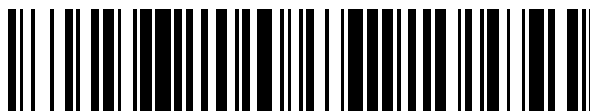


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 587 368**

51 Int. Cl.:

C07C 229/36 (2006.01)

C07B 59/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.02.2007 PCT/EP2007/001555**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.08.2007 WO07093450**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.02.2007 E 07703542 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.05.2016 EP 1991522**

54 Título: **Derivados deuterados de catecolamina y medicamentos que comprenden dichos compuestos**

30 Prioridad:
17.02.2006 DE 102006008316

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
24.10.2016

73 Titular/es:
**RATIOPHARM GMBH (100.0%)
Graf-Arco-Strasse 3
89079 Ulm, DE**

72 Inventor/es:
**ALKEN, RUDOLF-GIESBERT y
SCHNEIDER, FRANK**

74 Agente/Representante:
ISERN JARA, Jorge

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 587 368 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados deuterados de catecolamina y medicamentos que comprenden dichos compuestos

5 La invención se refiere al uso de derivados deuterados de catecolamina como medicamentos, así como a productos farmacéuticos que contienen estos compuestos.

10 Los representantes conocidos de las catecolaminas, tales como la L-dopa (levodopa), así como sus ésteres de ácido carboxílico, se usan, entre otras cosas, para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson y del síndrome de piernas inquietas. Un producto farmacéutico de ese tipo que contiene levodopa es, por ejemplo, el Dopaflex[®]. La L-dopa actúa sobre la concentración de dopamina en las neuronas del cerebro. A diferencia de la propia dopamina, puede pasar a través de la barrera hemato-encefálica y se convierte en dopamina en el cerebro.

15 Además, la levodopa se administra en combinación con aditivos activos en productos farmacéuticos. Las combinaciones de levodopa se usan con inhibidores de la descarboxilasa periférica, con inhibidores enzimáticos catecol-O-metiltransferasa (COMT), con inhibidores enzimáticos monoamina oxidasa (MAO) y con inhibidores de la β-hidroxilasa de dopamina.

20 A este respecto, los inhibidores de descarboxilasa usados son, por ejemplo: hidrazida de D,L-serina-2-(2,3,4-trihidroxibencilo) (benserazida), ácido (-)-L-α-hidrazino-3,4-dihidroxi-α-metilhidrocínámico (carbidopa), hidrazida de L-serina-2-(2,3,4-trihidroxibencilo), hidrazida de glicina-2-(2,3,4-trihidroxibencilo) e hidrazida de L-tirosina-2-(2,3,4-trihidroxibencilo). Ejemplos de preparaciones de combinación de inhibidores de levodopa y descarboxilasa incluyen, entre otros: Madopar[®] (levodopa y clorhidrato de benserazida), así como Nacom[®] (levodopa y carbidopa).

25 Los ejemplos de inhibidores de la COMT son la entacapona (Comtan[®]) y la cabergolina y los inhibidores de la MAO que se usan con frecuencia son el clorhidrato de selegilina, la moclobemida y la tranilcipromina.

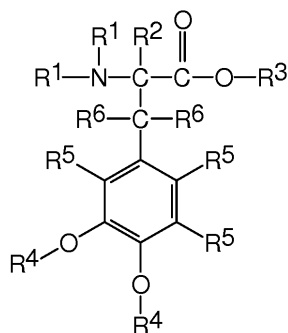
30 El picolinato de 5-butilcalcio y picolinato de 5-pentilcalcio se describen como inhibidores de la dopamina-β-hidroxilasa (documento DE 2049115).

El documento WO-A 2004/056724 desvela la catecolamina deuterada que tiene dos átomos de deuterio en posición β. Estos compuestos presentan unas propiedades farmacocinéticas y/o farmacodinámicas mejoradas con respecto a los compuestos no deuterados y en comparación con la L-DOPA.

35 Un objeto de la presente invención es el uso de derivados deuterados de catecolamina, que han mejorado las propiedades farmacocinéticas y/o farmacodinámicas cuando se compara con compuestos ya conocidos, así como la preparación de derivados de catecolamina, que se pueden usar para la profilaxis de la psicosis incluyendo esquizofrenia, y que se pueden usar para la producción de productos farmacéuticos para la profilaxis de la psicosis.

40 Sorprendentemente, se ha comprobado que los derivados deuterados de catecolamina de acuerdo con la invención tienen propiedades farmacocinéticas y/o farmacodinámicas sustancialmente mejores que los compuestos no deuterados y los compuestos β,β-di-deuterados conocidos en la técnica y que también se pueden usar para la profilaxis de la psicosis y se pueden usar para la producción de productos farmacéuticos para la profilaxis de la psicosis.

45 Según la invención, el objeto por tanto se resuelve mediante el uso de compuestos de fórmula general I:



Fórmula I

50 en la que

R¹ es H,
R² representa D,
R³ es H,

R⁴ representa H,
 R⁵ es H, y
 uno de R⁶ es H y el otro R⁶ es D,

5 así como sus sales fisiológicamente aceptables y sus estereoisómeros, enantiómeros o diastereómeros en forma ópticamente pura como medicamento.

Se prefieren los derivados deuterados de catecolamina de acuerdo con la fórmula 1, en concreto, ácido L/R-2-amino-2,3-dideutero-3-(3,4-dihidroxifenil) propiónico, y ácido L/S-2-amino-2,3-dideutero-3-(3,4-dihidroxifenil) propiónico.

Una realización de la invención es el uso de los derivados deuterados de catecolamina así como sus sales fisiológicamente aceptables para el tratamiento de enfermedades de deficiencia de dopamina o enfermedades que tienen su base en el transporte alterado de tirosina o la alteración de la tirosina-descarboxilasa, tales como la enfermedad de Parkinson, el síndrome de piernas inquietas, distonía, para inhibir la secreción de prolactina, para la estimulación de la liberación de la hormona del crecimiento, para el tratamiento de síntomas neurológicos de intoxicaciones crónicas por manganeso, de esclerosis lateral amiotrófica y de atrofia de varios sistemas.

Se prefiere el uso de derivados deuterados de catecolamina así como sus sales fisiológicamente aceptables, en combinación con un inhibidor enzimático o varios inhibidores enzimáticos, para el tratamiento de enfermedades de deficiencia de dopamina o enfermedades que tienen su base en el transporte alterado de tirosina o la alteración de la tirosina-descarboxilasa, tales como la enfermedad de Parkinson, el síndrome de piernas inquietas, distonía, para inhibir la secreción de prolactina, para estimular la liberación de la hormona del crecimiento, para el tratamiento de síntomas neurológicos de intoxicaciones crónicas por manganeso, de esclerosis lateral amiotrófica y de atrofia de varios sistemas.

Es ventajoso que el inhibidor enzimático o los inhibidores enzimáticos involucren inhibidores de descarboxilasa y/o inhibidores de la catecol-O-metiltransferasa y/o inhibidores de la monoamina oxidasa y/o inhibidores de la β -hidroxilasa.

Es particularmente ventajoso que el inhibidor de descarboxilasa se seleccione del grupo que consiste en los siguientes: hidrazida de D,L-serina-2-(2,3,4-trihidroxibencilo) (benserazida), ácido (-)-L- α -hidrazino-3,4-dihidroxi- α -metilhidrocínámico (carbidopa), hidrazida de L-serina-2-(2,3,4-trihidroxibencilo), hidrazida de glicina-2-(2,3,4-trihidroxibencilo) e hidrazida de L-tirosina-2-(2,3,4-trihidroxibencilo) así como sus sales fisiológicamente aceptables.

En particular, también es ventajoso que el inhibidor de la catecol-O-metiltransferasa se seleccione entre entacapona y cabergolina así como sus sales fisiológicamente aceptables.

También se prefiere que el inhibidor de la monoamina oxidasa se seleccione del grupo que consiste en selegilina, moclobemida y tranilcipromina, así como sus sales fisiológicamente aceptables.

Además, se prefiere particularmente que el inhibidor de la β -hidroxilasa se seleccione entre picolinato de 5-butilcalcio y picolinato de 5-pentilcalcio, así como sus sales fisiológicamente aceptables.

Otro objeto de la invención es el uso de las catecolaminas deuteradas de acuerdo con la invención así como sus sales fisiológicamente aceptables para la producción de productos farmacéuticos para el tratamiento de enfermedades de deficiencia de dopamina o enfermedades que tienen su base en el transporte alterado de tirosina o la alteración de la tirosina-descarboxilasa, tales como la enfermedad de Parkinson, el síndrome de piernas inquietas, distonía, para inhibir la secreción de prolactina, para estimular la liberación de la hormona del crecimiento, para el tratamiento de síntomas neurológicos de intoxicaciones crónicas por manganeso, de esclerosis lateral amiotrófica y de atrofia de varios sistemas.

Otro objeto de la presente invención es una composición farmacéutica que contiene las catecolaminas deuteradas de acuerdo con la invención, así como sus sales fisiológicamente aceptables para el tratamiento de enfermedades de deficiencia de dopamina o enfermedades que tienen su base en el transporte alterado de tirosina o la alteración de la tirosina-descarboxilasa, tales como la enfermedad de Parkinson, el síndrome de piernas inquietas, distonía, para inhibir la secreción de prolactina, para estimular la liberación de la hormona del crecimiento, para el tratamiento de síntomas neurológicos de intoxicaciones crónicas por manganeso, de esclerosis lateral amiotrófica y de atrofia de varios sistemas, además de adyuvantes y aditivos farmacéuticamente aceptables.

Una composición farmacéutica que contiene las catecolaminas deuteradas de acuerdo con la invención es particularmente ventajosa, así como sus sales fisiológicamente aceptables para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, el síndrome de piernas inquietas, distonía, para inhibir la secreción de prolactina, para estimular la liberación de la hormona del crecimiento, para el tratamiento de síntomas neurológicos de intoxicaciones crónicas por manganeso, de esclerosis lateral amiotrófica y de atrofia de varios sistemas, así como uno o más inhibidores enzimáticos, además de adyuvantes y aditivos farmacéuticamente aceptables.

Una composición farmacéutica particularmente preferida es aquella en la que el inhibidor enzimático o los inhibidores enzimáticos implican inhibidores de descarboxilasa y/o inhibidores de la catecol-O-metiltransferasa y/o inhibidores de la monoamina oxidasa y/o inhibidores de la β -hidroxilasa.

5 Además, se prefiere una composición farmacéutica en la que el inhibidor de descarboxilasa se selecciona del grupo que consiste en hidrazida de D,L-serina-2-(2,3,4-trihidroxibencilo) (benserazida), ácido (-)-L- α -hidrazino-3,4-dihidroxi- α -metilhidrocínámico (carbidopa), hidrazida de L-serina-2-(2,3,4-trihidroxibencilo), hidrazida de glicina-2-(2,3,4-trihidroxibencilo) e hidrazida de L-tirosina-2-(2,3,4-trihidroxibencilo) así como sus sales fisiológicamente aceptables.

10 Una composición farmacéutica particularmente ventajosa es aquella en la que el inhibidor de la catecol-O-metiltransferasa se selecciona entre entacapona y cabergolina así como sus sales fisiológicamente aceptables.

Además, es ventajosa una composición farmacéutica en la que el inhibidor de la monoamina oxidasa se selecciona del grupo que consiste en selegilina, moclobemida y tranilcipromina así como sus sales fisiológicamente aceptables.

15 Además, se prefiere una composición farmacéutica en la que el inhibidor de la β -hidroxilasa se selecciona entre picolinato de 5-butilcalcio y picolinato de 5-pentilcalcio, así como sus sales fisiológicamente aceptables.

20 La producción de los compuestos usados según la invención es conocida para un experto en la materia. Se usan métodos de producción análogos a como se describe, por ejemplo, en el documento DE-A 102 61 807.

25 Para la producción de las sales fisiológicamente aceptables de los derivados deuterados de catecolamina usados de acuerdo con la invención, se pueden usar ácidos inorgánicos y orgánicos fisiológicamente aceptables habituales, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido salicílico, ácido adípico y ácido benzoico. Ácidos adicionales que se pueden usar se describen, por ejemplo, en Fortschritte der Arzneimittelforschung, vol. 10, pp. 224-225, Birkhäuser Publishers, Basilea y Stuttgart, 1966, y Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol. 66, pp. 1-5 (1977).

30 Las sales de adición de ácido generalmente se obtienen de una manera conocida de por sí mezclando la base libre o soluciones de la misma con el ácido o soluciones del mismo en un disolvente orgánico correspondiente, por ejemplo, un alcohol inferior, tal como metanol, etanol, n-propanol o isopropanol o una cetona inferior tal como acetona, metil etil cetona o metil isobutil cetona o un éter tal como éter dietílico, tetrahidrofurano o dioxano. Para una mejor precipitación de los cristales, también se pueden usar mezclas de los disolventes nombrados. Además, a partir de ellas en una solución ácida acuosa se pueden producir soluciones acuosas fisiológicamente aceptables de sales de adición de ácido de los compuestos usados según la invención.

35 Las sales de adición de ácido de los compuestos según la invención se pueden convertir en la base libre de una manera conocida de por sí, por ejemplo, con álcalis o intercambiadores de iones. Se pueden obtener sales adicionales de la base libre por reacción con ácidos inorgánicos u orgánicos, en particular los que son adecuados para la formación de sales que se pueden emplear terapéuticamente. Estas u otras sales adicionales del nuevo compuesto, tal como, por ejemplo, el picrato, también pueden servir para la purificación de la base libre mediante la conversión de la base libre en una sal, la separación de esta sal, y de nuevo la liberación de la base de la sal.

45 El objeto de la presente invención también es el de productos farmacéuticos para su administración por vía oral, bucal, sublingual, nasal, rectal, subcutánea, intravenosa o aplicación intramuscular, así como para su inhalación, que, además de los vehículos y agentes de dilución habituales, también contienen un compuesto de fórmula general I o su sal de adición de ácido como ingrediente activo.

50 Los medicamentos de la invención se producen, de una manera conocida y con una dosificación adecuada, con las sustancias de vehículo o agentes de dilución sólidos o líquidos habituales y los adyuvantes técnicos farmacéuticos usados generalmente correspondientes al tipo de aplicación deseado. Las preparaciones preferidas consisten en una forma de administración que es adecuada para su aplicación oral. Dichas formas de administración incluyen, por ejemplo, comprimidos, comprimidos de succión, comprimidos de película, grageas, cápsulas, píldoras, polvos, soluciones, aerosoles o suspensiones o formas de liberación lenta.

55 Naturalmente, también se consideran preparaciones parenterales tales como soluciones de inyección. Además, los supositorios, por ejemplo, también se han nombrado como preparaciones. Los comprimidos correspondientes se pueden obtener, por ejemplo, mezclando la sustancia activa con adyuvantes conocidos, por ejemplo, agentes de dilución inertes tales como dextrosa, azúcar, sorbitol, manitol, polivinilpirrolidona, agentes de ruptura tales como almidón de maíz o ácido alginico, aglutinantes tales como almidones o gelatinas, lubricantes tales como estearato de magnesio o talco y/o agentes para conseguir un efecto de liberación lenta tales como carboxipolimetileno, carboximetilcelulosa, acetato ftalato de celulosa o acetato de polivinilo. Los comprimidos también pueden constar de varias capas.

65

Las grageas también se pueden producir de manera correspondiente, para las formas de preparación de liberación controlada o retardada, mediante el recubrimiento de los núcleos producidos de manera análoga a los comprimidos con agentes usados habitualmente en recubrimientos de grageas, por ejemplo, polivinilpirrolidona o goma laca, goma arábiga, talco, dióxido de titanio o azúcar. El sobre de la gragea también puede consistir en varias capas, en el que, en el caso de los comprimidos, se pueden usar los adyuvantes mencionados anteriormente.

Las soluciones o suspensiones que contienen la sustancia activa usada según la invención adicionalmente pueden contener agentes que mejoran el sabor, tales como sacarina, ciclamato o azúcar, así como, por ejemplo, potenciadores del sabor tales como vainilla o extracto de naranja. También pueden contener adyuvantes de suspensión tales como carboximetilcelulosa sódica o conservantes tales como p-hidroxibenzoato. Las cápsulas que contienen sustancias activas se pueden producir, por ejemplo, mezclando la sustancia activa con un vehículo inerte tal como lactosa o sorbitol y encapsulando la mezcla en cápsulas de gelatina. Los supositorios apropiados se pueden producir, por ejemplo, por mezcla con agentes de vehículo previstos, tales como grasas neutras o polietilenglicol o sus derivados.

La producción de las preparaciones farmacéuticas de acuerdo con la invención es conocida de por sí, y se describe en los manuales conocidos por el experto en la materia, por ejemplo, Hager Handbuch [Manual] (quinta ed.) 2, 622-1045; List et al., Arzneiformenlehre [Instrucciones para formas de fármacos], Stuttgart: Wiss. Verlagsges. 1985; Sucker et al., Pharmazeutische Technologie [Tecnología farmacéutica], Stuttgart: Thieme 1991; Ullmann Enzyklopädie [Enciclopedia] (5ª ed.) A 19, 241-271; Voigt, Pharmazeutische Technologie [Tecnología farmacéutica], Berlín: Ullstein Mosby, 1995.

Como se sabe del documento WO-A 2004/056724, el ácido L-2-amino-2,3,3-trideutero-3-(3,4-dihidroxifenil) propiónico es un derivado deuterado selectivamente de la L-DOPA con mejores propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas cuando se compara con la L-DOPA. La administración del ácido L-2-amino-2,3,3-trideutero-3-(3,4-dihidroxifenil) propiónico a ratas Wistar macho aumenta mucho más la dopamina en el cuerpo estriado en comparación con la L-DOPA no deuterada.

Se ha comprobado, sorprendentemente, que el ácido L-2-amino-2,3-dideutero-3-(3,4-dihidroxifenil) propiónico aumentó la dopamina en el cuerpo estriado mucho más que el ácido L-2-amino-2,3,3-trideutero-3-(3,4-dihidroxifenil) propiónico, aunque el compuesto tiene menos deuterio en posición beta de la cadena lateral de su molécula (Ejemplo 2 y Tabla 1).

Además, aunque el ácido L-2-amino-2,3,3-trideutero-3-(3,4-dihidroxifenil) propiónico reduce la producción estriatal de noradrenalina en comparación con la L-DOPA, el ácido L-2-amino-2,3-dideutero-3-(3,4-dihidroxifenil) propiónico no bloquea la formación de norepinefrina.

Por lo tanto, el ácido L-2-amino-2,3-dideutero-3-(3,4-dihidroxifenil) propiónico tiene dos ventajas, proporciona más dopamina y norepinefrina suficiente, que se ha demostrado que desempeñan un papel importante a la hora de compensar la pérdida en la función dopaminérgica (Archer y Fredriksson de 2006, Neural Transm, 113 (9): 1119-1129; Cathala et al., 2002, Neuroscience, 115 (4): 1059-1065; Tong et al., 2006, Arch Neurol, 63 (12): 1724-8).

El éster metílico de L-DOPA altamente soluble se ha demostrado que funciona como profármaco de la L-DOPA. En experimentos con animales, el éster metílico de L-DOPA administrado por vía oral o por vía intraperitoneal fue equivalente en base molar a la L-DOPA. Sin embargo, la equivalencia terapéutica no se mantuvo con una infusión intravenosa continua en pacientes con enfermedad de Parkinson que presentan fenómenos graves de encendido y apagado. La velocidad de perfusión óptima para el éster metílico de L-DOPA fue 2,7 veces la requerida para la L-DOPA (Stocchi et al., 1992, Movement Disorders, 7: 249-256). Sorprendentemente, el éster metílico de L-2-amino-2,3-dideutero-3-(3,4-dihidroxifenil) propiónico es terapéuticamente equivalente al ácido L-2-amino-2,3-dideutero-3-(3,4-dihidroxifenil) propiónico durante la infusión intravenosa continua.

Los siguientes ejemplos se proporcionan para explicar la presente invención.

Ejemplo 1

Ácido L-2-amino-2,3(S)-dideutero-3-(3,4-dihidroxifenil) propiónico

Se ponen 2,5 g de ácido N-acetil-3-metoxi-4-acetoxi cinámico se disuelven en 30 ml de metanol que contiene 0,027 g de hidróxido de sodio y en un autoclave. El oxígeno se sustituye por nitrógeno antes de que el reactor se llene con deuterio gaseoso. Al mismo tiempo se preparan 0,5 g de catalizador de Monsanto en 2,5 ml de tolueno mediante tratamiento con deuterio gaseoso. Después de la adición del catalizador al autoclave, se inicia la "hidrogenación" a 60 °C y 400-500 kPa. Después de 4 horas, el exceso de deuterio gaseoso se retira y el disolvente se separa por destilación. La sal de sodio del producto deuterado se aísla y se recristaliza.

Rendimiento: 2,4 g (94 %)

0,9 g de la sal de sodio se disuelven en 2,5 ml de ácido bromhídrico (23 %) y se calienta a reflujo a aproximadamente 105-110 °C. A continuación, la mezcla de reacción se enfría a 25-30 °C y el pH se ajusta a 3

mediante la adición de una solución de hidróxido de sodio concentrado para iniciar la precipitación del ácido L-2-amino-2,3(S)-dideutero-3-(3,4-dihidroxifenil) propiónico. El precipitado se lava con agua fría y se recrystaliza en agua caliente en un gas protector. Después de la recrystalización, se aíslan 0,51 g del producto.

Rendimiento: 85,1 %

5 Punto de fusión: 286-299 °C

$C_9H_9NO_4D_2$: calc. C 54,27 %; H 4,55 %; N 7,03 %; O 32,13 %; D 2,02 %; hallado C 54,15 %; H + D 6,50 %; N 7,08 %
RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): 6,59 (d, 1H); 6,54 (s, 1H); 6,48 (d, 1H); 2,74 (m, 1H)

Ejemplo 2

10

Producción estriatal de dopamina medida por microdiálisis

La producción estriatal de dopamina se midió en ratas Wistar macho después de la administración intraperitoneal de 50 mg/kg de ácido L-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propiónico (L-DOPA), ácido L-2-amino-2,3,3-trideutero-3-(3,4-dihidroxifenil) propiónico (documento WO-A 2004/056724, Ejemplo 6) y ácido L-2-amino-2,3-dideutero-3-(3,4-dihidroxifenil) propiónico (Ejemplo 1), respectivamente. Ratas Wistar macho (BK Universal, Sollentuna, Suecia) que pesaban aproximadamente 300 g en el momento del experimento se anestesiaron con un cóctel que contiene citrato de fentanilo (0,39 mg/kg) y fluanisona (12,5 mg/kg, Hypnorm[®], Janssen-Cilag) y midazolam (6,25 mg/kg, Dormicum[®], Roche) diluido en agua destilada (1:1:2; 5 ml/kg ip) y se montaron en un marco estereotáxico. Se implantaron sondas de diálisis en el cuerpo estriado dorsolateral (AP: +0,6; ML + 3,0; DV -6,2 en relación al bregma y la superficie dural de acuerdo con el atlas de Paxinos y Watson (1998)). La diálisis se produce a través de una membrana semipermeable (Filtral AN69, Hospal Industrie, Francia) con una longitud de la superficie activa de 3,5 mm. Los experimentos de diálisis se realizaron aproximadamente 48 horas después de la cirugía en ratas con libertad de movimientos. Las ratas recibieron 10 mg/kg de carbidopa, (IP) 30 min antes de la administración de los productos de ensayo. La sonda de diálisis se perfundió con una solución de perfusión fisiológica (Apoteksbolaget, Suecia) a una velocidad de 2,5 ml/min fijada por una bomba de microinfusión (Harvard Apparatus, Holliston, MA). El dializado se recogió a intervalos de 15 minutos y se inyecta automáticamente en un sistema de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC). La cuantificación en línea de la dopamina en el dializado se realizó por detección electroquímica (ESA, Chelmsford, MA). La ubicación de las sondas de microdiálisis se verificó en cortes de tejido fijado con formalina teñidos con rojo neutro. Las concentraciones basales corregidas (fmol/min) se representaron gráficamente en el tiempo.

La comparación de los valores del AUC_{0-t} (área bajo la curva) reveló que el aumento de la dopamina en el cuerpo estriado después de la administración de 50 mg/kg de ácido L-2-amino-2,3,3-trideutero-3-(3,4-dihidroxifenil) propiónico fue aproximadamente dos veces más alto en comparación con el ácido L-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propiónico (L-DOPA) como se muestra en la Tabla 1. El aumento de la dopamina estriatal tras la administración de 50 mg/kg de ácido L-2-amino-2,3-dideutero-3-(3,4-dihidroxifenil) propiónico (Ejemplo 1) fue incluso tres veces mayor que el medido después de la administración de L-DOPA.

40

Tabla 1

Línea basal corregida de producción de dopamina en el cuerpo estriado	
Compuesto	AUC _{0-t} [fmol/min * min]
Ácido L-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propiónico	228
Ácido L-2-amino-2,3,3-trideutero-3-(3,4-dihidroxifenil) propiónico	533
Ácido L-2-amino-2,3-dideutero-3-(3,4-dihidroxifenil) propiónico (Ej. 1)	685

REIVINDICACIONES

- 5 1. Ácido L-2-amino-2,3-dideutero-3-(3,4-dihidroxifenil)propiónico y sus estereoisómeros, enantiómeros o diastereómeros en forma ópticamente pura así como sus sales fisiológicamente aceptables para su uso como medicamento.
- 10 2. Ácido L-2-amino-2,3-dideutero-3-(3,4-dihidroxifenil)propiónico y sus estereoisómeros, enantiómeros o diastereómeros en forma ópticamente pura así como sus sales fisiológicamente aceptables para su uso en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, el síndrome de piernas inquietas, distonía, para inhibir la secreción de prolactina, para estimular la liberación de la hormona del crecimiento, para el tratamiento de síntomas neurológicos de intoxicaciones crónicas por manganeso, de esclerosis lateral amiotrófica y de atrofia de varios sistemas.
- 15 3. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 2, en combinación con un inhibidor enzimático o varios inhibidores enzimáticos, seleccionado del grupo que consiste en hidrazida de D,L-serina-2-(2,3,4-trihidroxibencilo) (benserazida), ácido (-)-L- α -hidrazino-3,4-dihidroxi- α -metilhidrocínámico (carbidopa), hidrazida de L-serina-2-(2,3,4-trihidroxibencilo), hidrazida de glicina-2-(2,3,4-trihidroxibencilo) e hidrazida de L-tirosina-2-(2,3,4-trihidroxibencilo), entacapona, cabergolina, selegilina, moclobemida, tranilcipromina, picolinato de 5-butilcalcio y picolinato de 5-pentilcalcio, así como sus sales fisiológicamente aceptables.
- 20 4. Una composición farmacéutica que comprende ácido L-2-amino-2,3-dideutero-3-(3,4-dihidroxifenil) propiónico y sus estereoisómeros, enantiómeros o diastereómeros en forma ópticamente pura así como sus sales fisiológicamente aceptables, además de adyuvantes y aditivos farmacéuticamente aceptables.
- 25 5. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4, que comprende además un inhibidor enzimático o varios inhibidores enzimáticos, seleccionada del grupo que consiste en hidrazida de D,L-serina-2-(2,3,4-trihidroxibencilo) (benserazida), ácido (-)-L- α -hidrazino-3,4-dihidroxi- α -metilhidrocínámico (carbidopa), hidrazida de L-serina-2-(2,3,4-trihidroxibencilo), hidrazida de glicina-2-(2,3,4-trihidroxibencilo) e hidrazida de L-tirosina-2-(2,3,4-trihidroxibencilo), entacapona, cabergolina, selegilina, moclobemida, tranilcipromina, picolinato de 5-butilcalcio y picolinato de 5-pentilcalcio, así como sus sales fisiológicamente aceptables.