармацевтически приемлемую соль.

Аспект 50. Способ из аспекта 45, где антидепрессант представляет собой флуоксетин, сертралин, циталопрам, эсциталопрам, флувоксамин или пароксетин, или их фармацевтически приемлемую соль.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения связанного с тревожностью нарушения, где указанный способ включает введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества ингибитора тирозингидроксилазы.

2. Способ по п.1, где связанное с тревожностью нарушение представляет собой обсессивно-компульсивное расстройство или социальное тревожное расстройство.

3. Способ по п.2, где указанное связанное с тревожностью нарушение представляет собой обсессивно-компульсивное расстройство.

4. Способ по п.2, где указанное связанное с тревожностью нарушение представляет собой социальное тревожное расстройство.

5. Способ уменьшения тревожности, обсессивного поведения или компульсивного поведения, где указанный способ включает введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества ингибитора тирозингидроксилазы.

6. Способ по п.5, где указанный способ предназначен для уменьшения тревожности.

7. Способ по п.5, где указанный способ предназначен для уменьшения обсессивного поведения или компульсивного поведения.

8. Способ по любому из пп. 1-7, где указанный ингибитор тирозингидроксилазы представляет собой метил(2R)-2-амино-3-(2-хлор-4-гидроксифенил)пропаноат, гидрохлорид этилового сложного эфира D-тирозина, гидрохлорид H-D-тирозин(tBu)-аллилового сложного эфира метил(2R)-2-амино-3-(2,6-дихлор-3,4-диметоксифенил)пропаноата, 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, гидрохлорид метилового сложного эфира H-DL-тирозина, гидрохлорид метилового сложного эфира H-3,5-дииодотироина, гидрохлорид метилового сложного эфира H-D-3,5-дииодотироина, гидрохлорид метилового сложного эфира H-D-тирозина, гидрохлорид метилового сложного эфира D-тирозина, гидрохлорид D-тирозин-метилового сложного эфира, гидрохлорид метил-D-тирозината, метиловый сложный эфир•гидрохлорид H-D-тирозина, гидрохлорид метилового сложного эфира D-тирозина, метиловый сложный эфир-гидрохлорид H-D-тирозина, (2R)-2-амино-3-(4-гидроксифенил)пропионовую кислоту, гидрохлорид (2R)-2-амино-3-(4-гидроксифенил)метилового сложного 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 сложного эфира 3-нитро-L-тироина, DL-m-тирозин, DL-o-тирозин, Вос-тирозин

(3,5-I2)-OSu, Fmoc-тирозин(3-NO₂)-ОН, α-метил-L-тирозин, α-метил-D-тирозин, α-метил-DL-тирозин или соли C₁-C₁₂ алкилового сложного эфира α-метил-DL-тирозина, такие как гидрохлорид метилового сложного эфира α-метил-DL-тирозина.

9. Способ по п.8, где ингибитор тирозингидроксилазы представляет собой α-метил-DL-тирозин.

10. Способ по п.8, где ингибитор тирозингидроксилазы вводят перорально.

11. Способ по п.8, где 100-1200 мг ингибитора тирозингидроксилазы вводят ежедневно.

12. Способ по п.11 где 200-900 мг ингибитора тирозингидроксилазы вводят ежедневно.

13. Способ по п.8, где ингибитор тирозингидроксилазы вводят в дробных, по существу равных, дозах.

14. Способ по п.8, дополнительно включающий введение эффективного количества GABA.

15. Способ по п.8, дополнительно включающий введение эффективного количества серотонина или мелатонина, или их фармацевтически приемлемой соли.

16. Способ по п.8, дополнительно включающий введение эффективного количества вазопрессина или аналога вазопрессина.

17. Способ по п.16, где аналог вазопрессина представляет собой десмопрессин, фелипрессин, орнипрессин, селепрессин или терлипрессин.

18. Способ по п.8, дополнительно включающий введение эффективного количества соединения, влияющего на нейротрансмиссию.

19. Способ по п.18, где соединение, влияющее на нейротрансмиссию, представляет собой психотропное лекарственное средство, ингибитор обратного захвата нейротрансмиттера, соединение, стимулирующее глутаминергическую трансмиссию, или соединение, влияющее на холинэргическую, серотонинергическую, модулируемую вазопрессином, окситоцином или глутаматом нейротрансмиссию.

20. Способ по п.8, дополнительно включающий введение эффективного количества бета-адренергического агониста, психофармакологического лекарственного средства, лекарственного средства против тревожности или антидепрессанта.

21. Способ по п.20, где бета-адренергический агонист представляет собой альбутерол, левалбутерол, фенотерол, формотерол, изопротеренол, метапротеренол, сальметерол, тербуталин, кленбутерол, изоэтарин, пиребутерол, прокатерол, ритодрин или адреналин, или их фармацевтически приемлемую соль.

22. Способ по п.20, где психофармакологическое лекарственное средство представляет собой арипипразол, пимавансерин, оланзапин, азенапин, клозапин, кветиапин, рисперидон, луразидон, карипразин, палиперидон, брекспипразол, илоперидон, зипрасидон или баловаптан, или их фармацевтически приемлемую соль.

23. Способ по п.20, где лекарственное средство против тревожности представляет собой барбитурат, карбамат, антигистамин, опиоиды, бензодиазепины, бета-блокаторы,

трициклические антидепрессанты, тетрациклические антидепрессанты, ингибиторы моноаминооксидазы (MAOI), ингибиторы обратного захвата серотонина-норадреналина (SNRI), умеренные транквилизаторы, противосудорожные препараты, бупропион или альфа-блокаторы.

24. Способ по п.23, где лекарственное средство против тревожности представляет собой гидроксизин, хлорфенирамин, дифенгидрамин, гидрокодон, фентанил, бупренорфин, альпразолам, клонезепам, диазепам, лоразепам, оксазепам, хлордиазепоксид, пропранолол, атенолол, имипрамин, дезипрамин, нортриптилин, амитриптилин, доксепин, клопиррамин, миртазапин, тразодон, фенелзин, транилципромин, изокарбоксазид, моклобемид, эсциталопрам, циталопрам, венлафаксин, дулоксетин, буспирон, вальпроат, прегабалин, габапентин, бупропион, празосин или их фармацевтически приемлемую соль.

25. Способ по п.20 где антидепрессант представляет собой флуоксетин, сертралин, циталопрам, эсциталопрам, флувоксамин или пароксетин, или их фармацевтически приемлемую соль.