



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2014년07월03일
 (11) 등록번호 10-1411422
 (24) 등록일자 2014년06월18일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07C 229/26 (2006.01) *C07B 59/00* (2006.01)
 (21) 출원번호 10-2008-7022011
 (22) 출원일자(국제) 2007년02월16일
 심사청구일자 2012년01월17일
 (85) 번역문제출일자 2008년09월09일
 (65) 공개번호 10-2008-0106539
 (43) 공개일자 2008년12월08일
 (86) 국제출원번호 PCT/EP2007/001555
 (87) 국제공개번호 WO 2007/093450
 국제공개일자 2007년08월23일
 (30) 우선권주장
 10 2006 008 316.4 2006년02월17일 독일(DE)
 (56) 선행기술조사문헌
 WO2004056724 A1*
 US20060135615 A1
 *는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
버드스 파르마 게엠베하 베를리나 이노베이티브 리서치 앤드 디벨로브먼트 서비스
 독일연방공화국, 13189 베를린, 프렌츨라아 프로 메나데 190
 (72) 발명자
알켄, 루돌프-기스베르트
 스웨덴, 에스-23335 쇠달라 가르드, 쇠달라베겐 85
슈나이다, 프란크
 독일연방공화국, 12437 베를린, 하이데캄프웨그 37
 (74) 대리인
특허법인오리진

전체 청구항 수 : 총 23 항

심사관 : 이선화

(54) 발명의 명칭 **중수소화 카테콜아민 유도체 및 이를 포함하는 의약품**

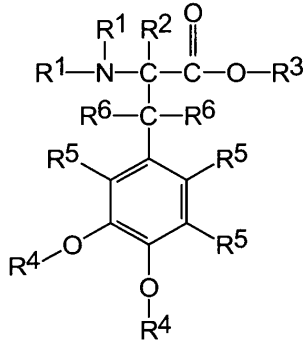
(57) 요약

본 발명은 중수소화 카테콜아민 유도체 및 이 화합물을 포함하는 의약품에 관한 것이다. 또한 본 발명은 상기 중수소화 카테콜아민 유도체 및 그 생리학적으로 허용가능한 염, 및 이들을 포함하고 효소 저해제와 조합되는 약학적 조성물을 도파민 결핍 질환 또는 티로신 수송 이상 또는 티로신 데카복실라제 이상에 기초한 질환, 또는 기타 다른 질환의 치료에 사용하는 용도에 관한 것이다.

특허청구의 범위

청구항 1

하기 식 I의 중수소화 카테콜아민 유도체, 또는 그 생리학적으로 허용가능한 염, 입체 이성질체, 광학적으로 순수한 거울상이성질체 또는 부분 입체 이성질체:



(식 I)

상기 식에서,

R¹은 H 또는 D이거나, 또는 메틸, 과중수소메틸, 에틸, 과중수소에틸, 프로필, 과중수소프로필, 부틸, 과중수소부틸, 선형 또는 분지형의 C₁ 내지 C₆-알킬, C₅ 내지 C₆-사이클로알킬, 선형 또는 분지형의 중수소화 또는 부분 중수소화 C₁ 내지 C₆-알킬, 또는 중수소화 또는 부분 중수소화 C₅ 내지 C₆-사이클로알킬을 포함하는 군에서 선택된 기이고,

R²는 D이며,

R³는 H 또는 D이거나, 또는 메틸, 과중수소메틸, 에틸, 과중수소에틸, 프로필, 과중수소프로필, 부틸, 과중수소부틸, 선형 또는 분지형의 C₁ 내지 C₆-알킬, C₅ 내지 C₆-사이클로알킬, 선형 또는 분지형의 중수소화 또는 부분 중수소화 C₁ 내지 C₆-알킬, 또는 중수소화 또는 부분 중수소화 C₅ 내지 C₆-사이클로알킬을 포함하는 군에서 선택된 기이고,

R⁴는 H 또는 D이거나, 또는 메틸, 과중수소메틸, 에틸, 과중수소에틸, 프로필, 과중수소프로필, 부틸, 과중수소부틸, 선형 또는 분지형의 C₁ 내지 C₆-알킬, C₅ 내지 C₆-사이클로알킬, 선형 또는 분지형의 중수소화 또는 부분 중수소화 C₁ 내지 C₆-알킬, 또는 중수소화 또는 부분 중수소화 C₅ 내지 C₆-사이클로알킬을 포함하는 군에서 선택된 기이고,

R⁵는 H 또는 D이며,

R⁶는 H 또는 D이되, 2개의 R⁶ 중 하나는 D이고 다른 하나는 H임.

청구항 2

제1항에 있어서,

R¹은 H 또는 D이고,

R²는 D이며,

R³는 H, D, C₁ 내지 C₆ 알킬 또는 C₅ 내지 C₆-사이클로알킬, 중수소화 C₁ 내지 C₆-알킬 또는 중수소화 C₅ 내지 C₆-사이클로알킬이고,

R⁴는 H 또는 D이고,

R^5 는 D이며,

R^6 는 H 또는 D이되, 2개의 R^6 중 하나는 D이고 다른 하나는 H인, 중수소화 카테콜아민 유도체.

청구항 3

제1항에 있어서,

R^1 은 H 또는 D이고,

R^2 는 D이며,

R^3 는 D, C_1 내지 C_6 알킬 또는 C_5 내지 C_6 -사이클로알킬, 중수소화 C_1 내지 C_6 -알킬 또는 중수소화 C_5 내지 C_6 -사이클로알킬이고,

R^4 는 H 또는 D이고,

R^5 는 D이며,

R^6 는 H 또는 D이되, 2개의 R^6 중 하나는 D이고 다른 하나는 H인, 중수소화 카테콜아민 유도체.

청구항 4

제1항에 있어서,

R^1 은 H 또는 D이고,

R^2 는 D이며,

R^3 는 C_1 내지 C_6 알킬 또는 C_5 내지 C_6 -사이클로알킬이고,

R^4 는 H 또는 D이고,

R^5 는 D이며,

R^6 는 H 또는 D이되, 2개의 R^6 중 하나는 D이고 다른 하나는 H인, 중수소화 카테콜아민 유도체.

청구항 5

제1항에 있어서,

R^1 은 H 또는 D이고,

R^2 는 D이며,

R^3 는 메틸이고,

R^4 는 H 또는 D이고,

R^5 는 D이며,

R^6 는 H 또는 D이되, 2개의 R^6 중 하나는 D이고 다른 하나는 H인, 중수소화 카테콜아민 유도체.

청구항 6

제1항에 있어서,

R^1 은 H 또는 D이고,

R^2 는 D이며,

R^3 는 에틸이고,

R^4 는 H 또는 D이고,

R^5 는 D이며,

R^6 는 H 또는 D이되, 2개의 R^6 중 하나는 D이고 다른 하나는 H인, 중수소화 카테콜아민 유도체.

청구항 7

제1항에 있어서,

R^1 은 H 또는 D이고,

R^2 는 D이며,

R^3 는 과중수소에틸이고,

R^4 는 H 또는 D이고,

R^5 는 D이며,

R^6 는 H 또는 D이되, 2개의 R^6 중 하나는 D이고 다른 하나는 H인, 중수소화 카테콜아민 유도체.

청구항 8

제1항에 있어서,

R^1 은 H 또는 D이고,

R^2 는 D이며,

R^3 는 과중수소에틸이고,

R^4 는 D이고,

R^5 는 H 또는 D이며,

R^6 는 H 또는 D이되, 2개의 R^6 중 하나는 D이고 다른 하나는 H인, 중수소화 카테콜아민 유도체.

청구항 9

제1항에 있어서,

R/R-2-아미노-2,3-이중수소-3-(3,4-디하이드록시페닐)프로피온산,

R/R-2-아미노-2,3-이중수소-3-(3,4-디하이드록시페닐)프로피온산 메틸 에스테르,

R/R-2-아미노-2,3-이중수소-3-(3,4-디하이드록시페닐)프로피온산 에틸 에스테르,

R/S-2-아미노-2,3-이중수소-3-(3,4-디하이드록시페닐)프로피온산,

R/S-2-아미노-2,3-이중수소-3-(3,4-디하이드록시페닐)프로피온산 메틸 에스테르,

R/S-2-아미노-2,3-이중수소-3-(3,4-디하이드록시페닐)프로피온산 에틸 에스테르,

S/R-2-아미노-2,3-이중수소-3-(3,4-디하이드록시페닐)프로피온산,
 S/R-2-아미노-2,3-이중수소-3-(3,4-디하이드록시페닐)프로피온산 메틸 에스테르,
 S/R-2-아미노-2,3-이중수소-3-(3,4-디하이드록시페닐)프로피온산 에틸 에스테르,
 S/S-2-아미노-2,3-이중수소-3-(3,4-디하이드록시페닐)프로피온산,
 S/S-2-아미노-2,3-이중수소-3-(3,4-디하이드록시페닐)프로피온산 메틸 에스테르,
 S/S-2-아미노-2,3-이중수소-3-(3,4-디하이드록시페닐)프로피온산 에틸 에스테르,
 2-아미노-2,3-이중수소-3-(2,3,6-삼중수소-4,5-디하이드록시페닐)프로피온산,
 2-아미노-2,3-이중수소-3-(2,3,6-삼중수소-4,5-디하이드록시페닐)프로피온산 메틸 에스테르,
 2-아미노-2,3-이중수소-3-(2,3,6-삼중수소-4,5-디하이드록시페닐)프로피온산 에틸 에스테르,
 R/R-2-아미노-2,3-이중수소-3-(2,3,6-삼중수소-4,5-디하이드록시페닐)프로피온산,
 R/R-2-아미노-2,3-이중수소-3-(2,3,6-삼중수소-4,5-디하이드록시페닐)프로피온산 메틸 에스테르,
 R/R-2-아미노-2,3-이중수소-3-(2,3,6-삼중수소-4,5-디하이드록시페닐)프로피온산 에틸 에스테르,
 R/S-2-아미노-2,3-이중수소-3-(2,3,6-삼중수소-4,5-디하이드록시페닐)프로피온산,
 R/S-2-아미노-2,3-이중수소-3-(2,3,6-삼중수소-4,5-디하이드록시페닐)프로피온산 메틸 에스테르,
 R/S-2-아미노-2,3-이중수소-3-(2,3,6-삼중수소-4,5-디하이드록시페닐)프로피온산 에틸 에스테르,
 S/R-2-아미노-2,3-이중수소-3-(2,3,6-삼중수소-4,5-디하이드록시페닐)프로피온산,
 S/R-2-아미노-2,3-이중수소-3-(2,3,6-삼중수소-4,5-디하이드록시페닐)프로피온산 메틸 에스테르,
 S/R-2-아미노-2,3-이중수소-3-(2,3,6-삼중수소-4,5-디하이드록시페닐)프로피온산 에틸 에스테르,
 S/S-2-아미노-2,3-이중수소-3-(2,3,6-삼중수소-4,5-디하이드록시페닐)프로피온산,
 S/S-2-아미노-2,3-이중수소-3-(2,3,6-삼중수소-4,5-디하이드록시페닐)프로피온산 메틸 에스테르, 또는
 S/S-2-아미노-2,3-이중수소-3-(2,3,6-삼중수소-4,5-디하이드록시페닐)프로피온산 에틸 에스테르인, 중수소화 카테콜아민 유도체.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항의 중수소화 카테콜아민 유도체 또는 이들의 생리학적으로 허용가능한 염, 및 약학적으로 허용가능한 보조제 및 첨가제를 함유하는 파킨슨 질환, 하지불안증후군, 근육긴장이상의 치료, 프로락틴 분비 저해, 성장 호르몬 방출 자극, 만성 망간 중독의 신경계 증상, 근육위축가쪽경화증 또는 다계통 위축증의 치료용 약학적 조성물.

청구항 11

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항의 중수소화 카테콜아민 유도체 또는 이들의 생리학적으로 허용가능한 염, 하나 이상의 효소 저해제와 약학적으로 허용가능한 보조제 및 첨가제를 함유하는 파킨슨 질환, 하지불안증후군, 근육긴장이상의 치료, 프로락틴 분비 저해, 성장 호르몬 방출 자극, 만성 망간 중독의 신경계 증상, 근육위축가쪽경화증 또는 다계통 위축증의 치료용 약학적 조성물.

청구항 12

제11항에 있어서, 상기 효소 저해제는 데카복실라제 저해제, 카테콜-O-메틸트랜스퍼라제 저해제, 모노아민옥시다제 저해제 및 β-하이드록실라제 저해제로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상인 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 13

제12항에 있어서, 상기 데카복실라제 저해제는 D,L-세린 2-(2,3,4-트리하이드록시벤질)하이드라자이드(벤세라자

이드), (-)-L- α -하이드라지노-3,4-디하이드록시- α -메틸하이드로신남산(카비도파), L-세린-2-(2,3,4-트리하이드록시벤질)하이드라자이드, 글리신-2-(2,3,4-트리하이드록시벤질)하이드라자이드 및 L-티로신-2-(2,3,4-트리하이드록시벤질)하이드라자이드 및 이들의 생리학적으로 허용가능한 염들로 이루어진 군에서 선택되는 것인 약학적 조성물.

청구항 14

제12항에 있어서, 상기 카테콜-O-메틸트랜스퍼라제 저해제는 엔타카폰, 카베르골린 및 이들의 생리학적으로 허용가능한 염들로 이루어진 군에서 선택되는 것인 약학적 조성물.

청구항 15

제12항에 있어서, 상기 모노아민옥시다제 저해제는 셀레질린, 모클로베마이드 및 트라닐시프로민 및 이들의 생리학적으로 허용가능한 염들로 이루어진 군에서 선택되는 것인 약학적 조성물.

청구항 16

제12항에 있어서, 상기 β -하이드록실라제 저해제는 갈슘 5-부틸 피콜리네이트 및 갈슘 5-펜틸 피콜리네이트 및 이들의 생리학적으로 허용가능한 염들로 이루어진 군에서 선택되는 것인 약학적 조성물.

청구항 17

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항의 중수소화 카테콜아민 유도체 또는 이들의 생리학적으로 허용가능한 염, 및 약학적으로 허용가능한 보조제 및 첨가제를 함유하는, 정신질환의 예방 또는 급성 정신질환의 치료용 약학적 조성물.

청구항 18

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항의 중수소화 카테콜아민 유도체 또는 이들의 생리학적으로 허용가능한 염, 하나 이상의 효소 저해제와 약학적으로 허용가능한 보조제 및 첨가제를 함유하는, 정신질환의 예방 또는 급성 정신질환의 치료용 약학적 조성물.

청구항 19

제18항에 있어서, 상기 효소 저해제는 데카복실라제 저해제, 카테콜-O-메틸트랜스퍼라제 저해제, 모노아민옥시다제 저해제 및 β -하이드록실라제 저해제로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상인 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 20

제19항에 있어서, 상기 데카복실라제 저해제는 D,L-세린 2-(2,3,4-트리하이드록시벤질)하이드라자이드(벤세라자이드), (-)-L- α -하이드라지노-3,4-디하이드록시- α -메틸하이드로신남산(카비도파), L-세린-2-(2,3,4-트리하이드록시벤질)하이드라자이드, 글리신-2-(2,3,4-트리하이드록시벤질)하이드라자이드 및 L-티로신-2-(2,3,4-트리하이드록시벤질)하이드라자이드 및 이들의 생리학적으로 허용가능한 염들로 이루어진 군에서 선택되는 것인 약학적 조성물.

청구항 21

제19항에 있어서, 상기 카테콜-O-메틸트랜스퍼라제 저해제는 엔타카폰, 카베르골린 및 이들의 생리학적으로 허용가능한 염들로 이루어진 군에서 선택되는 것인 약학적 조성물.

청구항 22

제19항에 있어서, 상기 모노아민옥시다제 저해제는 셀레질린, 모클로베마이드 및 트라닐시프로민 및 이들의 생리학적으로 허용가능한 염들로 이루어진 군에서 선택되는 것인 약학적 조성물.

청구항 23

제19항에 있어서, 상기 β -하이드록실라제 저해제는 갈슘 5-부틸 피콜리네이트 및 갈슘 5-펜틸 피콜리네이트 및

이들의 생리학적으로 허용가능한 염들로 이루어진 군에서 선택되는 것인 약학적 조성물.

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 중수소화 카테콜아민 유도체 및 이들 화합물을 포함하는 의약품에 관한 것이다.

배경기술

[0002] L-도파(레보도파) 및 그 카복실산 에스테르와 같은 기지의 대표적 카테콜아민은 무엇보다도 파킨슨 질환 및 하지불안증후군의 치료에 사용된다. 레보도파를 포함하는 의약품은 예를 들면 도파플렉스[®]이다. L-도파는 뇌 신경 세포 내 도파민 농도에 작용한다. 도파민 그 자체와는 달리 L-도파는 뇌-혈액관문을 통과할 수 있으며 뇌에서 도파민으로 전환된다.

[0003] 또한 레보도파는 제약분야에서 활성 첨가제와 조합하여 투여된다. 레보도파와 조합되어 사용되는 것은 말초 데카복실라제 저해제, 효소 카테콜-O-메틸트랜스퍼라제(COMT) 저해제, 효소 모노아민옥시다제(MAO) 저해제 및 도파민 β-하이드록실라제 저해제이다.

[0004] 이와 관련하여 사용되는 데카복실라제 저해제는 D,L-세린 2-(2,3,4-트리하이드록시벤질)하이드라자이드(벤세라자이드), (-)-L-α-하이드라지노-3,4-디하이드록시-α-메틸하이드로신남산(카비도파), L-세린-2-(2,3,4-트리하이드록시벤질)하이드라자이드, 글리신-2-(2,3,4-트리하이드록시벤질)하이드라자이드 및 L-티로신-2-(2,3,4-트리하이드록시벤질)하이드라자이드를 예로 들 수 있다. 레보도파 및 데카복실라제 저해제의 조합 제제의 예로는 마도파[®] (레보도파 및 벤세라자이드하이드로클로라이드) 및 나콤[®] (레보도파 및 카비도파)를 들 수 있다.

[0005] COMT 저해제의 예로는 엔타카폰(Comtan[®]) 및 카베르골린이며, 자주 사용되는 MAO 저해제는 셀레질린 하이드로클로라이드, 모클로베마이드 및 트라닐시프로민이다.

[0006] 칼슘 5-부틸 피콜리네이트 및 칼슘 5-펜틸 피콜리네이트는 도파민-β-하이드록실라제에 대한 저해제로 개시되었다(DE 2,049,115).

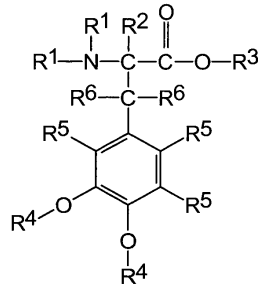
[0007] WO-A 2004/056724호는 β-위치에 두 개의 중수소 원자를 갖는 중수소화 카테콜아민을 개시하였다. 이 화합물들은 중수소화되지 않은 화합물 및 L-도파에 비하여 개선된 약물 속도론적 및/또는 약물 동력학적 성질을 나타내었다.

발명의 상세한 설명

[0008] 본 발명의 목적은 기존 공지된 화합물에 비교하여 더욱 개선된 약물 속도론적 및/또는 약물 동력학적 성질을 나타내고, 정신분열증을 포함하는 정신질환의 예방, 정신질환의 예방용 의약품을 제조하는데 사용될 수 있는 중수소화 카테콜아민 유도체를 제공하는 것이다.

[0009] 놀랍게도 본 발명에 따른 중수소화 카테콜아민 유도체는 중수소화되지 않는 화합물 및 본 기술분야에 공지된 β,β-이-중수소화(di-deuterated) 화합물보다 실질적으로 훨씬 좋은 약물 속도론적 및/또는 약물 동력학적 성질을 가지며, 정신질환의 예방에 사용될 수 있고, 또한 정신질환 예방용 의약품의 제조에 사용될 수 있음을 발견하였다.

[0010] 상기 목적은 본 발명의 일반식 I 화합물, 및 이들의 생리학적으로 허용가능한 염, 입체 이성질체(stereoisomer), 광학적으로 순수한 형태의 거울상이성질체(enantiomer) 또는 부분 입체 이성질체(diastereomer)의 제조에 의해 달성된다:



식 I

[0011]

[0012]

[0013] 상기 식에서,

[0014] R^1 은 H 또는 D, 또는 생리학적 조건하에서 가수분해적으로 또는 효소적으로 용이하게 분해될 수 있는 기이고,

[0015] R^2 는 H 또는 D이며,

[0016] R^3 는 H, D, C_1 내지 C_6 알킬 또는 C_5 내지 C_6 -사이클로알킬, 중수소화 C_1 내지 C_6 -알킬 또는 중수소화 C_5 내지 C_6 -사이클로알킬, 또는 생리학적 조건하에서 가수분해적으로 또는 효소적으로 용이하게 분해될 수 있는 기이고,

[0017] R^4 는 H 또는 D, 또는 생리학적 조건하에서 가수분해적으로 또는 효소적으로 용이하게 분해될 수 있는 기이고,

[0018] R^5 는 H 또는 D이며,

[0019] R^6 는 H 또는 D이다.

[0020] 바람직하게는 상기 일반식 I에서 양 잔기 R^6 는 동시에 중수소(D)는 아닌 화합물이다.

[0021] 상기 생리학적 조건하에서 가수분해적으로 또는 효소적으로 용이하게 분해될 수 있는 기는 본 기술 분야에 공지되어 있다. 이들 기는 합성에서 사용되는 통상의 보호기 또는 소위 프로드럭을 형성하는 보호기이다.

[0022] 이들 기는 메틸, 과중수소메틸(perdeuteromethyl), 에틸, 과중수소에틸(perdeuteroethyl), 프로필, 과중수소프로필(perdeuteropropyl), 부틸, 과중수소부틸(perdeuterobutyl), 선형 또는 분지형의 C_1 내지 C_6 -알킬, C_5 내지 C_6 -사이클로알킬, 선형 또는 분지형의 중수소화 또는 부분 중수소화 C_1 내지 C_6 -알킬, 또는 중수소화 또는 부분 중수소화 C_5 내지 C_6 -사이클로알킬이다.

[0023] 본 발명에 있어서 바람직하게는 식 I에서

[0024] R^1 은 H 또는 D이고,

[0025] R^2 는 H 또는 D이며,

[0026] R^3 는 H, D, C_1 내지 C_6 알킬 또는 C_5 내지 C_6 -사이클로알킬, 중수소화 C_1 내지 C_6 -알킬 또는 중수소화 C_5 내지 C_6 -사이클로알킬이고,

[0027] R^4 는 H 또는 D이고,

[0028] R^5 는 D이며,

[0029] R^6 는 H 또는 D이고, 단, 양 잔기 R^6 는 동시에 D는 아닌 중수소화 카테콜아민 유도체이다.

[0030] 바람직하게는 식 I에서

- [0031] R^1 은 H 또는 D이고,
- [0032] R^2 는 D이며,
- [0033] R^3 는 D, C_1 내지 C_6 알킬 또는 C_5 내지 C_6 -사이클로알킬, 중수소화 C_1 내지 C_6 -알킬 또는 중수소화 C_5 내지 C_6 -사이클로알킬이고,
- [0034] R^4 는 H 또는 D이고,
- [0035] R^5 는 D이며,
- [0036] R^6 는 H 또는 D이고, 단, 양 잔기 R^6 는 동시에 D는 아닌 중수소화 카테콜아민 유도체이다.
- [0037] 바림직하계는 식 I에서
- [0038] R^1 은 H 또는 D이고,
- [0039] R^2 는 D이며,
- [0040] R^3 는 H, D, C_1 내지 C_6 알킬 또는 C_5 내지 C_6 -사이클로알킬, 중수소화 C_1 내지 C_6 -알킬 또는 중수소화 C_5 내지 C_6 -사이클로알킬이고,
- [0041] R^4 는 H 또는 D이고,
- [0042] R^5 는 D이며,
- [0043] R^6 는 H 또는 D이고, 단, 양 잔기 R^6 는 동시에 D는 아닌 중수소화 카테콜아민 유도체이다.
- [0044] 바림직하계는 식 I에서
- [0045] R^1 은 H 또는 D이고,
- [0046] R^2 는 D이며,
- [0047] R^3 는 C_1 내지 C_6 알킬 또는 C_5 내지 C_6 -사이클로알킬이고,
- [0048] R^4 는 H 또는 D이고,
- [0049] R^5 는 D이며, 및
- [0050] R^6 는 H 또는 D이고, 단, 양 잔기 R^6 는 동시에 D는 아닌 중수소화 카테콜아민 유도체이다.
- [0051] 바림직하계는 식 I에서
- [0052] R^1 은 H 또는 D이고,
- [0053] R^2 는 D이며,
- [0054] R^3 는 메틸이고,
- [0055] R^4 는 H 또는 D이고,

- [0056] R^5 는 D이며, 및
- [0057] R^6 는 H 또는 D이고, 단, 양 잔기 R^6 는 동시에 D는 아닌 중수소화 카테콜아민 유도체이다.
- [0058] 바림직하계는 식 I에서
- [0059] R^1 은 H 또는 D이고,
- [0060] R^2 는 D이며,
- [0061] R^3 는 에틸이고,
- [0062] R^4 는 H 또는 D이고,
- [0063] R^5 는 D이며, 및
- [0064] R^6 는 H 또는 D이고, 단, 양 잔기 R^6 는 동시에 D는 아닌 중수소화 카테콜아민 유도체이다.
- [0065] 바림직하계는 식 I에서
- [0066] R^1 은 H 또는 D이고,
- [0067] R^2 는 D이며,
- [0068] R^3 는 과중수소에틸이고,
- [0069] R^4 는 H 또는 D이고,
- [0070] R^5 는 D이며,
- [0071] R^6 는 H 또는 D이고, 단, 양 잔기 R^6 는 동시에 D는 아닌 중수소화 카테콜아민 유도체이다.
- [0072] 바림직하계는 식 I에서
- [0073] R^1 은 H 또는 D이고,
- [0074] R^2 는 H 또는 D이며,
- [0075] R^3 는 과중수소에틸이고,
- [0076] R^4 는 H 또는 D이고,
- [0077] R^5 는 D이며,
- [0078] R^6 는 H 또는 D이고, 단, 양 잔기 R^6 는 동시에 D는 아닌 중수소화 카테콜아민 유도체이다.
- [0079] 바림직하계는 식 I에서
- [0080] R^1 은 H 또는 D이고,
- [0081] R^2 는 H 또는 D이며,

- [0082] R³는 과중수소에틸이고,
- [0083] R⁴는 D이고,
- [0084] R⁵는 H 또는 D이며,
- [0085] R⁶는 H 또는 D이고, 단, 양 잔기 R⁶는 동시에 D는 아닌 중수소화 카테콜아민 유도체이다.

- [0086] 바람직하게는 하기와 같은 화합물이다:
- [0087] 2-아미노-2-중수소-3-(3,4-디하이드록시페닐)프로피온산(2-amino-2-deutero-3-(3,4-dihydroxyphenyl)propionic acid),
- [0088] 2-아미노-2-중수소-3-(3,4-디하이드록시페닐)프로피온산 메틸 에스테르,
- [0089] 2-아미노-2-중수소-3-(3,4-디하이드록시페닐)프로피온산 에틸 에스테르,
- [0090] D-2-아미노-2-중수소-3-(3,4-디하이드록시페닐)프로피온산(D-2-amino-2-deutero-3-(3,4-dihydroxyphenyl)propionic acid),
- [0091] D-2-아미노-2-중수소-3-(3,4-디하이드록시페닐)프로피온산 메틸 에스테르,
- [0092] D-2-아미노-2-중수소-3-(3,4-디하이드록시페닐)프로피온산 에틸 에스테르,
- [0093] L-2-아미노-2-중수소-3-(3,4-디하이드록시페닐)프로피온산(L-2-amino-2-deutero-3-(3,4-dihydroxyphenyl)propionic acid),
- [0094] L-2-아미노-2-중수소-3-(3,4-디하이드록시페닐)프로피온산 메틸 에스테르,
- [0095] L-2-아미노-2-중수소-3-(3,4-디하이드록시페닐)프로피온산 에틸 에스테르,
- [0096] D,L-2-아미노-2-중수소-3-(3,4-디하이드록시페닐)프로피온산(D,L-2-amino-2-deutero-3-(3,4-dihydroxyphenyl)propionic acid),
- [0097] D,L-2-아미노-2-중수소-3-(3,4-디하이드록시페닐)프로피온산 메틸 에스테르,
- [0098] D,L-2-아미노-2-중수소-3-(3,4-디하이드록시페닐)프로피온산 에틸 에스테르,
- [0099] R/R-2-아미노-2,3-이중수소-3-(3,4-디하이드록시페닐)프로피온산(R/R-2-amino-2,3-dideutero-3-(3,4-dihydroxyphenyl)propionic acid),
- [0100] R/R-2-아미노-2,3-이중수소-3-(3,4-디하이드록시페닐)프로피온산 메틸 에스테르,
- [0101] R/R-2-아미노-2,3-이중수소-3-(3,4-디하이드록시페닐)프로피온산 에틸 에스테르,
- [0102] R/S-2-아미노-2,3-이중수소-3-(3,4-디하이드록시페닐)프로피온산(R/S-2-amino-2,3-dideutero-3-(3,4-dihydroxyphenyl)propionic acid),
- [0103] R/S-2-아미노-2,3-이중수소-3-(3,4-디하이드록시페닐)프로피온산 메틸 에스테르,
- [0104] R/S-2-아미노-2,3-이중수소-3-(3,4-디하이드록시페닐)프로피온산 에틸 에스테르,
- [0105] S/R-2-아미노-2,3-이중수소-3-(3,4-디하이드록시페닐)프로피온산(S/R-2-amino-2,3-dideutero-3-(3,4-dihydroxyphenyl)propionic acid),
- [0106] S/R-2-아미노-2,3-이중수소-3-(3,4-디하이드록시페닐)프로피온산 메틸 에스테르,
- [0107] S/R-2-아미노-2,3-이중수소-3-(3,4-디하이드록시페닐)프로피온산 에틸 에스테르,
- [0108] S/S-2-아미노-2,3-이중수소-3-(3,4-디하이드록시페닐)프로피온산(S/S-2-amino-2,3-dideutero-3-(3,4-dihydroxyphenyl)propionic acid),
- [0109] S/S-2-아미노-2,3-이중수소-3-(3,4-디하이드록시페닐)프로피온산 메틸 에스테르,

- [0110] S/S-2-아미노-2,3-이중수소-3-(3,4-디하이드록시페닐)프로피온산 에틸 에스테르,
- [0111] 2-아미노-2-중수소-3-(2,3,6-삼중수소-4,5-디하이드록시페닐)프로피온산(2-amino-2-deutero-3-(2,3,6-trideutero-4,5-dihydroxyphenyl)propionic acid),
- [0112] 2-아미노-2-중수소-3-(2,3,6-삼중수소-4,5-디하이드록시페닐)프로피온산 메틸 에스테르,
- [0113] 2-아미노-2-중수소-3-(2,3,6-삼중수소-4,5-디하이드록시페닐)프로피온산 에틸 에스테르,
- [0114] D-2-아미노-2-중수소-3-(2,3,6-삼중수소-4,5-디하이드록시페닐)프로피온산(D-2-amino-2-deutero-3-(2,3,6-trideutero-4,5-dihydroxyphenyl)propionic acid),
- [0115] D-2-아미노-2-중수소-3-(2,3,6-삼중수소-4,5-디하이드록시페닐)프로피온산 메틸 에스테르,
- [0116] D-2-아미노-2-중수소-3-(2,3,6-삼중수소-4,5-디하이드록시페닐)프로피온산 에틸 에스테르,
- [0117] L-2-아미노-2-중수소-3-(2,3,6-삼중수소-4,5-디하이드록시페닐)프로피온산(L-2-amino-2-deutero-3-(2,3,6-trideutero-4,5-dihydroxyphenyl)propionic acid),
- [0118] L-2-아미노-2-중수소-3-(2,3,6-삼중수소-4,5-디하이드록시페닐)프로피온산 메틸 에스테르,
- [0119] L-2-아미노-2-중수소-3-(2,3,6-삼중수소-4,5-디하이드록시페닐)프로피온산 에틸 에스테르,
- [0120] D,L-2-아미노-2-중수소-3-(2,3,6-삼중수소-4,5-디하이드록시페닐)프로피온산(D,L-2-amino-2-deutero-3-(2,3,6-trideutero-4,5-dihydroxyphenyl)propionic acid),
- [0121] D,L-2-아미노-2-중수소-3-(2,3,6-삼중수소-4,5-디하이드록시페닐)프로피온산 메틸 에스테르,
- [0122] D,L-2-아미노-2-중수소-3-(2,3,6-삼중수소-4,5-디하이드록시페닐)프로피온산 에틸 에스테르,
- [0123] 2-아미노-2,3-이중수소-3-(2,3,6-삼중수소-4,5-디하이드록시페닐)프로피온산(2-amino-2,3-dideutero-3-(2,3,6-trideutero-4,5-dihydroxyphenyl)propionic acid),
- [0124] 2-아미노-2,3-이중수소-3-(2,3,6-삼중수소-4,5-디하이드록시페닐)프로피온산 메틸 에스테르,
- [0125] 2-아미노-2,3-이중수소-3-(2,3,6-삼중수소-4,5-디하이드록시페닐)프로피온산 에틸 에스테르,
- [0126] R/R-2-아미노-2,3-이중수소-3-(2,3,6-삼중수소-4,5-디하이드록시페닐)프로피온산(R/R-2-amino-2,3-dideutero-3-(2,3,6-trideutero-4,5-dihydroxyphenyl) propionic acid),
- [0127] R/R-2-아미노-2,3-이중수소-3-(2,3,6-삼중수소-4,5-디하이드록시페닐)프로피온산 메틸 에스테르,
- [0128] R/R-2-아미노-2,3-이중수소-3-(2,3,6-삼중수소-4,5-디하이드록시페닐)프로피온산 에틸 에스테르,
- [0129] R/S-2-아미노-2,3-이중수소-3-(2,3,6-삼중수소-4,5-디하이드록시페닐)프로피온산(R/S-2-amino-2,3-dideutero-3-(2,3,6-trideutero-4,5-dihydroxyphenyl) propionic acid),
- [0130] R/S-2-아미노-2,3-이중수소-3-(2,3,6-삼중수소-4,5-디하이드록시페닐)프로피온산 메틸 에스테르,
- [0131] R/S-2-아미노-2,3-이중수소-3-(2,3,6-삼중수소-4,5-디하이드록시페닐)프로피온산 에틸 에스테르,
- [0132] S/R-2-아미노-2,3-이중수소-3-(2,3,6-삼중수소-4,5-디하이드록시페닐)프로피온산(S/R-2-amino-2,3-dideutero-3-(2,3,6-trideutero-4,5-dihydroxyphenyl) propionic acid),
- [0133] S/R-2-아미노-2,3-이중수소-3-(2,3,6-삼중수소-4,5-디하이드록시페닐)프로피온산 메틸 에스테르,
- [0134] S/R-2-아미노-2,3-이중수소-3-(2,3,6-삼중수소-4,5-디하이드록시페닐)프로피온산 에틸 에스테르,
- [0135] S/S-2-아미노-2,3-이중수소-3-(2,3,6-삼중수소-4,5-디하이드록시페닐)프로피온산(S/S-2-amino-2,3-dideutero-3-(2,3,6-trideutero-4,5-dihydroxyphenyl) propionic acid),
- [0136] S/S-2-아미노-2,3-이중수소-3-(2,3,6-삼중수소-4,5-디하이드록시페닐)프로피온산 메틸 에스테르, 및
- [0137] S/S-2-아미노-2,3-이중수소-3-(2,3,6-삼중수소-4,5-디하이드록시페닐)프로피온산 에틸 에스테르.

- [0138] 본 발명의 다른 실시형태는 본 발명에 따른 중수소화 카테콜아민 유도체 및 이들의 생리학적으로 허용가능한 염을 파킨슨 질환, 하지불안증후군(restless leg syndrome), 근육긴장이상(dystonia)과 같은 도파민 결핍 질환 또는 티로신 수송 이상 또는 티로신 데카복실라제 이상(disrupted tyrosine decarboxylase)에 기초한 질환의 치료에 사용하는 용도, 프로락틴 분비 저해에 사용하는 용도, 성장 호르몬 방출 자극에 사용하는 용도, 만성 망간 중독의 신경계 증상의 치료에 사용하는 용도, 근육위축가쪽경화증(amyotrophic lateral sclerosis) 또는 다계통 위축증(multiple system atrophy)의 치료에 사용하는 용도이다.
- [0139] 바람직하게는 본 발명의 중수소화 카테콜아민 유도체 또는 이들의 생리학적으로 허용가능한 염을 하나 또는 수 개의 효소 저해제와 조합하여 파킨슨 질환, 하지불안증후군, 근육긴장이상과 같은 도파민 결핍 질환 또는 티로신 수송 이상 또는 티로신 데카복실라제 이상에 기초한 질환에 사용하는 용도, 프로락틴 분비 저해에 사용하는 용도, 성장 호르몬 방출 자극에 사용하는 용도, 만성 망간 중독의 신경계 증상의 치료에 사용하는 용도, 근육위축가쪽경화증 또는 다계통 위축증의 치료에 사용하는 용도이다.
- [0140] 바람직하게 상기 효소 저해제는 데카복실라제 저해제(decarboxylase inhibitors) 및/또는 카테콜-O-메틸트랜스퍼라제 저해제(catechol-O-methyltransferase inhibitors), 및/또는 모노아민옥시다제 저해제(monoamine oxidase inhibitors) 및/또는 β -하이드록실라제 저해제(β -hydroxylase inhibitors)이다.
- [0141] 특히 바람직하게, 상기 데카복실라제 저해제는 D,L-세린 2-(2,3,4-트리하이드록시벤질)하이드라자이드(벤세라자이드), (-)-L- α -하이드라지노-3,4-디하이드록시- α -메틸하이드로신남산(카비도파), L-세린-2-(2,3,4-트리하이드록시벤질)하이드라자이드, 글리신-2-(2,3,4-트리하이드록시벤질)하이드라자이드 및 L-티로신-2-(2,3,4-트리하이드록시벤질)하이드라자이드 및 이들의 생리학적으로 허용가능한 염들로 이루어진 군에서 선택된다.
- [0142] 특히 상기 카테콜-O-메틸트랜스퍼라제 저해제는 바람직하게 엔타카폰(entacapone), 카베르골린(cabergoline) 및 이들의 생리학적으로 허용가능한 염들로 이루어진 군에서 선택된다.
- [0143] 또한 상기 모노아민옥시다제 저해제는 바람직하게 셀레질린(selegiline), 모클로베마이드(moclobemide) 및 트란실시프로민(tranlycypromine) 및 이들의 생리학적으로 허용가능한 염들로 이루어진 군에서 선택된다.
- [0144] 또한 상기 β -하이드록실라제 저해제는 바람직하게 칼슘 5-부틸 피콜리네이트(calcium 5-butyl picolinate) 및 칼슘 5-펜틸 피콜리네이트(calcium 5-pentyl picolinate) 및 이들의 생리학적으로 허용가능한 염들로 이루어진 군에서 선택된다.
- [0145] 본 발명의 다른 주제는 본 발명에 따른 중수소화 카테콜아민 유도체 또는 이들의 생리학적으로 허용가능한 염을 파킨슨 질환, 하지불안증후군, 근육긴장이상과 같은 도파민 결핍 질환 또는 티로신 수송 이상 또는 티로신 데카복실라제 이상에 기초한 질환의 치료용 의약품, 프로락틴 분비 저해용 의약품, 성장 호르몬 방출 자극용 의약품, 만성 망간 중독의 신경계 증상의 치료용 의약품, 근육위축가쪽경화증 또는 다계통 위축증의 치료용 의약품의 제조에 사용하는 용도이다.
- [0146] 본 발명의 또 다른 주제는 본 발명의 중수소화 카테콜아민 유도체 또는 이들의 생리학적으로 허용가능한 염, 및 약학적으로 허용가능한 보조제(adjutant) 및 첨가제(additive)를 함유하는 파킨슨 질환, 하지불안증후군, 근육긴장이상과 같은 도파민 결핍 질환 또는 티로신 수송 이상 또는 티로신 데카복실라제 이상에 기초한 질환의 치료용 의약품, 프로락틴 분비 저해용 의약품, 성장 호르몬 방출 자극용 의약품, 만성 망간 중독의 신경계 증상의 치료용 의약품, 근육위축가쪽경화증 또는 다계통 위축증의 치료용 약학적 조성물이다.
- [0147] 특히 바람직한 본 발명의 중수소화 카테콜아민을 함유하는 상기 약학적 조성물은 약학적으로 허용가능한 보조제 및 첨가제 이외에 하나 이상의 효소 저해제를 포함하는 파킨슨 질환, 하지불안증후군, 근육긴장이상과 같은 도파민 결핍 질환 또는 티로신 수송 이상 또는 티로신 데카복실라제 이상에 기초한 질환의 치료용 의약품, 프로락틴 분비 저해용 의약품, 성장 호르몬 방출 자극용 의약품, 만성 망간 중독의 신경계 증상의 치료용 의약품, 근육위축가쪽경화증 또는 다계통 위축증의 치료용 약학적 조성물이다.
- [0148] 특히 바람직하게 상기 약학적 조성물은 하나 이상의 효소 저해제로서 데카복실라제 저해제 및/또는 카테콜-O-메틸트랜스퍼라제 저해제, 및/또는 모노아민옥시다제 저해제 및/또는 β -하이드록실라제 저해제를 포함한다.
- [0149] 바람직하게 데카복실라제 저해제가 D,L-세린 2-(2,3,4-트리하이드록시벤질)하이드라자이드(벤세라자이드), (-)-

L- α -하이드라지노-3,4-디하이드록시- α -메틸하이드로신남산(카비도파), L-세린-2-(2,3,4-트리하이드록시벤질)하이드라자이드, 글리신-2-(2,3,4-트리하이드록시벤질)하이드라자이드 및 L-티로신-2-(2,3,4-트리하이드록시벤질)하이드라자이드 및 이들의 생리학적으로 허용가능한 염으로 이루어진 군에서 선택되는 약학적 조성물이다.

- [0150] 특히 바람직하게는 상기 카테콜-0-메틸트랜스퍼라제 저해제가 엔타카폰, 카베르골린 및 이들의 생리학적으로 허용가능한 염들로 이루어진 군에서 선택되는 것인 약학적 조성물이다.
- [0151] 또한 바람직하게는 상기 모노아민옥시다제 저해제는 셀레질린, 모클로베마이드 및 트라닐시프로민 및 이들의 생리학적으로 허용가능한 염들로 이루어진 군에서 선택되는 것인 약학적 조성물이다.
- [0152] 또한 바람직하게는 상기 β -하이드록실라제 저해제는 칼슘 5-부틸 피콜리네이트 및 칼슘 5-펜틸 피콜리네이트 및 이들의 생리학적으로 허용가능한 염들로 이루어진 군에서 선택되는 것인 약학적 조성물이다.
- [0153] 본 발명의 또 다른 주제는 본 발명에 따른 중수소화 카테콜아민 유도체 및 이들의 생리학적으로 허용가능한 염을 특히 잠재적(predisposed) 환자에서의 정신질환(psychoses)의 예방, 재발 방지 및 예를 들면 음성 증상(negative symptomatology)를 갖는 급성 정신질환의 치료에 사용하는 것에 관한 것이다.
- [0154] 특히 바람직하게는 본 발명에 따른 중수소화 카테콜아민 유도체 및 이들의 생리학적으로 허용가능한 염을 하나 이상의 효소 저해제와 조합하여, 정신질환의 예방 및 급성 정신질환, 바람직하게 음성 증상을 갖는 정신질환에 사용하는 것이다.
- [0155] 특히 바람직하게는 상기 본 발명에 따른 중수소화 카테콜아민 유도체 및 이들의 생리학적으로 허용가능한 염의 용도에서, 상기 효소 저해제가 데카복실라제 저해제 및/또는 카테콜-0-메틸트랜스퍼라제 저해제, 및/또는 모노아민옥시다제 저해제 및/또는 β -하이드록실라제 저해제인 경우이다.
- [0156] 특히 바람직하게는 상기 본 발명에 따른 중수소화 카테콜아민 유도체 및 이들의 생리학적으로 허용가능한 염의 용도에서, 상기 데카복실라제 저해제가 D,L-세린 2-(2,3,4-트리하이드록시벤질)하이드라자이드(벤세라자이드), (-)-L- α -하이드라지노-3,4-디하이드록시- α -메틸하이드로신남산(카비도파), L-세린-2-(2,3,4-트리하이드록시벤질)하이드라자이드, 글리신-2-(2,3,4-트리하이드록시벤질)하이드라자이드 및 L-티로신-2-(2,3,4-트리하이드록시벤질)하이드라자이드 및 이들의 생리학적으로 허용가능한 염들로 이루어진 군에서 선택되는 것이다.
- [0157] 상기 본 발명에 따른 중수소화 카테콜아민 유도체 및 이들의 생리학적으로 허용가능한 염의 용도에서, 상기 카테콜-0-메틸트랜스퍼라제 저해제가 엔타카폰, 카베르골린 및 이들의 생리학적으로 허용가능한 염들로 이루어진 군에서 선택되는 것이 유리하다.
- [0158] 또한, 상기 본 발명에 따른 중수소화 카테콜아민 유도체 및 이들의 생리학적으로 허용가능한 염의 용도에서, 상기 모노아민옥시다제 저해제가 셀레질린, 모클로베마이드 및 트라닐시프로민 및 이들의 생리학적으로 허용가능한 염들로 이루어진 군에서 선택되는 것이 유리하다.
- [0159] 또한 상기 본 발명에 따른 중수소화 카테콜아민 유도체 및 이들의 생리학적으로 허용가능한 염의 용도에서, 상기 β -하이드록실라제 저해제가 칼슘 5-부틸 피콜리네이트, 칼슘 5-펜틸 피콜리네이트 및 이들의 생리학적으로 허용가능한 염들로 이루어진 군에서 선택되는 것이 특히 유리하다.
- [0160] 본 발명은 또한 발명에 따른 중수소화 카테콜아민 유도체 및 이들의 생리학적으로 허용가능한 염을 정신질환의 예방에 사용되는 의약품의 제조에 사용하는 것이다.
- [0161] 본 발명은 또한 본 발명에 따른 중수소화 카테콜아민 유도체 또는 이들의 생리학적으로 허용가능한 염을 포함하며, 약학적으로 허용가능한 보조제 및 첨가제를 함유하는 정신질환의 예방, 및/또는 급성 정신질환 치료용 약학적 조성물에 관한 것이다.
- [0162] 특히 유리하게는 본 발명에 따른 중수소화 카테콜아민 유도체 또는 이들의 생리학적으로 허용가능한 염, 하나 이상의 효소 저해제와 약학적으로 허용가능한 보조제 및 첨가제를 함유하는 정신질환의 예방, 및/또는 급성 정신질환 치료용 약학적 조성물이다.
- [0163] 특히 바람직한 약학적 조성물은 상기 효소 저해제가 데카복실라제 저해제 및/또는 카테콜-0-메틸트랜스퍼라제 저해제, 및/또는 모노아민옥시다제 저해제 및/또는 β -하이드록실라제 저해제인 것이다.
- [0164] 또한 바람직한 약학적 조성물은 상기 데카복실라제 저해제가 D,L-세린 2-(2,3,4-트리하이드록시벤질)하이드라자

이드(벤세라자이드), (-)-L- α -하이드라지노-3,4-디하이드록시- α -메틸하이드로신남산(카비도파), L-세린-2-(2,3,4-트리하이드록시벤질)하이드라자이드, 글리신-2-(2,3,4-트리하이드록시벤질)하이드라자이드 및 L-티로신-2-(2,3,4-트리하이드록시벤질)하이드라자이드 및 이들의 생리학적으로 허용가능한 염들로 이루어진 군에서 선택되는 것이다.

- [0165] 특히 바람직한 약학적 조성물은 상기 카테콜-O-메틸트랜스퍼라제 저해제가 엔타카폰, 카베르골린 및 이들의 생리학적으로 허용가능한 염들로 이루어진 군에서 선택되는 것이다.
- [0166] 특히 바람직하게는 상기 모노아민옥시다제 저해제가 셀레질린, 모클로베마이드 및 트라닐시프로민 및 이들의 생리학적으로 허용가능한 염들로 이루어진 군에서 선택되는 것인 약학적 조성물이다.
- [0167] 특히 바람직하게는 상기 β -하이드록실라제 저해제가 칼슘 5-부틸 피콜리네이트 및 칼슘 5-펜틸 피콜리네이트 및 이들의 생리학적으로 허용가능한 염들로 이루어진 군에서 선택되는 것인 약학적 조성물이다.
- [0168] 본 발명에 따른 화합물은 본 발명이 속하는 기술분야의 공지된 기술에 따라 제조될 수 있다. 예를 들면 DE-A 102 61 807에 기재된 바와 유사한 제조 방법이 사용된다.
- [0169] 본 발명에 따른 중수소화 카테콜아민 유도체의 생리학적으로 허용가능한 염의 제조를 위해서, 염산, 하이드로브롬산, 인산, 황산, 옥살산, 말레산, 푸마르산, 락트산, 타타르산, 말산, 시트르산, 살리실산, 아디피산, 벤조산과 같은 통상의 생리학적으로 허용가능한 무기 및 유기산이 사용될 수 있다. 부가적인 산들도 사용될 수 있으며, 예를 들면 Fortschritte der Arzneimittelforschung, Vol. 10, pp. 224- 225, Birkhauser Publishers, Basel and Stuttgart, 1966, and Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol. 66, pp. 1-5 (1977)에 잘 개시되어 있다.
- [0170] 산부가염은 통상 잘 알려져 있는 방법대로 자유염기 또는 그 용액과 상응하는 산 또는 그 용액을 예를 들면, 메탄올, 에탄올, n-프로판올 또는 이소프로판올과 같은 저급 알콜, 또는 아세톤, 메틸에틸케톤 또는 메틸이소부틸케톤과 같은 저급 케톤, 또는 디에틸에테르, 테트라하이드로퓨란 또는 다이옥산과 같은 에테르와 같은 유기 용매에서 혼합하여 얻을 수 있다. 결정 침전을 양호하게 하기 위해, 전술한 용매 혼합물 또한 사용될 수 있다. 또한 본 발명에 따라 사용되는 화합물의 산부가염의 생리학적으로 허용가능한 수성 용액은 수성산 용액에서 제조될 수 있다.
- [0171] 본 발명에 따른 화합물의 산부가염은 본 기술분야에 잘 알려져 있는 대로 예를 들면 알칼리 또는 이온교환기에 의해 자유 염기로 전환될 수 있다. 부가염은 자유 염기를 무기산 또는 유기산, 특히 치료적으로 사용될 수 있는 염의 형성에 적합한 유기 또는 무기산과 반응시켜 수득할 수 있다. 이러한 염 또는 피크레이트와 같은 다른 새로운 화합물의 염은 자유 염기를 염으로 전환시키고, 이들 염을 분리하고 다시 염에서 염기를 방출시켜 자유 염기의 정제에 사용할 수 있다.
- [0172] 본 발명은 또한 활성 성분으로서 식 I의 화합물 또는 그 산 부가염 및 통상적인 담체 및 희석제를 포함하는 경구, 부갈, 설하, 경비, 직장, 피하, 정맥 또는 근육내, 흡입용 의약품에 관한 것이다.
- [0173] 본 발명의 의약품은 통상의 고체 또는 액체 담체 물질 또는 희석제 및 원하는 타입의 적용에 해당하는 통상 사용되는 약학적 보조제를 사용하여, 공지방법 및 적합한 용량으로 제조된다. 바람직한 제제는 경구 적용에 적당한 투여 형태로 이루어진다. 이러한 투여 형태로는 예를 들면 정제, 빨아먹는 정제, 필름정, 드래그, 캡슐, 필, 분말, 용액제, 에어로졸 또는 현탁액 또는 서방형태를 포함한다.
- [0174] 물론 주사용액과 같은 비경구형 제제도 고려된다. 또한 예를 들면 좌제 등의 제제도 사용될 수 있다. 해당 정제는 예를 들면 활성 물질을 공지 보조제, 예를 들면 텍스트로즈, 설탕, 소비톨, 만니톨, 폴리비닐피롤리돈과 같은 불활성 희석제, 옥수수전분 또는 알긴산과 같은 붕해제, 전분 또는 젤라틴과 같은 결합제, 마그네슘스테아레이트 또는 탈크와 같은 윤활제 및/또는 카복시폴리메틸렌, 카복시메틸셀룰로스, 셀룰로스아세테이트프탈레이트 또는 폴리비닐아세테이트와 같은 서방효과를 나타내는 물질을 혼합함으로써 수득될 수 있다. 정제는 또한 수개의 층으로 이루어질 수 있다.
- [0175] 드래그는 또한 조절 또는 지연방출형의 제제로 제조될 수 있으며, 정제와 유사하게 제조되는 코어를 드래그 코팅에 일반적으로 사용되는 물질, 예를 들면 폴리비닐피롤리돈 또는 셀락, 아라비아검, 탈크, 티타늄 디옥사이드 또는 설탕 등으로 코팅함으로써 제조될 수 있다. 드래그 엔벨로프는 또한 수개의 층으로 구성될 수 있으며, 전술한 정제의 경우에 사용되는 보조제들이 사용될 수 있다.
- [0176] 본 발명에 따른 활성물질을 포함하는 용액 또는 현탁액은 부가적으로 맛을 개선하는 물질, 예를 들면 사카린,

사이클라메이트, 설탕 등 및 바닐라 또는 오렌지 추출물과 같은 향미제를 포함할 수 있다. 이들은 또한 소듐카복시메틸셀룰로스와 같은 현탁 보조제 또는 p-하이드록시벤조에이트와 같은 보존제 등을 포함할 수 있다. 활성 물질을 포함하는 캡슐은 예를 들면 활성 물질을 락토스 또는 소비톨과 같은 불활성 담체와 혼합하고, 이들 혼합물을 젤라틴 캡슐내 봉입하여 제조될 수 있다. 적합한 좌제는 예를 들면 중성 지질 또는 폴리에틸렌 글리콜 또는 이들의 유도체와 같은 기존의 담체와 혼합함으로써 제조될 수 있다.

[0177] 본 발명에 따른 약학적 제제의 제조는 본 기술 분야에 잘 알려져 있으며, 공지된 핸드북 예를 들면 Hager's Handbuch [Handbook] (5th ed.) 2, 622-1045; List et al., Arzneiformenlehre [Instructions for Drug Forms], Stuttgart: Wiss. Verlagsges. 1985; Sucker et al., Pharmazeutische Technologie [Pharmaceutical Technology], Stuttgart: Thieme 1991; Ullmann's Enzyklopadie [Encyclopedia] (5th ed.) A 19, 241-271; Voigt, Pharmazeutische Technologie [Pharmaceutical Technology], Berlin: Ullstein Mosby 1995에 잘 기술되어 있다.

[0178] WO-A 2004/056724에서 알 수 있는 바와 같이, L-2-아미노-2,3,3-삼중수소-3-(3,4-디하이드록시페닐)프로피온산은 선택적으로 중수소화된 L-DOPA 유도체로서, L-DOPA에 비하여 더 양호한 약물속도론적 및 약물동력학적 성질을 나타낸다. L-2-아미노-2,3,3-삼중수소-3-(3,4-디하이드록시페닐)프로피온산을 수컷 윈스타 래트에 투여하면 중수소화 되지 않은 L-DOPA에 비해 선조체(striatum)내 도파민의 양을 훨씬 많이 증가된다.

[0179] 놀랍게도 L-2-아미노-2,3-이중수소-3-(3,4-디하이드록시페닐)프로피온산은 L-2-아미노-2,3,3-삼중수소-3-(3,4-디하이드록시페닐)프로피온산에 비해 분자의 측쇄 베타 위치에서 중수소를 덜 가지고 있음에도 불구하고, L-2-아미노-2,3,3-삼중수소-3-(3,4-디하이드록시페닐)프로피온산 보다 훨씬 많이 선조체(striatum)내 도파민의 양을 증가시켰다(실시예 15 및 표 1).

[0180] 또한 L-2-아미노-2,3,3-삼중수소-3-(3,4-디하이드록시페닐)프로피온산은 L-DOPA에 비해 선조체의 노르에피네프린의 산출을 감소시키는 반면, L-2-아미노-2,3-이중수소-3-(3,4-디하이드록시페닐)프로피온산은 노르에피네프린의 형성을 차단하지 않는다.

[0181] 따라서, L-2-아미노-2,3-이중수소-3-(3,4-디하이드록시페닐)프로피온산은 상기 두 가지 이점을 가지며, 도파민성 기능의 소실을 보상하는데 매우 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있는(Archer and Fredriksson, 2006, Neural Transm., 113(9): 1119-29; Cathala et al . 2002, Neuroscience, 115(4): 1059-65; Tong et al . 2006, Arch Neurol, 63(12): 1724-8) 도파민 및 에피네프린을 더 많이 그리고 충분히 제공한다.

[0182] 매우 가용성인 L-DOPA 메틸에스테르는 L-DOPA의 프로드럭으로서 기능함이 보여졌다. 동물 실험에서 경구로 또는 복강으로 투여된 L-DOPA 메틸에스테르는 몰베이스에서 볼 때 L-DOPA와 동등하였다. 그러나, 심한 온-오프 현상을 보이는 파킨슨 환자에 있어 연속적인 정맥 내 주입에 있어서는 치료학적 동등성이 유지되지 않았다. L-DOPA 메틸에스테르에 대한 적정 주입 속도는 L-DOPA에 요구되는 속도의 2.7배였다 (Stocchi et al . 1992, Movement Disorders, 7: 249-256). 놀랍게도 L-2-아미노-2,3-이중수소-3-(3,4-디하이드록시페닐)프로피온산 메틸에스테르는 연속적인 정맥 주입동안 L-2-아미노-2,3-이중수소-3-(3,4-디하이드록시페닐)프로피온산과 치료학적으로 동등하였다.

[0183] 본 발명은 하기 실시예를 통해 더욱 상세히 설명하나, 하기 실시예는 본 발명을 제한하지 않는다.

실시예

[0184] 실시예 1

[0185] D,L-2-아미노-2-중수소-3-(3,4-디하이드록시페닐)프로피온산

[0186] 2.5 g의 레보도파를 아르곤하에서 60 mL의 CH₃CO₂D에 용해시키고, 환류하에 0.25 mL 벤즈알데하이드와 반응시켰다. 진공하에서 증류하여 아세트산 및 벤즈알데하이드를 제거하고, 2 mL의 메탄올을 첨가하였다. 10 mL 에틸 아세테이트/톨루엔(1:1)으로 산물을 천천히 침전시켰다. 진공하에서 건조한 후 2.2 g의 D, L-2-아미노-2-중수소-3-(3,4-디하이드록시페닐)프로피온산을 분리하였다. 수율: 87.6%

[0187] 실시예 2

[0188] D,L-2-아미노-2-중수소-3-(3,4-디하이드록시페닐) 메틸프로피오네이트

[0189] 2.0 g of D, L-2-아미노-2-중수소-3-(3,4-디하이드록시페닐)프로피온산을 30 mL 메탄올에 녹이고 -10℃로 냉각시킨 후 1 ml의 티오닐클로라이드를 적가하여 반응시켰다. 이후 반응 배치를 40℃로 15시간 동안 가열하였다. 반응 배치내 휘발성 물질들을 진공에서 제거하고, 10 ml의 물과 0.8 g의 소듐하이드로겐카보네이트, 1 g의 소듐설페이트 및 1 mg의 아스코르브산으로된 용액 15 ml을 첨가하였다. 용액의 pH를 희석 소듐하이드록사이드 용액을 가하여 7로 맞추었다. 0.01% 2,6-디-터트-부틸-4-메톡시페놀을 함유하는 산소가 없는 에틸 아세테이트로 추출하여 유기상에 산물을 옮기고, 유기상을 건조하여 용매를 증발시켰다. 잔사에 50 ml의 산소가 없는 디에틸에테르를 가하고 이를 밤새 방치하여 D,L-2-아미노-2-중수소-3-(3,4-디하이드록시페닐)메틸 프로피오네이트를 침전시켰다. 2,6-디-터트-부틸-4-메톡시페놀과 혼합된 산소가 없는 메탄올/디에틸에테르 혼합물에서 재결정하여, 1.8 g의 산물을 분리하였다. 수율: 84.9%

[0190] 실시예 3

[0191] L-2-아미노-2-중수소-3-(3,4-디하이드록시페닐) 프로피온산

[0192] 1.15 g의 D,L-2-아미노-2-중수소-3-(3,4-디하이드록시페닐)메틸프로피오네이트를 30 mL의 0.2-몰 소듐바이카보네이트 용액(pH 8.2)에 녹였다. 200 μL의 알칼라제(alcalase)를 첨가하고, 카보네이트-바이카보네이트 버퍼로 용액의 pH를 고정하였다. 반응 경로를 HPLC로 모니터링하고 프로피오네이트 에스테르의 농도가 반으로 감소되었을 때, 염산을 가하여 반응을 종결시켰다. 용액내 함유되어 있는 중수소화된 아미노산을 아세트니트릴/0.1% 수성 트리플루오로아세트산(15:85)의 용매계를 사용하는 크로마토그래피에 의해 중수소화된 메틸에스테르에서 분리하여, 0.51 g의 L-2-아미노-2-중수소-3-(3,4-디하이드록시페닐)프로피온산을 분리하였다.

[0193] 수율: 95% (L-에난티오머의 비율에 기초)

[0194] 용점: 287-290 °C

[0195] C₉H₁₀NO₄D:

[0196] calc. C 54.54 %; H 5.09 %; N 7.07 %; O 32.29 %; D 1.02 %

[0197] found C 54.45 %; H+D 6.08; N 7.02

[0198] ¹H-NMR (400 MHz, d₆-DMSO) : 6.58 (d, 1H); 6.54 (s, 1H);

[0199] 6.47 (d, 1H); 3.07 (d, 1H); 2.90 (d, 1H)

[0200] 실시예 4

[0201] L-2-아미노-2-중수소-3-(3,4-디하이드록시페닐) 메틸프로피오네이트

[0202] 2.0 g의 L-2-아미노-2-중수소-3-(3,4-디하이드록시페닐) 프로피온산을 30 mL 메탄올에 녹이고, -10℃로 냉각시킨 후 1 ml의 티오닐클로라이드를 적가하여 반응시켰다. 이후 반응 배치를 40℃로 15시간 동안 가열하였다. 반응 배치내 휘발성 물질들을 진공에서 제거하고, 10 ml의 물과 0.8 g의 소듐하이드로겐카보네이트, 1 g의 소듐설페이트 및 1 mg의 아스코르브산으로된 용액 15 ml을 첨가하였다. 용액의 pH를 희석 소듐하이드록사이드 용액을 가하여 7로 맞추었다. 0.01% 2,6-디-터트-부틸-4-메톡시페놀을 함유하는 산소가 없는 에틸 아세테이트로 추출하여 유기상에 산물을 옮기고, 유기상을 건조하여 용매를 증발시켰다. 잔사에 50 ml의 산소가 없는 디에틸에테르를 가하고 이를 밤새 방치하여 L-2-아미노-2-중수소-3-(3,4-디하이드록시페닐)메틸프로피오네이트를 침전시켰다. 2,6-디-터트-부틸-4-메톡시페놀과 혼합된 산소가 없는 메탄올/디에틸에테르 혼합물에서 재결정하여, 1.9

g의 산물을 분리하였다.

- [0203] 수율: 89.6%
- [0204] $C_{10}H_{12}NO_4D$:
- [0205] calc. C 56.60 %; H 5.70 %; N 6.60 %; O 30.16 %; D 0.95 %;
- [0206] found C 56.65 %; H+D 6.63 %; N 6.54 %
- [0207] 1H -NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) : 6.58 (d, 1H); 6.54 (s, 1H);
- [0208] 6.47 (d, 1H); 3.81 (s, 3H); 3.07 (d, 1H); 2.90 (d, 1H)

[0209] 실시예 5

[0210] **L-2-아미노-2-중수소-3-(3,4-디하이드록시페닐)에틸프로피오네이트**

[0211] 2.0 g의 L-2-아미노-2-중수소-3-(3,4-디하이드록시페닐) 프로피온산을 30 mL 에탄올에 녹이고, $-10^{\circ}C$ 로 냉각시킨 후 1 mL의 티오닐클로라이드를 적가하여 반응시켰다. 이후 반응 배치를 $40^{\circ}C$ 로 15시간 동안 가열하였다. 반응 배치내 휘발성 물질들을 진공에서 제거하고, 10 mL의 물과 0.8 g의 소듐하이드로젠카보네이트, 1 g의 소듐설페이트 및 1 mg의 아스코르브산으로 된 용액 15 mL을 첨가하였다. 용액의 pH를 희석 소듐하이드록사이드 용액을 가하여 7로 맞추었다. 0.01% 2,6-디-터트-부틸-4-메톡시페놀을 함유하는 산소가 없는 에틸 아세테이트로 추출하여 유기상에 산물을 옮기고, 유기상을 건조하여 용매를 증발시켰다. 잔사에 50 mL의 산소가 없는 디에틸에테르를 가하고 이를 밤새 방치하여 L-2-아미노-2-중수소-3-(3,4-디하이드록시페닐)에틸프로피오네이트를 침전시켰다. 2,6-디-터트-부틸-4-메톡시페놀과 혼합된 산소가 없는 에탄올/디에틸에테르 혼합물에서 재결정하여, 2 g의 산물을 분리하였다.

- [0212] 수율: 88.5%
- [0213] $C_{11}H_{14}NO_4D$:
- [0214] calc. C 58.40 %; H 6.24 %; N 6.19 %; O 28.29 %; D 0.89 %;
- [0215] found C 58.32 %; H+D 7.03 %; N 6.12 %
- [0216] 1H -NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) : 6.58 (d, 1H); 6.54 (s, 1H);
- [0217] 6.47 (d, 1H); 4.15 (q, 2H); 3.07 (d, 1H); 2.90 (d, 1H);
- [0218] 1.21 (t, 3H)

[0219] 실시예 6

[0220] **L-2-아미노-2,3 (S)-이중수소-3-(3,4-디하이드록시페닐)프로피온산**

[0221] 2.5 g의 N-아세틸-3-메톡시-4-아세톡시신남산을 0.027 g 소듐하이드록사이드를 함유하는 30 mL 메탄올에 녹이고, 오토클레이브내에 두었다. 질소로 산소를 대체한 후 반응기를 중수소 가스로 채웠다. 동시에 2.5 mL 틀루엔내 0.5 g의 몬산토 촉매를 중수소 가스로 처리하면서 제조하였다. 오토클레이브에 촉매를 넣고, $60^{\circ}C$, 4-5 바에서 "중수소화"를 시작하였다. 4시간 후, 과량의 중수소 가스를 제거하고 용매를 증발시켰다. 중수소화된 산물의 소듐염이 분리되었고, 재결정되었다.

- [0222] 수율: 2.4 g (94%)
- [0223] 0.9 g의 소듐염을 2.5 mL의 하이드로브롬산(23%)에 녹이고 약 $105-110^{\circ}C$ 에서 환류가열하였다. 그 후, 반응 혼합물을 $25-30^{\circ}C$ 로 냉각하고 농축 소듐 하이드록사이드 용액을 가하여 pH를 3으로 맞추어 L-2-아미노-2,3(S)-이중

수소-3-(3,4-디하이드록시페닐)프로피온산을 침전시켰다. 침전물을 냉각수로 세척하고, 보호가스하에서 열수로 재결정하였다. 재결정후, 0.51 g의 산물이 분리되었다.

- [0224] 수율: 85.1%
- [0225] 융점: 286-299℃
- [0226] $C_9H_9NO_4D_2$:
- [0227] calc. C 54.27 %; H 4.55 %; N 7.03 %; O 32.13 %; D 2.02 %
- [0228] found C 54.15 %; H+D 6.50 %; N 7.08 %
- [0229] 1H -NMR (400 MHz, d6-DMSO) : 6.59 (d, 1H); 6.54 (s, 1H);
- [0230] 6.48 (d, 1H); 2.74 (m, 1H)

[0231] 실시예 7

[0232] **L-2-아미노-2,3(S)-이중수소-3-(3,4-디하이드록시페닐)메틸프로피오네이트**

[0233] 본 화합물은 모노-중수소 화합물에 대해 전술한 바와 같은 방법으로 제조되었다(실시예 4 참조).

- [0234] 수율: 91%
- [0235] $C_{10}H_{11}D_2NO_4$:
- [0236] calc. C 56.33 %; H 5.20 %; N 6.57 %; O 30.01 %; D 1.89 %;
- [0237] found C 56.22 %; H+D 7.01; N 6.45
- [0238] 1H -NMR. (400 MHz, d6-DMSO): 6.59 (d, 1H); 6.54 (S, 1H);
- [0239] 6.48 (d, 1H); 2.72 (m, 1H); 3.81 (s, 3H).

[0240] 실시예 8

[0241] **L-2-아미노-2,3(S)-이중수소-3-(3,4-디하이드록시페닐) 에틸프로피오네이트**

[0242] 본 화합물은 모노-중수소 화합물에 대해 전술한 바와 같은 방법으로 제조되었다(실시예 5 참조).

- [0243] 수율: 93%,
- [0244] $C_{11}H_{13}D_2NO_4$:
- [0245] calc. C 58.14 %; H 5.77 %; N 6.16 %; O 28.16 %; D 1.77 %;
- [0246] found C 58.10 %; H+D 7.48 %; N 6.10 %;
- [0247] 1H -NMR (400 MHz, d6-DMSO) : 6.59 (d, 1H); 6.54 (s, 1H);
- [0248] 6.48 (d, 1H); 2.72 (m, 1H); 4.17 (q, 2H); 1.22 (t, 3H).

[0249] 실시예 9

[0250] **L-2-아미노-2-중수소-3-(2,3,6-삼중수소-4,5-디하이드록시페닐)프로피온산**

- [0251] 0.2 g의 L-2-아미노-2-중수소-3-(3,4-디하이드록시페닐)프로피온산을 오토클레이브에 위치시키고, 10 mL의 D₂O 을 첨가하였다. 오토클레이브를 비우고 190℃로 24시간 동안 가열하였다. 용매를 제거하고 아세트산에틸에스테 르를 첨가하였다. 용매를 증발시키고, 잔여물을 냉 아세톤으로 세척하여, 0.17 g의 산물이 분리되었다.
- [0252] 수율: 84%
- [0253] C₉H₇NO₄D₄:
- [0254] calc. C 53.72 %; H 3.51 %; N 6.96%; O 31.81 %; D 4.00 %;
- [0255] found C 53.65 %; H+D 7.45 %/ N 6.90 %;
- [0256] ¹H-NMR (400 MHz, d6-DMSO) : 3.06 (d, 1H); 2.88 (d, 1H)
- [0257] 실시예 10
- [0258] **L-2-아미노-2-중수소-3-(2,3,6-삼중수소-4,5-디하이드록시페닐)메틸프로피오네이트**
- [0259] 본 화합물은 모노-중수소 화합물에 대해 전술한 바와 같은 방법으로 제조되었다(실시예 4 참조).
- [0260] 수율: 89%
- [0261] C₁₀H₉NO₄D₄:
- [0262] calc. C 55.80 %; H 4.21 %; N 6.51 %; O 29.73 %; D 3.74 %;
- [0263] found C 55.71 %; H+D 7.89 %; N 6.53 %;
- [0264] ¹H-NMR (400 MHz, d6-DMSO) : 3.81 (s, 3H); 3.08 (d, 1H); 2.88 (d, 1H)
- [0265] 실시예 11
- [0266] **L-2-아미노-2-중수소-3-(2,3,6-삼중수소-4,5-디하이드록시페닐)에틸프로피오네이트**
- [0267] 본 화합물은 모노-중수소 화합물에 대해 전술한 바와 같은 방법으로 제조되었다(실시예 5 참조).
- [0268] 수율: 92%
- [0269] C₁₁H₁₁NO₄D₄:
- [0270] calc. C 57.63 %; H 4.84 %; N 6.11 %; O 27.91 %; D 3.51 %;
- [0271] found C 57.57 %; H+D 8.31 %; N 6.15 %;
- [0272] ¹H-NMR (400 MHz, d6-DMSO) : 4.17 (q, 2H); 3.06 (d, 1H);
- [0273] 2.88 (d, 1H); 1.21 (t, 3H)
- [0274] 실시예 12
- [0275] **L-2-아미노-2,3-이중수소-3-(2,3,6-삼중수소-4,5-디하이드록시페닐)프로피온산**
- [0276] 0.2 g의 L-2-아미노-2-중수소-3-(3,4-디하이드록시페닐) 프로피온산을 오토클레이브에 위치시키고, 10 mL의 D₂O 을 첨가하였다. 오토클레이브를 비우고 190℃로 24시간 동안 가열하였다. 용매를 제거하고 아세트산에틸에스테

르를 첨가하였다. 용매를 증발시키고, 잔여물을 냉 아세톤으로 세척하여, 0.16 g의 산물이 분리되었다.

[0277]

수율: 79.2%

[0278]

$C_9H_6NO_4D_5$:

[0279]

calc. C 53.46 %; H 2.99 %; N 6.93 %; O 31.65 %; D 4.98 %;

[0280]

found C 53.49 %; H+D 7.92 %; N 6.88 %;

[0281]

1H -NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) : 2.76 (m, 1H)

[0282]

실시예 13

[0283]

L-2-아미노-2,3-이중수소-3-(2,3,6-삼중수소-4,5-디하이드록시페닐)메틸프로피오네이트

[0284]

본 화합물은 모노-중수소 화합물에 대해 전술한 바와 같은 방법으로 제조되었다(실시예 4 참조).

[0285]

수율: 90%

[0286]

$C_{10}H_8D_5NO_4$:

[0287]

calc. C 55.54 %; H 3.73 %; N 6.48 %; O 29.59 %; D 4.66 %;

[0288]

found C 55.50 %; H+D 8.31; N 6.45 %

[0289]

1H -NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) : 3.80 (s, 3H); 2.74 (m, 1H)

[0290]

실시예 14

[0291]

L-2-아미노-2,3-이중수소-3-(2,3,6-삼중수소-4,5-디하이드록시페닐)에틸프로피오네이트

[0292]

본 화합물은 모노-중수소 화합물에 대해 전술한 바와 같은 방법으로 제조되었다(실시예 5 참조).

[0293]

수율: 93%

[0294]

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

[0295]

calc. C 57.38 %; H 4.38 %; N 6.08 %; O 27.79 %; D 4.37 %;

[0296]

found C 57.34 %; H+D 8.71 %; N 6.04 %;

[0297]

1H -NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) : 4.15 (q, 2H); 2.75 (m, 1H); 1.21 (t, 3H)

[0298]

실시예 15

[0299]

마이크로투석에 의해 측정된 선조체 도파민 산출(Striatal dopamine output measured by microdialysis)

[0300]

수컷 윈스타 래트에 복강으로 50 mg/kg L-2-아미노-3-(3,4-디하이드록시페닐)프로피온산(L-DOPA), L-2-아미노-2,3,3-삼중수소-3-(3,4-디하이드록시페닐)프로피온산(WO-A 2004/056724, 실시예 6) 및 L-2-아미노-2,3-이중수소-3-(3,4-디하이드록시페닐)프로피온산(실시예 6)을 각각 투여하고, 선조체의 도파민 산출을 측정하였다. 수컷 윈스타 래트(BK Universal, Sollentuna, Sweden)는 실험시 중량이 약 300 g이었으며, 펜타닐 시트레이트(0.39 mg/kg) 및 플루아니손 (12.5 mg/kg, Hypnorm®, Janssen-Cilag) 및 미다졸람(6.25 mg/kg, Dormicum®, Roche)을 증류수에 희석시켜 얻은 각테일(1:1:2; 5 ml/kg i.p.)로 마취시키고, 스테레오타크 프레임(stereotaxic

frame)에 마운팅하였다. 투석 프로브를 배측면 선조체에 이식하였다(Paxinos 및 Watson의 아틀라스 (1998)에 의해 정수리점 및 경막표면에 대해 AP: +0.6: ML + 3.0: DV -6.2). 투석은 활성 표면 길이 3.5 mm의 반투과성 막 (Filtral AN69, Hospal Industrie, France)을 통해 수행되었다. 투석 실험은 자유롭게 움직이는 래트에 대해 수술 약 48시간 후에 수행되었다. 테스트 약물 투여 30분 전에 10 mg/kg 카비도파(복강주사)를 투여하였다. 마이크로주입 펌프(Harvard Apparatus, Holliston, MA)를 사용하여 2.5ml/분의 속도로 생리학적인 관류 용액 (Apoteksbolaget, Sweden)을 이식 프로브에 관류하였다. 투석액을 15분 간격으로 수거하고 고성능액체크로마토그래피(HPLC)시스템에 자동 주입하였다. 투석액내 도파민을 전기화학적 검출(ESA, Chelmsford, MA)에 의해 온라인 정량하였다. 마이크로투석 프로브의 위치는 중성 레드로 염색한 포르말린-고정 조직 슬라이스에서 검증하였다. 베이스라인 보정된 농도(fmol/분)를 시간에 따라 플롯하였다.

[0301] AUC_{0-t} (곡선하 면적)값을 비교한 결과, 표 1에 나타난 바와 같이 50 mg/kg L-2-아미노-2,3,3-삼중수소-3-(3,4-디하이드록시페닐)프로피온산을 투여한 경우 선조체내 도파민 증가량은 L-2-아미노-3-(3,4-디하이드록시페닐)프로피온산(L-DOPA)에 비하여 약 2배 더 높았다. 본 발명의 L-2-아미노-2,3-이중수소-3-(3,4-디하이드록시페닐)프로피온산(실시예 6)을 50 mg/kg 투여한 경우, L-DOPA를 투여한 경우에 비해 세배 이상 더 높았다.

[0302] [표 1] 베이스라인 보정된 선조체내 도파민 산출

화합물	AUC_{0-t} [fmol/분*분]
L-2-아미노-3-(3,4-디하이드록시페닐)프로피온산	228
L-2-아미노-2,3,3-삼중수소-3-(3,4-디하이드록시페닐)프로피온산	533
L-2-아미노-2,3-이중수소-3-(3,4-디하이드록시페닐)프로피온산(실시예 6)	685