



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0013023
(43) 공개일자 2023년01월26일

- | | |
|---|--|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 487/04 (2006.01) A61K 31/198 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01) A61K 45/06 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01) C07B 59/00 (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
C07D 487/04 (2022.08)
A61K 31/198 (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2022-7037235
(22) 출원일자(국제) 2021년03월25일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2022년10월25일
(86) 국제출원번호 PCT/US2021/024226
(87) 국제공개번호 WO 2021/195425
국제공개일자 2021년09월30일</p> <p>(30) 우선권주장
63/000,347 2020년03월26일 미국(US)
63/063,846 2020년08월10일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인
시노피아 바이오사이언시즈, 인크.
미국 92121 캘리포니아 샌디에고 메리필드 로우 3210</p> <p>(72) 발명자
보드바 아라시
미국 92121 캘리포니아 샌디에고 메리필드 로우 3210
마사무네 히로코
미국 92121 캘리포니아 샌디에고 메리필드 로우 3210
웨이드 워렌 에스
미국 92121 캘리포니아 샌디에고 메리필드 로우 3210</p> <p>(74) 대리인
김진희, 김태홍</p> |
|---|--|

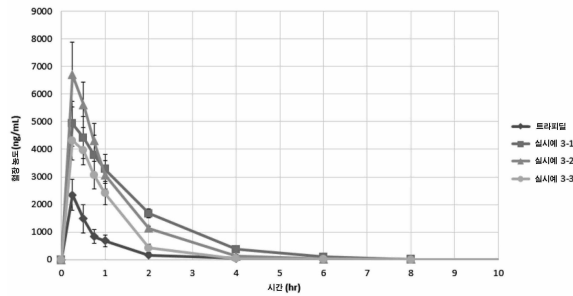
전체 청구항 수 : 총 43 항

(54) 발명의 명칭 동위원소로 표지된 트라피딜 유도체

(57) 요약

파킨슨병 및 파킨슨병과 관련된 운동 장애의 치료에 유용한, 동위원소로 표지된 트라피딜 유도체가 제공된다. 동위원소로 표지된 트라피딜 유도체는 중수소화된 트라피딜 유도체를 포함한다. 또한, 동위원소로 표지된 트라피딜 유도체와 파킨슨병 및 파킨슨병과 관련된 운동 장애 치료를 위한 추가 치료제의 조합 요법이 제공된다.

대표도



(52) CPC특허분류

A61K 31/519 (2013.01)

A61K 45/06 (2013.01)

A61P 25/16 (2018.01)

C07B 59/002 (2013.01)

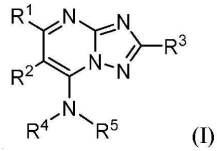
A61K 2300/00 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 공결정 또는 용매화물:



상기 식에서,

R¹은 -CH₃, -CD₃, -CHD₂, 또는 -CH₂D이고;

R²는 수소 또는 -D이고;

R³은 수소 또는 -D이고;

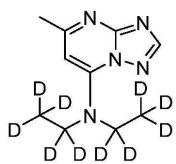
R⁴는 수소, -CH₂CH₃; -CD₂CD₃; -CD₂CH₃; -CH₂CD₃; -CDHCH₃; -CH₂CDH₂; -CH₂CD₂H; -CD₂CDH₂; -CD₂CD₂H; -CDHCD₃; -CDHCDH₂; 또는 -CDHCD₂H이고;

R⁵는 수소, -CH₂CH₃; -CD₂CD₃; -CD₂CH₃; -CH₂CD₃; -CDHCH₃; -CH₂CDH₂; -CH₂CD₂H; -CD₂CDH₂; -CD₂CD₂H; -CDHCD₃; -CDHCDH₂; 또는 -CDHCD₂H이고;

R¹, R², R³, R⁴, 또는 R⁵ 중 적어도 하나는 적어도 하나의 중수소 원자를 포함한다.

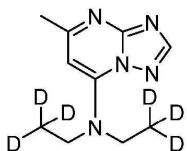
청구항 2

하기 화학식의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 공결정 또는 용매화물:



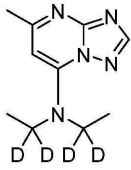
청구항 3

하기 화학식의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 공결정 또는 용매화물:



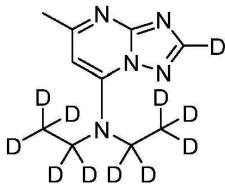
청구항 4

하기 화학식의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 공결정 또는 용매화물:



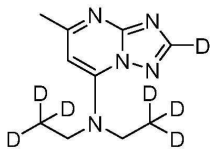
청구항 5

하기 화학식의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 공결정 또는 용매화물:



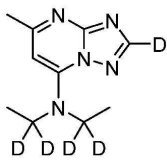
청구항 6

하기 화학식의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 공결정 또는 용매화물:



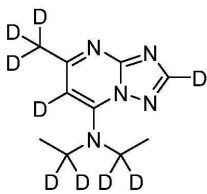
청구항 7

하기 화학식의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 공결정 또는 용매화물:



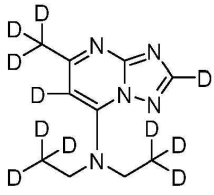
청구항 8

하기 화학식의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 공결정 또는 용매화물:



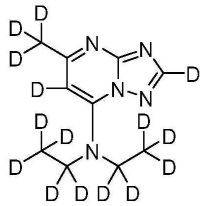
청구항 9

하기 화학식의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 공결정 또는 용매화물:



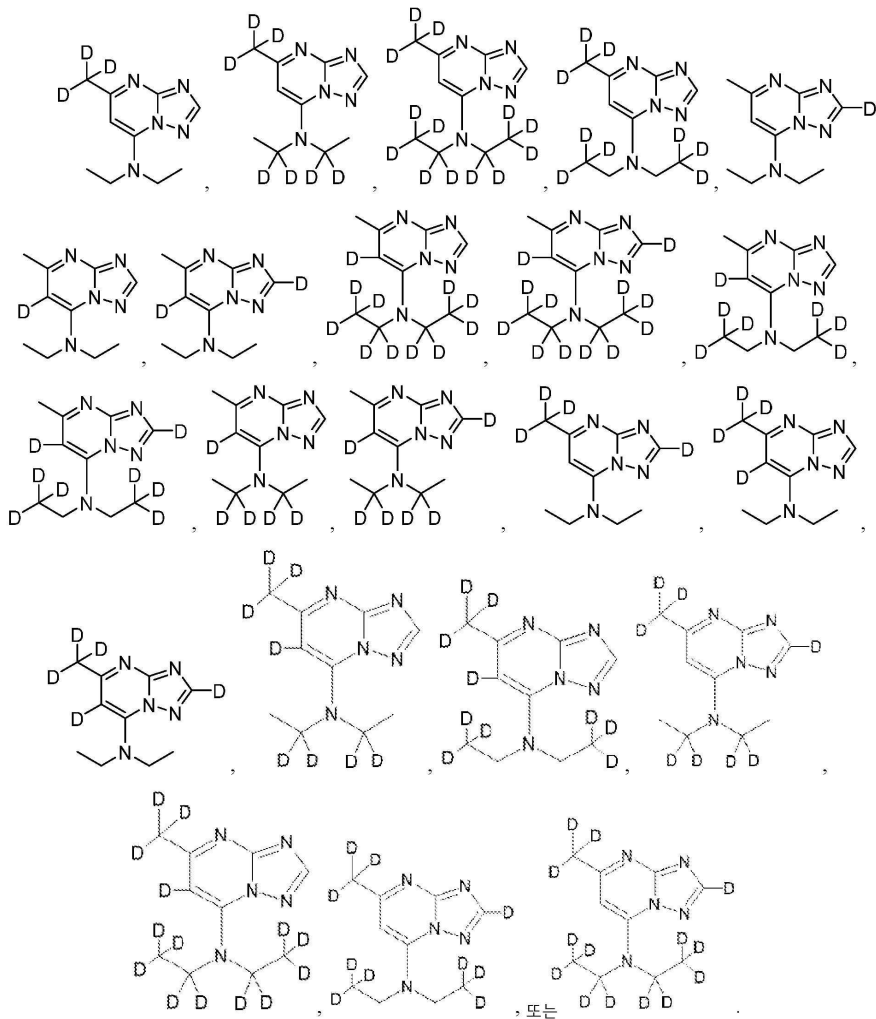
청구항 10

하기 화학식의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 공결정 또는 용매화물:



청구항 11

하기 화학식의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 공결정 또는 용매화물:



청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, D로 나타난 위치는 적어도 98%의 중수소 농축도를 갖는 것인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 공결정 또는 용매화물.

청구항 13

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, D로 나타난 위치는 적어도 90%의 중수소 농축도를 갖는 것인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 공결정 또는 용매화물.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 공결정 또는 용매화물, 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약학 조성물.

청구항 15

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항의 화합물 또는 제14항의 약학 조성물을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 파킨슨병 또는 파킨슨병과 관련된 운동 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에서 파킨슨병 또는 파킨슨병과 관련된 운동 장애를 치료하는 방법.

청구항 16

(a) 제1항 내지 제13항 중 어느 한 항의 화합물 또는 제14항의 약학 조성물과 (b) 추가 치료제의 치료적으로 유효한 조합을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 파킨슨병 또는 파킨슨병과 관련된 운동 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에서 파킨슨병 또는 파킨슨병과 관련된 운동 장애를 치료하는 방법.

청구항 17

제16항에 있어서, 추가 치료제는 도파민 전구체인 방법.

청구항 18

제17항에 있어서, 도파민 전구체는 레보도파인 방법.

청구항 19

제16항에 있어서, 추가 치료제는 프라미펙솔, 로피니롤, 로티고틴, 페르골리드, 브로모크립틴, 피리베달, 리수리드, 또는 아포모르핀, 또는 이들의 조합을 포함하는 도파민 작용제인 방법.

청구항 20

제16항에 있어서, 추가 치료제는 엔타카폰, 톨카폰, 또는 오피카폰을 포함하는 카테콜 O-메틸 트랜스퍼라아제 (COMT) 억제제인 방법.

청구항 21

제16항에 있어서, 추가 치료제는 셀레길린 또는 라사길린을 포함하는 모노아민 옥시다아제 B(MAOB) 억제제인 방법.

청구항 22

제16항에 있어서, 추가 치료제는 카르비도파 또는 벤세라지드를 포함하는 도파 데카르복라아제 억제제인 방법.

청구항 23

제15항 또는 제16항에 있어서, 운동 장애는 운동이상증인 방법.

청구항 24

제23항에 있어서, 운동이상증은 레보도파 유발 운동이상증(LID), 이상성 운동이상증, 또는 피크-용량 운동이상

증인 방법.

청구항 25

제15항 또는 제16항에 있어서, 운동 장애는 근긴장 이상증인 방법.

청구항 26

제25항에 있어서, 근긴장 이상증은 전신성 근긴장 이상증, 국소성 근긴장 이상증, 분절성 근긴장 이상증, 또는 급성 근긴장 이상증인 방법.

청구항 27

제15항 또는 제16항에 있어서, 운동 장애는 정좌불능증인 방법.

청구항 28

제27항에 있어서, 정좌불능증은 급성 정좌불능증, 만성 정좌불능증, 가성 정좌불능증(pseudoakathisia), 또는 급단 정좌불능증(withdrawal akathisia)인 방법.

청구항 29

제15항 또는 제16항에 있어서, 대상체는 파킨슨병으로 진단되는 것인 방법.

청구항 30

파킨슨병 또는 파킨슨병과 관련된 운동 장애의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 파킨슨병 또는 파킨슨병과 관련된 운동 장애의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 약학 조합으로서,

(a) 제1항 내지 제13항 중 어느 한 항의 화합물 또는 제14항의 약학 조성물; 및

(b) 파킨슨병 치료를 위한 추가 치료제

의 치료적 조합을 포함하는 약학 조합.

청구항 31

제30항에 있어서, 추가 치료제는 도파민 전구체인 약학 조합.

청구항 32

제31항에 있어서, 도파민 전구체는 레보도파인 약학 조합.

청구항 33

제30항에 있어서, 추가 치료제는 프라미펙솔, 로피니롤, 로티고틴, 페르골리드, 브로모크립틴, 피리베달, 리수리드, 또는 아포모르핀을 포함하는 도파민 작용제인 약학 조합.

청구항 34

제30항에 있어서, 추가 치료제는 엔타카폰, 톨카폰, 또는 오피카폰을 포함하는 카테콜 O-메틸 트랜스퍼라아제 (COMT) 억제제인 약학 조합.

청구항 35

제30항에 있어서, 추가 치료제는 셀레길린 또는 라사길린을 포함하는 모노아민 옥시다아제 B(MAOB) 억제제인 약학 조합.

청구항 36

제30항에 있어서, 추가 치료제는 카르비도파 또는 벤세라지드를 포함하는 도파 데카르복라아제 억제제인 약학 조합.

청구항 37

제30항에 있어서, 운동 장애는 운동이상증인 약학 조합.

청구항 38

제37항에 있어서, 운동이상증은 레보도파 유발 운동이상증(LID), 이상성 운동이상증, 또는 피크-용량 운동이상증인 약학 조합.

청구항 39

제30항에 있어서, 운동 장애는 근긴장 이상증인 약학 조합.

청구항 40

제39항에 있어서, 근긴장 이상증은 전신성 근긴장 이상증, 국소성 근긴장 이상증, 분절성 근긴장 이상증, 또는 급성 근긴장 이상증인 약학 조합.

청구항 41

제30항에 있어서, 운동 장애는 정좌불능증인 약학 조합.

청구항 42

제41항에 있어서, 정좌불능증은 급성 정좌불능증, 만성 정좌불능증, 가성 정좌불능증, 또는 금단 정좌불능증인 약학 조합.

청구항 43

제30항에 있어서, 대상체는 파킨슨병으로 진단된 것인 약학 조합.

발명의 설명

기술 분야

[0001]

상호 참조

[0002]

본 출원은 2020년 3월 26일에 출원된 미국 가출원 일련 번호 63/000,347 및 2020년 8월 10일에 출원된 미국 가출원 일련 번호 63/063,846를 우선권으로 주장하며, 이들은 그 전체가 본원에 참조로 포함된다.

[0003]

연방 지원 연구에 관한 진술

[0004]

본 발명은 국립 보건원에서 수여한 R44GM121117 하에 정부의 지원으로 이루어졌다. 정부는 본 발명에 대한 특정 권리를 가지고 있다.

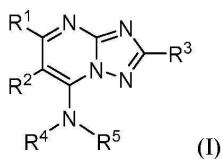
발명의 내용

[0005]

요약

[0006]

특정 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 공결정 또는 용매화물이 본원에 제공된다:



[0007]

상기 식에서,

[0009]

R¹은 -CH₃, -CD₃, -CHD₂, 또는 -CH₂D이고;

[0010] R²는 수소 또는 -D이고;

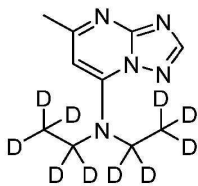
[0011] R³은 수소 또는 -D이고;

[0012] R⁴는 수소, -CH₂CH₃; -CD₂CD₃; -CD₂CH₃; -CH₂CD₃; -CDHCH₃; -CH₂CDH₂; -CH₂CD₂H; -CD₂CDH₂; -CD₂CD₂H; -CDHCD₃; -CDHCDH₂; 또는 -CDHCD₂H이고;

[0013] R⁵는 수소, -CH₂CH₃; -CD₂CD₃; -CD₂CH₃; -CH₂CD₃; -CDHCH₃; -CH₂CDH₂; -CH₂CD₂H; -CD₂CDH₂; -CD₂CD₂H; -CDHCD₃; -CDHCDH₂; 또는 -CDHCD₂H이고;

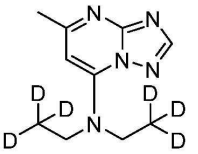
[0014] R¹, R², R³, R⁴, 또는 R⁵ 중 적어도 하나는 적어도 하나의 중수소 원자를 포함한다.

[0015] 특정 실시양태에서, 하기 화학식의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 공결정 또는 용매화물이 본원에 제공된다:



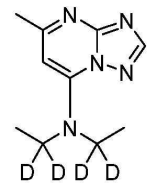
[0016]

[0017] 특정 실시양태에서, 하기 화학식의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 공결정 또는 용매화물이 본원에 제공된다:



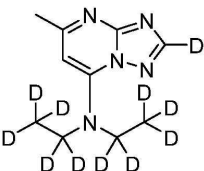
[0018]

[0019] 특정 실시양태에서, 하기 화학식의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 공결정 또는 용매화물이 본원에 제공된다:



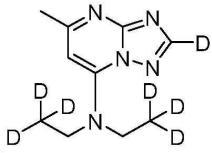
[0020]

[0021] 특정 실시양태에서, 하기 화학식의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 공결정 또는 용매화물이 본원에 제공된다:



[0022]

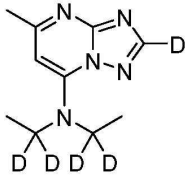
[0023] 특정 실시양태에서, 하기 화학식의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 공결정 또는 용매화물이 본원에 제공된다:



[0024]

[0025]

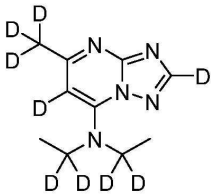
특정 실시양태에서, 하기 화학식의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 공결정 또는 용매화물이 본원에 제공된다:



[0026]

[0027]

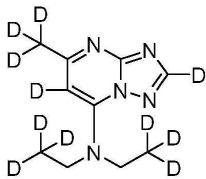
특정 실시양태에서, 하기 화학식의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 공결정 또는 용매화물이 본원에 제공된다:



[0028]

[0029]

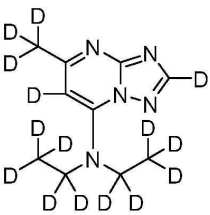
특정 실시양태에서, 하기 화학식의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 공결정 또는 용매화물이 본원에 제공된다:



[0030]

[0031]

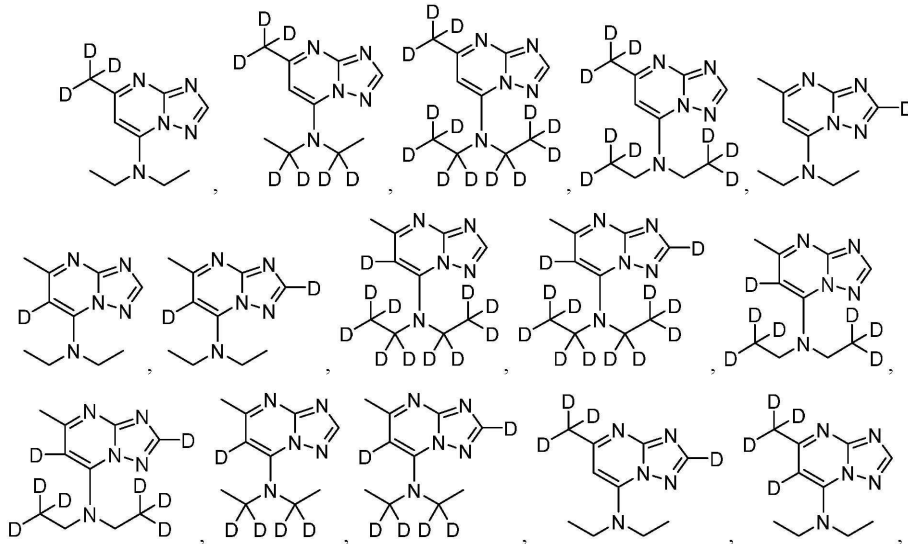
특정 실시양태에서, 하기 화학식의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 공결정 또는 용매화물이 본원에 제공된다:



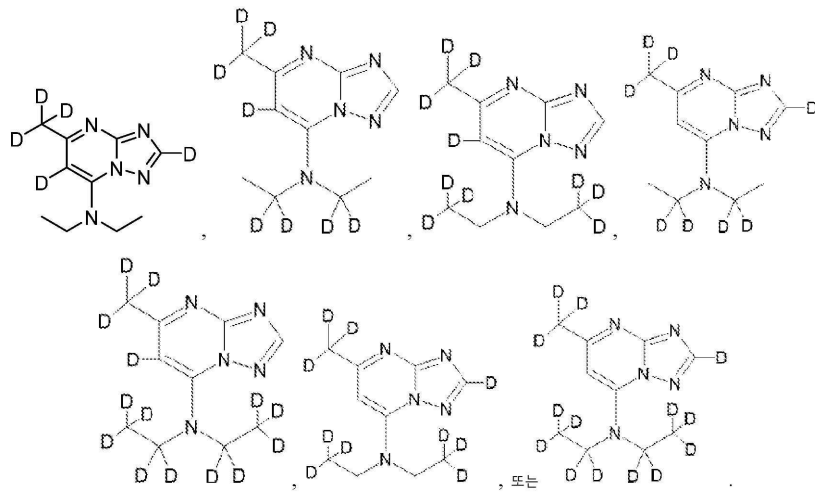
[0032]

[0033]

특정 실시양태에서, 하기 화학식의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 공결정 또는 용매화물이 본원에 제공된다:



[0034]



[0035]

[0036] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 중 어느 하나, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 공결정 또는 용매 화물에서, D로 나타낸 위치는 적어도 98%의 중수소 농축도를 갖는다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 중 어느 하나, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 공결정 또는 용매화물에서, D로 나타낸 위치는 적어도 90%의 중수소 농축도를 갖는다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 중 어느 하나, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 공결정 또는 용매화물에서, D로 나타낸 위치는 적어도 50%의 중수소 농축도를 갖는다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 중 어느 하나, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 공결정 또는 용매화물에서, D로 나타낸 위치는 적어도 10%의 중수소 농축도를 갖는다.

[0037] 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 중 어느 하나, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 공결정 또는 용매 화물, 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약학 조성물이 본원에 제공된다.

[0038] 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 중 어느 하나 또는 본원에 개시된 약학 조성물을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 파킨슨병 또는 파킨슨병과 관련된 운동 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에서 파킨슨병 또는 파킨슨병과 관련된 운동 장애를 치료하는 방법이 본원에 제공된다.

[0039] 특정 실시양태에서, (a) 본원에 개시된 화합물 중 어느 하나 또는 본원에 개시된 약학 조성물과 (b) 추가 치료제의 치료적으로 유효한 조합을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 파킨슨병 또는 파킨슨병과 관련된 운동 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에서 파킨슨병 또는 파킨슨병과 관련된 운동 장애를 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 추가 치료제는 도파민 전구체이다. 일부 실시양태에서, 도파민 전구체는 레보도파이다. 일부 실시양태에서, 추가 치료제는 도파민 작용제이다. 일부 실시양태에서, 도파민 작용제는 프라미펙솔, 로피니롤, 로티고틴, 페르골리드, 브로모크립틴, 피리베딜, 리수리드, 또는 아포모르핀, 또는 이들의 조합이다. 일부 실시양태에서, 추가 치료제는 프라미펙솔, 로피니롤, 로티고틴, 페르골리드, 브로모크립틴, 피리베딜, 리수리드, 또는 아포모르핀, 또는 이들의 조합을 포함하는 도파민 작용제이다. 일부 실시양태에서, 추가 치료제는

카테콜 0-메틸 트랜스퍼라아제(COMT) 억제제이다. 일부 실시양태에서, COMT 억제제는 엔타카폰 또는 톨카폰이다. 일부 실시양태에서, COMT 억제제는 엔타카폰, 톨카폰, 또는 오피카폰이다. 일부 실시양태에서, 추가 치료제는 엔타카폰, 톨카폰, 또는 오피카폰을 포함하는 카테콜 0-메틸 트랜스퍼라아제(COMT) 억제제이다. 일부 실시양태에서, 추가 치료제는 모노아민 옥시다아제 B(MAOB) 억제제이다. 일부 실시양태에서, MAOB 억제제는 셀레길린 또는 라사길린이다. 일부 실시양태에서, 추가 치료제는 셀레길린 또는 라사길린을 포함하는 모노아민 옥시다아제 B(MAOB) 억제제이다. 일부 실시양태에서, 추가 치료제는 도파 데카르복라아제 억제제이다. 일부 실시양태에서, 도파 데카르복라아제 억제제는 카르비도파 또는 벤세라지드이다. 일부 실시양태에서, 추가 치료제는 카르비도파 또는 벤세라지드를 포함하는 도파 데카르복라아제 억제제이다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 임의의 방법에서, 치료될 운동 장애는 운동이상증이다. 일부 실시양태에서, 운동이상증은 레보도파 유발 운동이상증(LID), 이상성 운동이상증, 또는 피크-용량 운동이상증이다.

[0040] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 임의의 방법에서, 치료될 운동 장애는 근긴장 이상증이다. 일부 실시양태에서, 근긴장 이상증은 전신성 근긴장 이상증, 국소성 근긴장 이상증, 분절성 근긴장 이상증, 또는 급성 근긴장 이상증이다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 임의의 방법에서, 치료될 운동 장애는 정좌불능증이다. 일부 실시양태에서, 정좌불능증은 급성 정좌불능증, 만성 정좌불능증, 가성 정좌불능증(pseudoakathisia), 또는 금단 정좌불능증(withdrawal akathisia)이다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 임의의 방법에서, 치료될 대상체는 파킨슨병으로 진단된다.

[0041] 특정 실시양태에서, 파킨슨병 또는 파킨슨병과 관련된 운동 장애의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 파킨슨병 또는 파킨슨병과 관련된 운동 장애의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 약학 조합으로서, (a) 본원에 개시된 임의의 화합물 중 어느 하나 또는 본원에 개시된 약학 조성물 중 어느 하나와; (b) 파킨슨병 치료를 위한 추가 치료제의 치료적 조합을 포함하는 약학 조합이 본원에 제공한다. 일부 실시양태에서, 추가 치료제는 도파민 전구체이다. 일부 실시양태에서, 도파민 전구체는 레보도파이다. 일부 실시양태에서, 추가 치료제는 도파민 작용제이다. 일부 실시양태에서, 도파민 작용제는 프라미펙솔, 로피니롤, 로티고틴, 페르골리드, 브로모크립틴, 피리베딜, 리수리드, 또는 아포모르핀이다. 일부 실시양태에서, 추가 치료제는 프라미펙솔, 로피니롤, 로티고틴, 페르골리드, 브로모크립틴, 피리베딜, 리수리드, 또는 아포모르핀을 포함하는 도파민 작용제이다. 일부 실시양태에서, 추가 치료제는 카테콜 0-메틸 트랜스퍼라아제(COMT) 억제제이다. 일부 실시양태에서, COMT 억제제는 엔타카폰 또는 톨카폰이다. 일부 실시양태에서, COMT 억제제는 엔타카폰, 톨카폰, 또는 오피카폰이다. 일부 실시양태에서, 추가 치료제는 엔타카폰, 톨카폰, 또는 오피카폰을 포함하는 카테콜 0-메틸 트랜스퍼라아제(COMT) 억제제이다. 일부 실시양태에서, 추가 치료제는 모노아민 옥시다아제 B(MAOB) 억제제이다. 일부 실시양태에서, MAOB 억제제는 셀레길린 또는 라사길린이다. 일부 실시양태에서, 추가 치료제는 셀레길린 또는 라사길린을 포함하는 모노아민 옥시다아제 B(MAOB) 억제제이다. 일부 실시양태에서, 추가 치료제는 도파 데카르복라아제 억제제이다. 일부 실시양태에서, 도파 데카르복라아제 억제제는 카르비도파 또는 벤세라지드이다. 일부 실시양태에서, 추가 치료제는 카르비도파 또는 벤세라지드를 포함하는 도파 데카르복라아제 억제제이다. 일부 실시양태에서, 운동 장애는 운동이상증이다. 일부 실시양태에서, 운동이상증은 레보도파 유발 운동이상증(LID), 이상성 운동이상증, 또는 피크-용량 운동이상증이다. 일부 실시양태에서, 운동 장애는 근긴장 이상증이다. 일부 실시양태에서, 근긴장 이상증은 전신성 근긴장 이상증, 국소성 근긴장 이상증, 분절성 근긴장 이상증, 또는 급성 근긴장 이상증이다. 일부 실시양태에서, 운동 장애는 정좌불능증이다. 일부 실시양태에서, 정좌불능증은 급성 정좌불능증, 만성 정좌불능증, 가성 정좌불능증, 또는 금단 정좌불능증이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 파킨슨병으로 진단된다.

도면의 간단한 설명

[0042] 도 1은 트라피딜(다이아몬드), 실시예 3-1(정사각형), 3-2(삼각형) 및 3-3(원형)의 경구 투여 후 수컷 스프라우 돌리(Sprague Dawley) 래트의 혈장 농도(ng/mL, 선형 스케일) 시간 프로파일을 나타낸다.

도 2는 도 1과 동일한 결과를 로그 스케일(logarithmic scale)로 나타낸다.

도 3은 트라피딜(다이아몬드), 실시예 3-1(정사각형), 3-2(삼각형) 및 3-3(원형)의 정맥내 투여 후 수컷 스프라우 돌리 래트의 혈장 농도(ng/mL, 선형 스케일) 시간 프로파일을 나타낸다.

도 4는 도 3과 동일한 결과를 로그 스케일로 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0043] 특정 실시양태에서, 파킨슨병 및 파킨슨병과 관련된 운동 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에서 파킨슨병 및 파킨슨병과 관련된 운동 장애를 치료하기 위한 트라피딜 유도체가 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 트라피딜 유도체는 동위원소로 표지된다. 일부 실시양태에서, 트라피딜-유도체는 중수소화된다. 일부 실시양태에서, 운동 장애는 파킨슨병을 치료하는 데 사용되는 치료제에 대한 약물 이상반응(adverse drug reaction)이다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 트라피딜 유도체는 단독으로, 또는 추가 치료제와 조합하여 필요한 대상체에게 투여된다. 일부 실시양태에서, 추가 치료제는 도파민 전구체, 도파민 작용제, 카테콜 O-메틸 트랜스퍼라아제(COMT) 억제제, 모노아민 옥시다아제 B(MAOB) 억제제, 또는 도파 데카르복라아제 억제제이다.
- [0044] 파킨슨병은 두 번째로 가장 흔한 신경퇴행성 장애이다. 파킨슨병은 심한 운동 장애, 인지 장애, 및 감정 장애와 관련이 있다. 파킨슨병 신경퇴행성의 기초가 되는 기전(들)은 여전히 불분명하지만, 신선조체(neostriatum) 및 신경 세포체에서 도파민성 말단의 소실은 운동 증상의 기초가 된다. 파킨슨병은 주로 운동 증상에 대한 약리학 적 치료가 있으며 전형적으로 도파민 1 수용체(D1, D5) 및 도파민 2 수용체(D2-D4)의 2개의 도파민 수용체 유형의 활성화를 증가시킨다. 도파민 1 수용체(D1R)는 선조체의 선조체 뉴런에 위치하며 도파민에 의해 활성화된다. 도파민 2 수용체(D2R)는 선조체의 선조체담창구(striatopallidal) 뉴런에 위치하며 도파민에 의해 억제된다. 파킨슨병 모델에서 D1R의 약리학적 활성화는 운동이상증의 유발과 관련된 FOS, FOSB, JUNB, ARC, 및 EGR4를 포함한 여러 전사체의 발현을 증가시킨다.
- [0045] 레보도파는 파킨슨병 및 파킨슨병과 관련된 운동 장애의 치료를 위한 최적 표준(gold standard)이다. 파킨슨병 환자의 시간 경과에 따른 레보도파 사용은 레보도파 및 레보도파 유발 운동이상증의 치료 효능의 상실을 포함하는 운동 합병증을 유발한다. 또한, 레보도파에 대한 현재 보조제(예컨대 COMT 억제제, MAOB 억제제, D2 작용제)는 운동이상증을 악화시킨다. 따라서, 파킨슨병 환자에서 운동 합병증을 야기하지 않는 부작용이 적은 치료제에 대한 필요성이 존재한다.
- [0046] 특정 실시양태에서, 트라피딜 유도체 및 추가 치료제의 조합 요법이 본원에 개시되어 있다. 일부 실시양태에서, 추가 치료제는 레보도파 및/또는 카르비도파이다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 트라피딜 유도체는 동위원소로 표지된 트라피딜 유도체이다. 일부 실시양태에서, 동위원소로 표지된 트라피딜 유도체는 중수소화된 트라피딜 화합물이다.
- [0047] 본원에 개시된 트라피딜 유도체를 대상체에게 투여함으로써 파킨슨병 및 파킨슨병과 관련된 운동 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에서 파킨슨병 및 파킨슨병과 관련된 운동 장애를 치료하는 방법이 본원에 추가로 개시된다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 추가 치료제를 대상체에게 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 추가 치료제는 레보도파 및/또는 카르비도파이다. 일부 실시양태에서, 레보도파 및/또는 카르비도파는 동위원소로 표지된 트라피딜 유도체 이전, 이후 또는 이와 동시에 대상체에게 투여된다.
- [0048] **중수소 동적 동위원소 효과**
- [0049] 순환계로부터 치료제와 같은 이물질을 제거하려는 시도로, 동물의 신체는 시토크롬 P₄₅₀ 효소 또는 CYP, 에스테라아제, 프로테아제, 리덕타제, 데하이드로게나제, 및 모노아민 옥시다아제와 같은 다양한 효소를 발현하여 이러한 이물질과 반응하여 신장 배설을 위한 더 극성인 중간체 또는 대사산물로 전환한다. 약학 화합물의 가장 일반적인 대사 반응 중 일부는 탄소-수소(C-H) 결합을 탄소-산소(C-O) 또는 탄소-탄소(C-C) π-결합으로 산화시키는 것을 포함한다. 생성된 대사산물은 생리학적 조건 하에 안정하거나 불안정할 수 있으며, 모 화합물에 비해 약동학, 약력학, 및 급성 및 장기 독성 프로파일이 실질적으로 상이할 수 있다. 대부분의 약물의 경우, 이러한 산화는 일반적으로 빠르게 궁극적으로 1일 용량을 다수 회 또는 많이 투여하게 된다.
- [0050] 활성화 에너지와 반응 속도 사이의 관계는 아레니우스 식(Arrhenius equation), $k = Ae^{-E_{act}/RT}$ 에 의해 정량화될 수 있으며, 여기서 E_{act} 는 활성화 에너지이고, T는 온도이고, R은 몰 기체 상수이고, k는 반응 속도 상수이고, A(주파수 인자)는 분자가 올바른 방향과 충돌할 확률에 따라 달라지는 각 반응에 특정한 상수이다. 아레니우스 식은 에너지 장벽을 극복하기에 충분한 에너지를 갖는 분자의 분율, 즉 활성화 에너지와 적어도 동일한 에너지를 가진 분자의 분율은 특정 온도에서 분자가 보유하는 평균 열 에너지의 양인 활성화 에너지 대 열 에너지(RT)의 비율에 기하급수적으로 의존한다는 것을 나타낸다.
- [0051] 반응에서 전이 상태는 원래 결합이 이들의 한계까지 연신되는 동안 반응 경로를 따라 짧은 수명 상태(10^{-14} 초 정도)이다. 정의에 따르면, 반응에 대한 활성화 에너지 E_{act} 는 해당 반응의 전이 상태에 도달하는 데 필요한 에너지이다. 여러 단계를 포함하는 반응은 반드시 다수의 전이 상태를 가질 것이며, 이러한 경우에, 반응에 대한 활

성화 에너지는 반응물과 가장 불안정한 전이 상태 사이의 에너지 차이와 같다. 일단 전이 상태에 도달하면, 분자는 되돌아가 원래 반응물을 재형성하거나 새로운 결합을 형성하여 생성물을 생성할 수 있다. 이러한 이분법은 정방향과 역방향의 두 경로 모두 에너지의 방출을 초래하기 때문에 가능하다. 촉매는 전이 상태로 이어지는 활성화 에너지를 낮추어 반응 과정을 촉진한다. 효소는 특정 전이 상태를 달성하는 데 필요한 에너지를 감소시키는 생물학적 촉매의 예이다.

[0052] 탄소-수소 결합은 본질적으로 공유 화학 결합이다. 이러한 결합은 전기 음성도가 유사한 2개의 원자가 원자가 전자의 일부를 공유하여 원자를 함께 유지하는 힘을 생성할 때 형성된다. 이러한 힘 또는 결합 강도는 정량화될 수 있고 에너지 단위로 표현되며, 이와 같이 다양한 원자 간의 공유 결합은 결합을 끊거나 2개 원자를 분리하기 위해 결합에 얼마나 많은 에너지가 적용되어야 하는지에 따라 분류될 수 있다.

[0053] 결합 강도는 결합의 바닥 상태 진동 에너지의 절대값에 정비례한다. 영점 진동 에너지로도 알려진 이러한 진동 에너지는 결합을 형성하는 원자의 질량에 따라 달라진다. 영점 진동 에너지의 절대값은 결합을 이루는 원자 중 하나 또는 둘 모두의 질량이 증가함에 따라 증가한다. 중수소(D)는 수소(H)의 2배 질량을 가지고 있기 때문에, C-D 결합은 상응하는 C-H 결합보다 더 강하다. C-D 결합을 가진 화합물은 종종 H₂O에서 무한히 안정적이며 동위원소 연구에 널리 사용되었다. 화학 반응에서 속도 결정 단계(즉, 전이 상태 에너지가 가장 높은 단계) 동안 C-H 결합이 끊어지는 경우, 해당 수소를 중수소로 대체하면 반응 속도의 감소를 야기할 것이고 공정이 느려질 것이다. 이러한 현상은 중수소 동적 동위원소 효과(DKIE)로 알려져 있으며 약 1(동위원소 효과 없음)에서 50 이상과 같은 매우 큰 수의 범위일 수 있으며, 이는 중수소가 수소로 대체될 때 반응이 50배 이상 더 느릴 수 있다는 것을 의미한다. 높은 DKIE 값은 부분적으로, 불확실성 원칙의 결과인 터널링(tunneling)으로 알려진 현상 때문일 수 있다. 터널링은 수소 원자의 작은 크기에 기인하며, 필요한 활성화 에너지가 없을 때 양성자를 포함하는 전이 상태가 때때로 형성될 수 있기 때문에 발생한다. 중수소는 더 크고 통계적으로 이 현상을 겪을 확률이 훨씬 낮다. 수소를 삼중수소로 대체하는 것은 중수소보다 더 강한 결합을 초래하고 수치적으로 더 큰 동위원소 효과를 제공한다.

[0054] 1932년 Urey에 발견된 중수소(D)는 안정적이고 수소의 비방사성 동위원소이다. 이는 순수한 형태로 원소로부터 분리될 최초의 동위원소였으며 수소 질량의 2배이며 지구상의 수소의 총 질량(이 용법에서는 모든 수소 동위원소를 의미함)의 약 0.02%를 차지한다. 2개의 중수소 원자가 1개의 산소와 결합할 때, 산화중수소(D₂O 또는 "중수")가 형성된다. D₂O는 H₂O와 유사하게 보이고 이와 유사한 맛이 나지만, 물리적 특성이 다르다. 101.41°C에서 비등하고 3.79°C에서 동결된다. 열용량, 용해열, 기화열 및 엔트로피는 모두 H₂O보다 더 높다. 이는 H₂O보다 더 점성이 있으며 H₂O와는 가용화 특성이 상이하다.

[0055] 순수한 D₂O가 설치류에게 제공되는 경우, 이는 쉽게 흡수되어 일반적으로 동물들에 의해 소비되는 농도의 약 80%에 달하는 평형 수준에 도달한다. 독성을 유발하는 데 필요한 중수소의 양은 극도로 높다. 체수분의 0%에서 많게는 15%가 D₂O로 대체되었을 경우 동물들은 건강하지만 대조군(미처리) 군만큼 빠르게 체중을 늘릴 수 없다. 체수분의 약 15% 내지 약 20%가 D₂O로 대체되었을 경우 동물들은 흥분하기 쉬워진다. 체수분의 약 20% 내지 약 25%가 D₂O로 대체되었을 경우 동물들은 흥분하기 쉬워서 자극을 받으면 빈번하게 경련을 일으킨다. 피부 병변, 발과 주둥이 상의 궤양, 및 꼬리의 괴사가 나타난다. 동물들은 또한 매우 공격적이 된다; 수컷은 거의 다루기 어렵게 된다. 체내 수분의 약 30%가 D₂O로 대체되었을 경우 동물들은 먹는 것을 거부하고 혼수 상태가 된다. 그들의 체중은 급격히 감소하고 대사율은 정상보다 훨씬 낮으며 D₂O로 약 30 내지 약 35%가 대체되면 사망한다. D₂O로 인해 이전 체중의 30% 초과가 감소되지 않는 한 효과는 되돌릴 수 있다. 연구는 또한 D₂O의 사용이 암세포의 성장을 지연시키고 특정 항종양제의 세포독성을 향상시킬 수 있다는 것을 보여주었다.

[0056] 삼중수소(T)는 수소의 방사성 동위원소로, 연구, 핵융합로, 중성자 발생기 및 방사성 의약품에 사용된다. 삼중수소를 형광체와 혼합하면 손목시계, 나침반, 소총 조준경 및 출구 표지판에 일반적으로 사용되는 기술인 연속 광원이 제공된다. 이는 1934년 Rutherford, Oliphant 및 Harteck에 의해 발견되었으며 우주선(cosmic ray)이 H₂ 분자와 반응하는 경우 상층 대기에서 자연적으로 생성된다. 삼중수소는 핵에 2개의 중성자를 가지고 있고 원자량이 3에 가까운 수소 원자이다. 이는 무색 및 무취 액체인 T₂O로서 가장 일반적으로 발견되는 매우 낮은 농도로 환경에서 자연적으로 발생한다. 삼중수소는 천천히 붕괴되며(반감기 = 12.3년) 인간 피부의 외부 층을 관통할 수 없는 낮은 에너지 베타 입자를 방출한다. 내부 노출은 이 동위원소와 관련된 주요 위험 요소(hazard)이지만

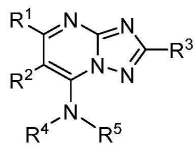
상당한 건강 위험을 야기하려면 다량을 섭취해야 한다.

[0057] 약동학(PK), 약력학(PD), 및 독성 프로파일을 개선하기 위한 약제의 중수소화는 이전에 일부 부류의 약물로 입증되었다. 예를 들어, DKIE는 아마도 트리플루오로아세틸 클로라이드와 같은 반응성 중의 생산을 제한함으로써 할로탄의 간독성을 감소시키는 데 사용되었다. 그러나, 이 방법은 모든 약물 부류에 적용되지 않을 수 있다. 예를 들어, 중수소 혼입은 활성화 I상 효소(예를 들어, 시토크롬 P₄₅₀ 3A4)로부터 더 빠른 오프율을 갖는 산화 중간체를 발생시킬 수도 있는 대사 전환(switching)을 유발할 수 있다. 대사 전환의 개념은 I상 효소에 의해 격리되는 경우 제노겐(xenogen)이 화학 반응(예를 들어, 산화) 전에 다양한 형태로 일시적으로 결합하고 다시 결합할 수 있음을 주장한다. 이 가설은 많은 I상 효소에서 비교적 방대한 크기의 결합 포켓과 많은 대사 반응의 무질서한 성질에 의해 뒷받침된다. 대사 전환은 잠재적으로 알려진 대사산물의 상이한 비율뿐만 아니라 완전히 새로운 대사산물을 유발할 수 있다. 이러한 새로운 대사 프로파일은 다소 독성을 부여할 수 있다. 이러한 방법은 지금까지 임의의 약물 부류에 대해 충분히 예측 가능한 선행적 방법이 아니었다.

[0058] 동위원소로 표지된 트라피딜 유도체

[0059] 트라피딜의 탄소-수소 결합은 수소 동위원소, 즉 ¹H 또는 프로튬(약 99.9844%), ²H 또는 중수소(약 0.0156%), 및 ³H 또는 삼중수소(10¹⁸개의 프로튬 원자당 약 0.5개와 67개 사이의 삼중수소 원자의 범위로)의 자연 발생 분포를 포함한다. 증가된 수준의 중수소 혼입은 자연 발생 수준의 중수소를 갖는 화합물과 비교하여 약동학적, 약리학적 및/또는 독성학적 매개변수에 영향을 미칠 수 있는 검출 가능한 동적 동위원소 효과(KIE)를 생성한다.

[0060] 특정 실시양태에서, 화학식 (I)의 트라피딜 유도체, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 공결정 또는 용매화물이 본원에 개시되어 있다:



화학식 (I);

[0061]

상기 식에서,

[0062]

[0063] R¹은 -CH₃, -CD₃, -CHD₂, 또는 -CH₂D이고;

[0064]

[0065] R²는 수소 또는 -D이고;

[0066]

[0067] R³은 수소 또는 -D이고;

[0068]

[0069] R⁴는 수소; -CH₂CH₃; -CD₂CD₃; -CD₂CH₃; -CH₂CD₃; -CDHCH₃; -CH₂CDH₂; -CH₂CD₂H; -CD₂CDH₂; -CD₂CD₂H; -CDHCD₃; -CDHCDH₂; 또는 -CDHCD₂H이고;

[0070]

[0071] R⁵는 수소; -CH₂CH₃; -CD₂CD₃; -CD₂CH₃; -CH₂CD₃; -CDHCH₃; -CH₂CDH₂; -CH₂CD₂H; -CD₂CDH₂; -CD₂CD₂H; -CDHCD₃; -CDHCDH₂; 또는 -CDHCD₂H이고;

[0072]

[0073] R¹, R², R³, R⁴, 또는 R⁵ 중 적어도 하나는 적어도 하나의 중수소 원자를 포함한다.

[0074]

[0075] 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 공결정 또는 용매화물의 일부 실시양태에서, R¹은 -CH₃이다. 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 공결정 또는 용매화물의 일부 실시양태에서, R¹은 -CD₃이다. 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 공결정 또는 용매화물의 일부 실시양태에서, R¹은 -CHD₂이다. 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 공결정 또는 용매화물의 일부 실시양태에서, R¹은 -CH₂D이다.

[0076]

[0077] 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 공결정 또는 용매화물의 일부 실시양태에서, R²는 수

[0078]

시양태에서, R⁵는 -CDHCD₂H이다. 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 공결정 또는 용매화물의 일부 실시양태에서, D로 나타낸 임의의 위치는 적어도 98%의 중수소 농축도를 갖는다.

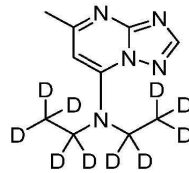
[0074] 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 공결정 또는 용매화물의 일부 실시양태에서, D로 나타낸 임의의 위치는 적어도 90%의 중수소 농축도를 갖는다. 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 공결정 또는 용매화물의 일부 실시양태에서, D로 나타낸 임의의 위치는 적어도 80%의 중수소 농축도를 갖는다.

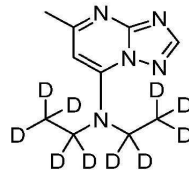
[0075] 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 공결정 또는 용매화물의 일부 실시양태에서, D로 나타낸 임의의 위치는 적어도 70%의 중수소 농축도를 갖는다. 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 공결정 또는 용매화물의 일부 실시양태에서, D로 나타낸 임의의 위치는 적어도 60%의 중수소 농축도를 갖는다.

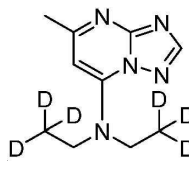
[0076] 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 공결정 또는 용매화물의 일부 실시양태에서, D로 나타낸 임의의 위치는 적어도 50%의 중수소 농축도를 갖는다. 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 공결정 또는 용매화물의 일부 실시양태에서, D로 나타낸 임의의 위치는 적어도 40%의 중수소 농축도를 갖는다.

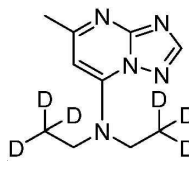
[0077] 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 공결정 또는 용매화물의 일부 실시양태에서, D로 나타낸 임의의 위치는 적어도 30%의 중수소 농축도를 갖는다. 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 공결정 또는 용매화물의 일부 실시양태에서, D로 나타낸 임의의 위치는 적어도 20%의 중수소 농축도를 갖는다.

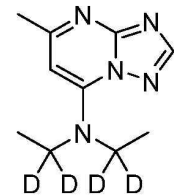
[0078] 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 공결정 또는 용매화물의 일부 실시양태에서, D로 나타낸 임의의 위치는 적어도 10%의 중수소 농축도를 갖는다. 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 공결정 또는 용매화물의 일부 실시양태에서, D로 나타낸 임의의 위치는 적어도 5%의 중수소 농축도를 갖는다. 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 공결정 또는 용매화물의 일부 실시양태에서, D로 나타낸 임의의 위치는 적어도 1%의 중수소 농축도를 갖는다.

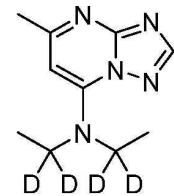


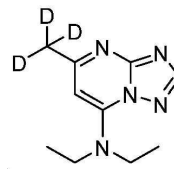
[0079] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 트라피딜 유도체는  이다.

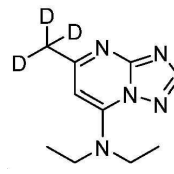


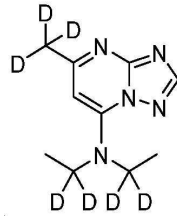
[0080] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 트라피딜 유도체는  이다.



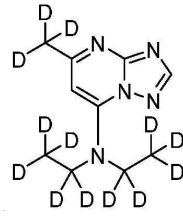
[0081] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 트라피딜 유도체는  이다.



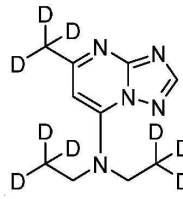
[0082] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 트라피딜 유도체는  이다.



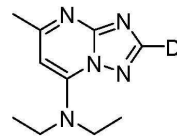
[0083] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 트라피딜 유도체는 이다.



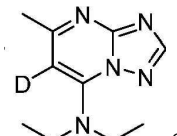
[0084] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 트라피딜 유도체는 이다.



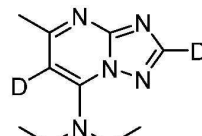
[0085] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 트라피딜 유도체는 이다.



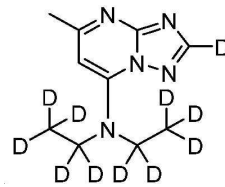
[0086] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 트라피딜 유도체는 이다.



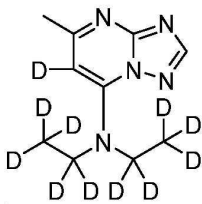
[0087] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 트라피딜 유도체는 이다.



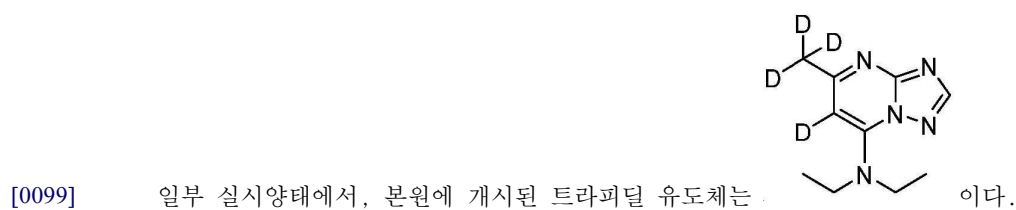
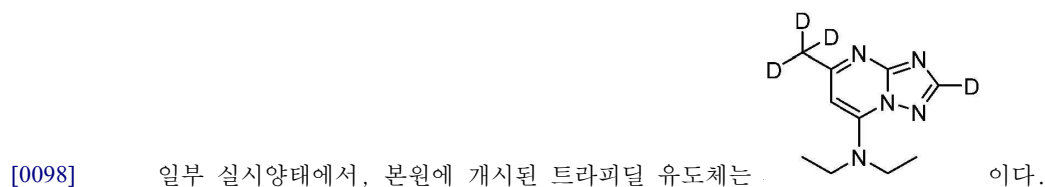
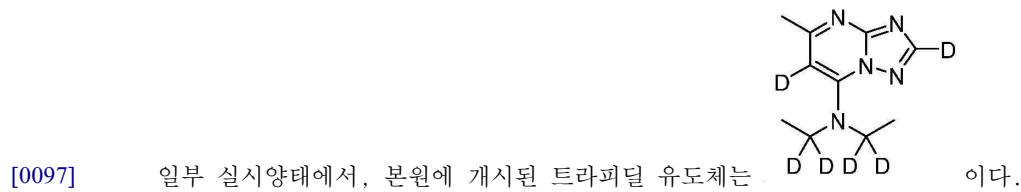
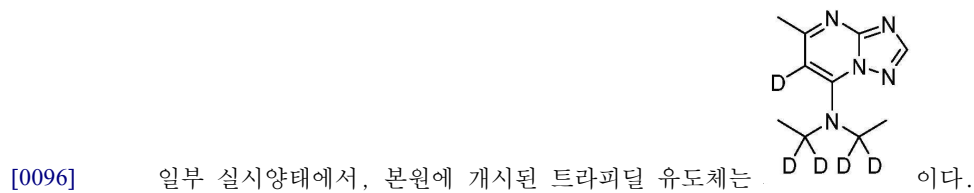
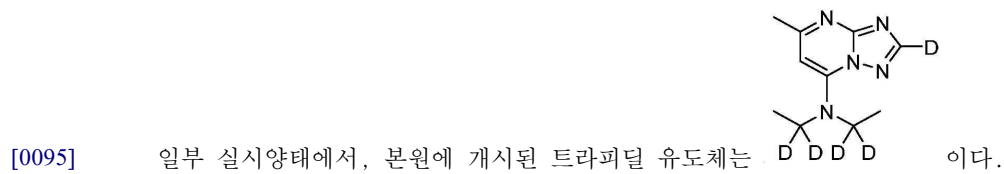
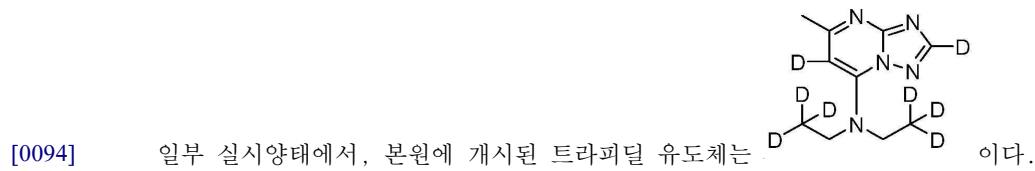
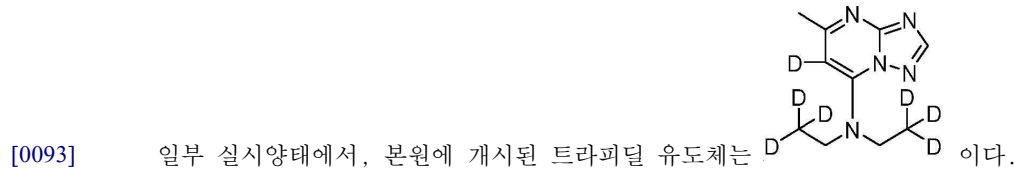
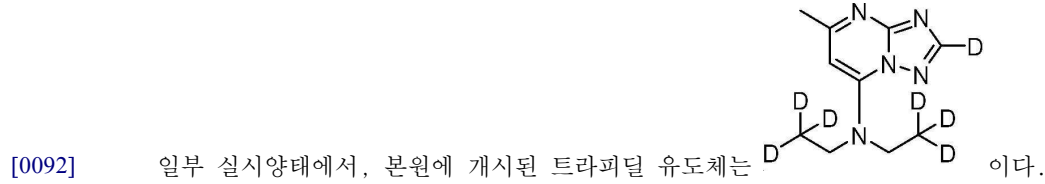
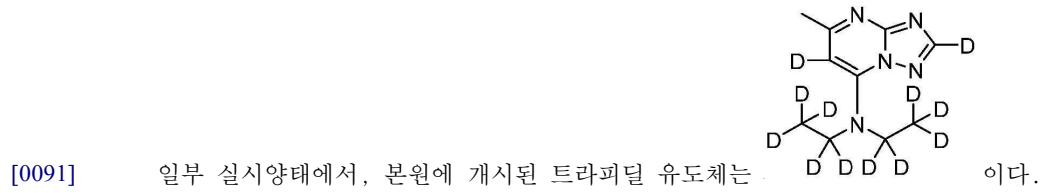
[0088] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 트라피딜 유도체는 이다.

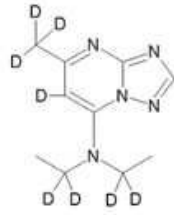


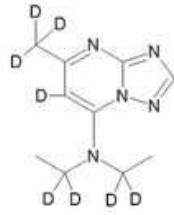
[0089] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 트라피딜 유도체는 이다.

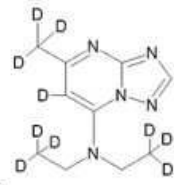


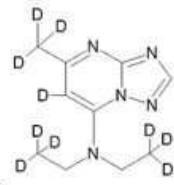
[0090] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 트라피딜 유도체는 이다.

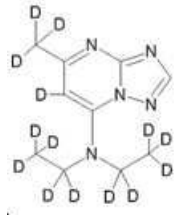


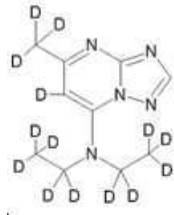


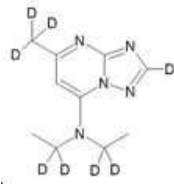
[0100] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 트라피딜 유도체는  이다.

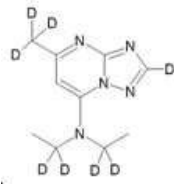


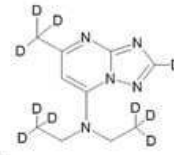
[0101] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 트라피딜 유도체는  이다.

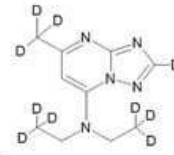


[0102] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 트라피딜 유도체는  이다.




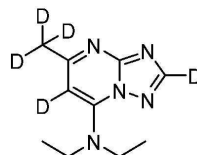
[0103] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 트라피딜 유도체는  이다.

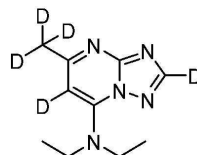


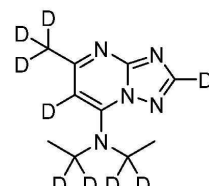
[0104] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 트라피딜 유도체는  이다.

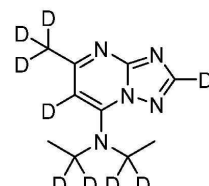


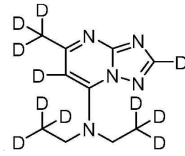
[0105] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 트라피딜 유도체는  이다.

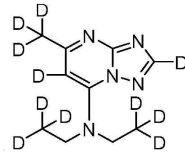


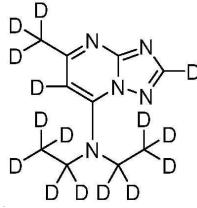
[0106] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 트라피딜 유도체는  이다.

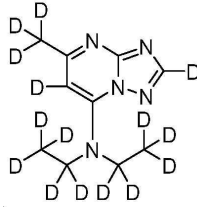


[0107] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 트라피딜 유도체는  이다.



[0108] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 트라피딜 유도체는  이다.



[0109] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 트라피딜 유도체는  이다.

[0110] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 중수소화된 트라피딜 유도체는 반감기($T_{1/2}$)를 증가시키고 최소 유효 용량 (MED)의 최대 혈장 농도(C_{max})를 낮추고 유효 용량을 낮추고 따라서 비기전 관련된 독성을 감소시키고/시키거나 약물-약물 상호작용의 가능성을 낮추면서 상응하는 비-동위원소로 농축된 분자의 유일한 측면을 유지한다. 일부 실시양태에서, 중수소화된 트라피딜 유도체는 약물의 약리학적 활성의 변화를 야기한다.

[0111] 동위원소 수소는 중수소화된 시약을 사용하여 이에 의해 혼입 속도가 미리 결정되는 합성 기술에 의해; 및/또는 교환 기술에 의해 본원에 제공된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물에 도입될 수 있으며, 여기서, 혼입 속도는 평형 조건에 의해 결정되고 반응 조건에 따라 매우 가변적일 수 있다. 삼중수소 또는 중수소가 알려진 동위원소 함량의 삼중수소화된 또는 중수소화된 시약에 의해 직접 그리고 구체적으로 삽입되는 합성 기술은 높은 삼중수소 또는 중수소 풍부도를 산출할 수 있지만 필요한 화학물질에 의해 제한될 수 있다. 또한, 표지되는 분자는 사용된 합성 반응의 중증도에 따라 변경될 수 있다. 반면, 교환 기술은 종종 동위원소가 분자의 많은 부위에 걸쳐 분포되어 있는 더 낮은 삼중수소 또는 중수소 혼입을 산출할 수 있지만, 별도의 합성 단계가 필요하지 않고 표지되는 분자의 구조를 방해할 가능성이 낮다는 이점을 제공한다.

[0112] 본원에 제공된 트라피딜 유도체는 임의의 적합한 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0113] 중수소는 적절한 중수소화된 중간체를 사용함으로써 합성적으로 상이한 위치에 혼입될 수 있다. 이러한 중수소화된 중간체는 상업적으로 이용 가능하거나 임의의 적합한 방법 또는 문헌(Journal of Organic Chemistry, 48(20), 3458-3464, 1983 또는 Journal of Chemical and Engineering Data, 55(5), 2048-2054; 2010)에 기재된 것들과 유사한 하기 절차 및 이의 일상적인 변형에 의해 제조될 수 있다.

[0114] *약학적으로 허용되는 염*

[0115] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 트라피딜 유도체는 이들의 약학적으로 허용되는 염으로서 존재한다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법은 이러한 약학적으로 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 파킨슨병 및 파킨슨병과 관련된 운동 장애를 치료하는 방법을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법은 이러한 약학적으로 허용되는 염을 약학 조성물로서 투여하는 것을 포함하는, 파킨슨병 및 파킨슨병과 관련된 운동 장애를 치료하는 방법을 포함한다. 일부 실시양태에서, 운동 장애는 운동이상증이다. 일부 실시양태에서, 운동이상증은 레보도파 유발 운동이상증(LID), 이상성 운동이상증, 또는 피크-용량 운동이상증이다. 일부 실시양태에서, 운동 장애는 근긴장 이상증이다. 일부 실시양태에서, 근긴장 이상증은 전신성 근긴장 이상증, 국소성 근긴장 이상증, 분절성 근긴장 이상증, 또는 급성 근긴장 이상증이다. 일부 실시양태에서, 운동 장애는 정좌불능증이다. 일부 실시양태에서, 정좌불능증은 급성 정좌불능증, 만성 정좌불능증, 가성 정좌불능증, 또는 급단 정좌불능증이다.

[0116] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 트라피딜 유도체는 산성 또는 염기성 기를 보유하고 따라서 임의의 다수의 무기 또는 유기 염기, 및 무기 및 유기 산과 반응하여 약학적으로 허용되는 염을 형성한다. 일부 실시양태에서, 이들 염은 본원에 개시된 트라피딜 유도체의 최종 단리 및 정제 동안 또는 유리 형태의 정제된 화합물을 적합한 산 또는 염기와 별도로 반응시키고 이와 같이 형성된 염을 단리함으로써 동일 반응계에서 제조된다.

[0117] 약학적으로 허용되는 염의 예는 본원에 기재된 트라피딜 유도체와 아세트이트, 아크릴레이트, 아디페이트, 알지네이트, 아스파르트이트, 벤조에이트, 벤젠설포네이트, 바이셀레이트, 바이셀파이트, 브로마이드, 부티레이트, 부틴-1,4-디오에이트, 캄포레이트, 캄포르설포네이트, 카프로에이트, 카프릴레이트, 클로로벤조에이트, 클로라이드, 시트레이트, 시클로펜탄프로피오네이트, 데카노에이트, 디글루코네이트, 디하이드로젠포스페이트, 디니트

로벤조에이트, 도데실설페이트, 에탄설포네이트, 포르메이트, 푸마레이트, 글루코헵타노에이트, 글리세로포스페이트, 글리콜레이트, 헤미설페이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 헥신-1,6-디오에이트, 히드록시벤조에이트, γ-히드록시부티레이트, 히드로클로라이드, 히드로브로마이드, 히드로요오다이드, 2-히드록시에탄설포네이트, 요오다이드, 이소부티레이트, 락테이트, 말레에이트, 말로네이트, 메탄설포네이트, 만델레이트 메타포스페이트, 메탄설포네이트, 메톡시벤조에이트, 메틸벤조에이트, 모노하이드로겐포스페이트, 1-나프탈렌설포네이트, 2-나프탈렌설포네이트, 니코티네이트, 니트레이트, 팔모에이트, 펙티네이트, 피셀페이트, 3-페닐프로피오네이트, 포스페이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 피로설페이트, 피로포스페이트, 프로피올레이트, 프탈레이트, 페닐아세테이트, 페닐부티레이트, 프로판설포네이트, 살리실레이트, 석시네이트, 설페이트, 설파이트, 석시네이트, 수베레이트, 세바케이트, 설포네이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, 토실레이트운데코네이트 및 크실렌설포네이트를 포함하는 염과 같은 무기염, 유기산 또는 무기 염기의 반응에 의해 제조된 염을 포함한다.

[0118] 또한, 본원에 기재된 트라피딜 유도체는 트라피딜 유도체의 유리 염기 형태를 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산, 메타인산 등과 같은 무기산; 및 아세트산, 프로피온산, 헥산산, 시클로펜탄프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 락트산, 말론산, 석신산, 말산, 말레산, 푸마르산, p-톨루엔설포산, 타르타르산, 트리플루오로아세트산, 시트르산, 벤조산, 3-(4-히드록시벤조일)벤조산, 신남산, 만델산, 아릴설포산, 메탄설포산, 에탄설포산, 1,2-에탄디설포산, 2-히드록시에탄설포산, 벤젠설포산, 2-나프탈렌설포산, 4-메틸바이시클로-[2.2.2]옥트-2-엔-1-카르복실산, 글루코헵톤산, 4,4'-메틸렌비스-(3-히드록시-2-엔-1-카르복실산), 3-페닐프로피온산, 트리메틸아세트산, 3급 부틸아세트산, 라우릴 황산, 글루콘산, 글루탐산, 히드록시나프토산, 살리실산, 스테아르산 및 뮤콘산과 같은 유리산을 포함하지만 이에 제한되지 않는 약학적으로 허용되는 무기 또는 유기산과 반응시켜 형성된 약학적으로 허용되는 염으로서 제조될 수 있다. 문헌(Stahl, P. Heinrich, and Camille G. Wermuth, *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use*. Verlag Helvetica Chimica Acta, 2008)을 참조한다. 일부 실시양태에서, 옥살산과 같은 다른 산은 그 자체로 약학적으로 허용되지는 않지만, 본원에 개시된 트라피딜 유도체 또는 이의 용매화물 및 이들의 약학적으로 허용되는 산 부가염을 획득하는데 중간체로서 유용한 염의 제조에 사용된다.

[0119] 일부 실시양태에서, 유리 산 기를 포함하는 본원에 기재된 이러한 트라피딜 유도체를 약학적으로 허용되는 금속 양이온의 수산화물, 탄산염, 중탄산염, 황산염과 같은 적합한 염기, 암모니아, 또는 약학적으로 허용되는 유기 1차, 2차, 3차 또는 4차 아민과 반응시킨다. 대표적인 염은 리튬, 나트륨, 칼륨, 칼슘 및 마그네슘과 같은 알칼리 또는 알칼리 토류 염, 및 알루미늄 염 등을 포함한다. 염기의 예시적 예는 수산화나트륨, 수산화칼륨, 수산화콜린, 탄산나트륨, $N+(C_{1-4} \text{ 알킬})_4$ 등을 포함한다.

[0120] 염기 부가염의 형성에 유용한 대표적인 유기 아민은 에틸아민, 디에틸아민, 에틸렌디아민, 에탄올아민, 디에탄올아민, 피페라진 등을 포함한다. 본원에 기재된 트라피딜 유도체는 또한 이들이 포함하는 임의의 염기성 질소-함유 기의 4차화를 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 일부 실시양태에서, 이러한 4차화에 의해 물 또는 유용성 또는 분산성 생성물이 획득된다.

[0121] 용매화물

[0122] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 트라피딜 유도체는 용매화물로서 존재한다. 본원의 특정 실시양태에서, 이러한 용매화물을 투여하는 것을 포함하는, 파킨슨병 및 파킨슨병과 관련된 운동 장애를 치료하는 방법이 제공된다. 본원의 특정 실시양태에서, 이러한 용매화물을 약학 조성물로서 투여하는 것을 포함하는, 파킨슨병 및 파킨슨병과 관련된 운동 장애를 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 운동 장애는 운동이상증이다. 일부 실시양태에서, 운동이상증은 레보도파 유발 운동이상증(LID), 이상성 운동이상증, 또는 피크-용량 운동이상증이다. 일부 실시양태에서, 운동 장애는 근긴장 이상증이다. 일부 실시양태에서, 근긴장 이상증은 전신성 근긴장 이상증, 국소성 근긴장 이상증, 분절성 근긴장 이상증, 또는 급성 근긴장 이상증이다. 일부 실시양태에서, 운동 장애는 정좌불능증이다. 일부 실시양태에서, 정좌불능증은 급성 정좌불능증, 만성 정좌불능증, 가성 정좌불능증, 또는 급단 정좌불능증이다.

[0123] 용매화물은 화학량론적 또는 비화학량론적 양의 용매를 함유하고, 일부 실시양태에서, 물, 에탄올 등과 같은 약학적으로 허용되는 용매를 사용한 결정화 과정 동안 형성된다. 용매가 물인 경우 수화물이 형성되거나, 용매가 알코올인 경우 알코올레이트가 형성된다. 본원에 기재된 트라피딜 유도체의 용매화물은 본원에 기재된 공정 동안 편리하게 제조되거나 형성될 수 있다. 단지 예로서, 본원에 기재된 트라피딜 유도체의 수화물은 디옥산, 테트라히드로푸란 또는 메탄올을 포함하지만 이에 제한되지 않는 유기 용매를 사용하여 수성/유기 용매 혼합물로

부터 재결정화함으로써 편리하게 제조될 수 있다. 또한, 본원에 제공된 트라피딜 유도체는 비용매화된 형태뿐만 아니라 용매화된 형태로 존재할 수 있다. 일반적으로, 용매화된 형태는 본원에 제공된 트라피딜 유도체 및 방법의 목적을 위한 비용매화된 형태와 동등한 것으로 간주된다.

[0124] 약학 조성물 및 투여

[0125] 약학적으로 허용되는 비히클, 담체, 희석제, 또는 부형제, 또는 이들의 혼합물; 및 하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제 또는 담체 중에 본원에 개시된 트라피딜 유도체를 포함하는 약학 조성물이 본원에 제공된다.

[0126] 본원에 제공되는 약학 조성물은 단위-투여 형태 또는 다중-투여 형태로 제공될 수 있다. 본원에 사용된 단위-투여 형태는 인간 및 동물 대상체에게 투여하기에 적합하고 당업계에서 알려진 바와 같이 개별적으로 포장된 물리적으로 분리된 단위를 지칭한다. 각각의 단위 용량은 필요한 약학적 담체 또는 부형제와 함께 원하는 치료 효과를 생성하기에 충분한 활성 성분(들)의 미리 결정된 양을 함유한다. 단위-투여 형태의 예는 앰플, 주사기, 및 개별 포장된 정제 및 캡슐을 포함한다. 단위-투여 형태는 분획 또는 이의 배수로 투여될 수 있다. 다중-투여 형태는 분리된 단위-투여 형태로 투여되도록 단일 용기에 포장된 복수의 동일한 단위 투여 형태이다. 다중-투여 형태의 예는 바이알, 정제 또는 캡슐 병, 또는 파인트 또는 갤런 병을 포함한다.

[0127] 본원에 제공된 약학 조성물은 한 번에 또는 시간 간격으로 여러 번 투여될 수 있다. 정확한 투여량 및 치료 기간은 치료되는 환자의 연령, 체중 및 상태에 따라 달라질 수 있으며, 알려진 시험 프로토콜을 사용하거나 생체내 또는 시험관내 시험 또는 진단 데이터로부터의 외삽법에 의해 경험적으로 결정될 수 있는 것으로 이해된다. 임의의 특정 개체에 대해 특정 투여 용법은 개체의 필요 및 제형을 투여하거나 제형의 투여를 감독하는 사람의 전문적인 판단에 따라 시간 경과에 따라 조정되어야 함을 추가로 이해한다.

[0128] 파킨슨병 또는 파킨슨병과 관련된 운동 장애가 개선되지 않는 경우, 의사의 재량에 따라, 트라피딜 유도체의 투여는 만성적으로, 즉 파킨슨병 또는 파킨슨병과 관련된 운동 장애의 증상을 개선하거나 달리 조절 또는 제한하기 위해 환자의 일생의 기간 동안을 포함하여 장기간 동안 투여될 수 있다.

[0129] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 약학 조성물은 치료 적용을 위해 투여된다. 일부 실시양태에서, 약학 조성물은 1일 1회, 1일 2회, 1일 3회 또는 그 이상 투여된다. 약학 조성물은 매일(daily), 매일(every day), 격일로, 1주에 5일, 1주에 1회, 격주로, 월 2주, 월 3주, 월 1회, 월 2회, 월 3회, 또는 그 이상 투여된다. 약학 조성물은 적어도 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월, 7개월, 8개월, 9개월, 10개월, 11개월, 12개월, 18개월, 2년, 3년 또는 그 이상 동안 투여된다.

[0130] 파킨슨병 또는 파킨슨병과 관련된 운동 장애가 개선되는 경우, 의사의 재량에 따라, 조성물의 투여는 지속적으로 제공되며; 대안적으로, 투여되는 조성물의 용량은 특정 기간 동안 일시적으로 감소되거나 일시적으로 중단된다(즉, "휴약기"). 일부 실시양태에서, 휴약기의 길이는 단지 예로서 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 10일, 12일, 15일, 20일, 28일, 35일, 50일, 70일, 100일, 120일, 150일, 180일, 200일, 250일, 280일, 300일, 320일, 350일 또는 365일을 포함하는 2일에서 1년 사이로 다양하다. 휴약기 동안의 용량 감소는 단지 예로서 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 또는 100%를 포함하는 10%-100%이다.

[0131] 파킨슨병 또는 파킨슨병과 관련된 운동 장애가 개선되면, 필요에 따라 유지 용량이 투여된다. 그 후, 투여량 또는 투여 빈도, 또는 둘 모두는 증상의 함수로서 개선된 파킨슨병 또는 파킨슨병과 관련된 운동 장애가 유지되는 수준으로 감소될 수 있다.

[0132] 일부 실시양태에서, 파킨슨병 또는 파킨슨병과 관련된 운동 장애를 치료하기 위해 투여되는 트라피딜 유도체의 양은 특정 트라피딜 유도체, 질환의 중증도, 치료가 필요한 대상체 또는 숙주의 실체(예를 들어, 체중)와 같은 요인에 따라 달라지지만, 그럼에도 불구하고, 예를 들어, 투여되는 특정 제제, 투여 경로 및 치료되는 대상체 또는 숙주를 포함하는 경우를 둘러싼 특정 상황에 따라 적합한 방법으로 일상적으로 결정된다. 일부 실시양태에서, 원하는 용량은 단일 용량으로 또는 동시에 (또는 단기간에 걸쳐) 또는 적절한 간격으로, 예를 들어, 1일 2회, 3회, 4회 또는 그 이상의 하위 용량으로 투여되는 분할 용량으로 편리하게 제공된다.

[0133] 전술한 범위는 개별 치료 용법과 관련된 변수의 수가 많고 이러한 권장 값으로부터 상당한 이탈이 드물지 않기 때문에 암시적일 뿐이다. 이러한 투여량은 트라피딜 유도체의 활성, 치료되는 파킨슨병과 관련된 운동 장애, 투여 방식, 개별 대상체의 요구사항, 치료되는 파킨슨병 또는 파킨슨병과 관련된 운동 장애의 중증도 및 의사의 판단에 제한되지 않는 다수의 변수에 따라 변경된다.

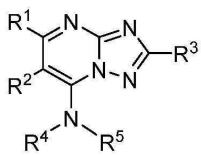
[0134] 일부 실시양태에서, 독성 및 이러한 치료 용법의 치료 효능은 LD50(집단의 50%에게 치명적인 용량) 및 ED50(집단의 50%에서 치료적으로 효과적인 용량)의 결정을 포함하지만 이에 제한되지 않는 세포 배양 또는 실험 동물의 표준 약학 절차에 의해 결정된다. 독성 효과와 치료 효과 사이의 용량 비율은 치료 지수이며 LD50과 ED50 사이의 비율로 표시된다. 높은 치료 지수를 나타내는 트라피딜 유도체가 바람직하다. 세포 배양 검증 및 동물 연구로부터 얻은 데이터는 인체에 사용하기 위한 투여량 범위를 공식화하는 데 사용된다. 이러한 트라피딜 유도체의 투여량은 바람직하게는 최소 독성을 갖는 ED50을 포함하는 순환 농도 범위 내에 있다. 투여량은 사용된 투여 형태 및 사용된 투여 경로에 따라 이 범위 내에서 달라진다.

[0135] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 트라피딜 유도체는 단일 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 트라피딜 유도체는 여러 용량으로, 예를 들어, 1일에 2, 3, 4, 5, 6회 또는 그 이상의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 트라피딜 유도체는 정맥내 또는 피하 투여된다. 이러한 경우에, 정맥내 또는 피하 투여 용량은 약 1 mg/kg 체중 내지 약 10 mg/kg 체중, 약 2 mg/kg 체중 내지 약 10 mg/kg 체중, 또는 약 4 mg/kg 체중 내지 약 8 mg/kg 체중 범위이다.

[0136] 일부 실시양태에서, 약학 조성물은 약학적으로 사용될 수 있는 제제로 활성 화합물의 가공을 용이하게 하는 부형제 및 보조제를 포함하는 하나 이상의 생리학적으로 허용되는 담체를 사용하여 통상적인 방식으로 제형화된다. 적절한 제형은 선택된 투여 경로에 따라 다르다. 잘 알려진 모든 기술, 담체 및 부형제는 당업계에 이해되는 바와 같이 적절하게 사용된다. 본원에 기재된 약학 조성물의 요약은, 예를 들어, 그 전체가 본원에 참조로 포함된 문헌(*Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. and Lachman, L., Eds., *Pharmaceutical Dosage Forms*, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; and *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999))에서 찾을 수 있다.

[0137] 본원에 사용된 약학 조성물은 본원에 개시된 트라피딜 유도체와 다른 화학 성분, 예컨대 담체, 안정화제, 희석제, 분산제, 현탁제, 증점제, 및/또는 부형제의 혼합물을 지칭한다. 약학 조성물 또는 조합은 유기체로의 화합물의 투여를 용이하게 한다. 본원에 제공된 치료 또는 사용 방법을 실행함에 있어서, 본원에 개시된 치료적 유효량의 트라피딜 유도체는 파킨슨병 또는 파킨슨병과 관련된 운동 장애를 갖는 포유동물에게 약학 조성물로 투여된다. 바람직하게는, 포유동물은 인간이다. 치료적 유효량은 파킨슨병 또는 파킨슨병과 관련된 운동 장애의 중증도, 대상체의 연령 및 상대적 건강, 사용된 트라피딜 유도체의 효능 및 기타 요인에 따라 크게 달라질 수 있다. **사용 방법**

[0138] 특정 실시양태에서, 화학식 (I)의 트라피딜 유도체, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 공결정 또는 용매화물을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 파킨슨병 및 파킨슨병과 관련된 운동 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에서 파킨슨병 및 파킨슨병과 관련된 운동 장애를 치료하는 방법이 본원에 개시되어 있다:



[0139] 화학식 (I);

[0140] 상기 식에서,

[0141] R¹은 -CH₃, -CD₃, -CHD₂, 또는 -CH₂D이고;

[0142] R²는 수소 또는 -D이고;

[0143] R³은 수소 또는 -D이고;

[0144] R⁴는 수소; -CH₂CH₃; -CD₂CD₃; -CD₂CH₃; -CH₂CD₃; -CDHCH₃; -CH₂CDH₂; -CH₂CD₂H; -CD₂CDH₂; -CD₂CD₂H; -CDHCD₃; -CDHCDH₂; 또는 -CDHCD₂H이고;

[0145] R⁵는 수소; -CH₂CH₃; -CD₂CD₃; -CD₂CH₃; -CH₂CD₃; -CDHCH₃; -CH₂CDH₂; -CH₂CD₂H; -CD₂CDH₂; -CD₂CD₂H; -CDHCD₃;

정 또는 용매화물의 일부 실시양태에서, R⁵는 -CDHCH₃이다. 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 공결정 또는 용매화물의 일부 실시양태에서, R⁵는 -CH₂CDH₂이다. 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 공결정 또는 용매화물의 일부 실시양태에서, R⁵는 -CH₂CD₂H이다. 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 공결정 또는 용매화물의 일부 실시양태에서, R⁵는 -CD₂CDH₂이다. 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 공결정 또는 용매화물의 일부 실시양태에서, R⁵는 -CD₂CD₂H이다. 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 공결정 또는 용매화물의 일부 실시양태에서, R⁵는 -CDHCD₃이다. 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 공결정 또는 용매화물의 일부 실시양태에서, R⁵는 -CDHCDH₂이다. 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 공결정 또는 용매화물의 일부 실시양태에서, R⁵는 -CDHCD₂H이다. 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 공결정 또는 용매화물의 일부 실시양태에서, D로 나타낸 임의의 위치는 적어도 98%의 중수소 농축도를 갖는다.

[0152] 일부 실시양태에서, 상기 방법은 추가 치료제로 대상체를 치료하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 본원에 개시된 트라피딜 유도체 및 추가 치료제를 개별적으로 또는 함께 투여하는 것을 포함한다.

[0153] 일부 실시양태에서, 추가 치료제는 도파민 전구체이다. 일부 실시양태에서, 도파민 전구체는 레보도파이다. 일부 실시양태에서, 추가 치료제는 도파민 작용제이다. 일부 실시양태에서, 도파민 작용제는 프라미펙솔, 로피니롤, 로티고틴, 페르골리드, 브로모크립틴, 피리베딜, 리수리드, 또는 아포모르핀이다. 일부 실시양태에서, 추가 치료제는 프라미펙솔, 로피니롤, 로티고틴, 페르골리드, 브로모크립틴, 피리베딜, 리수리드, 또는 아포모르핀을 포함하는 도파민 작용제이다. 일부 실시양태에서, 추가 치료제는 카테콜 O-메틸 트랜스퍼라아제(COMT) 억제제이다. 일부 실시양태에서, COMT 억제제는 엔타카폰 또는 톨카폰이다. 일부 실시양태에서, COMT 억제제는 엔타카폰, 톨카폰, 또는 오피카폰이다. 일부 실시양태에서, 추가 치료제는 엔타카폰, 톨카폰, 또는 오피카폰을 포함하는 카테콜 O-메틸 트랜스퍼라아제(COMT) 억제제이다. 일부 실시양태에서, 추가 치료제는 모노아민 옥시다아제 B(MAOB) 억제제이다. 일부 실시양태에서, MAOB 억제제는 셀레길린 또는 라사길린이다. 일부 실시양태에서, 추가 치료제는 셀레길린 또는 라사길린을 포함하는 모노아민 옥시다아제 B(MAOB) 억제제이다. 일부 실시양태에서, 추가 치료제는 도파 데카르복라아제 억제제이다. 일부 실시양태에서, 도파 데카르복라아제 억제제는 카르비도파 또는 벤세라지드이다. 일부 실시양태에서, 추가 치료제는 카르비도파 또는 벤세라지드를 포함하는 도파 데카르복라아제 억제제이다.

[0154] 일부 실시양태에서, 대상체는 파킨슨병으로 진단된다. 일부 실시양태에서, 파킨슨병과 관련된 운동 장애는 파킨슨병 치료로부터 초래되는 운동 장애이다. 일부 실시양태에서, 운동 장애는 레보도파와 같은 파킨슨병 치료에 사용되는 약물의 약물 이상반응 또는 부정적인 부작용이다.

[0155] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 트라피딜 유도체로 치료될 대상체는 파킨슨병으로 진단되거나 파킨슨병을 갖는 것으로 의심된다. 일부 실시양태에서, 대상체는 파킨슨병의 운동 증상을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 레보도파와 같은 파킨슨병 치료에 유용한 치료제에 대한 약물 이상반응으로서 대상체에서 운동 장애가 나타난다.

[0156] 일부 실시양태에서, 대상체는 통합된 파킨슨병 평가 척도(Unified Parkinson's Disease Rating Scale: UPDRS) 또는 운동 장애 학회(Movement Disorder Society: MDS)-UPDRS를 사용하여 파킨슨병으로 진단된다. 일부 실시양태에서, 대상체는 UPDRS 또는 MDS-UPDRS(운동 검사 섹션)의 파트 3에서 적어도 2, 3 또는 4의 점수를 받았다. 일부 실시양태에서, 대상체는 UPDRS 또는 MDS-UPDRS(운동 합병증 점수)의 파트 4에서 적어도 2, 3, 또는 4의 점수를 받았다. 일부 실시양태에서, 대상체는 파킨슨병으로 진단되지 않는다. 일부 실시양태에서, 대상체는 파킨슨병을 갖는 것으로 의심되지만 파킨슨병으로 진단되지는 않는다.

[0157] 일부 실시양태에서, 대상체는 인간이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 소아 대상체이다. 일부 실시양태에서, "소아 대상체"는 약 15세 미만의 인간이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 5세와 10세 사이, 6세와 11세 사이, 7세와 12세 사이, 8세와 13세 사이, 9세와 14세 사이, 10세와 15세 사이이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 소아 대상체가 아니다. 일부 실시양태에서, 대상체는 적어도 또는 약 40-45세, 45-50세, 50-55세, 55-60세, 60-65세, 65-70세, 70-75세, 또는 75-80세 또는 그 이상이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 여성이다. 일부

실시양태에서, 대상체는 남성이다.

[0158] 파킨슨병 및 파킨슨병과 관련된 운동 장애

[0159] 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 화학식 (I)에 따른 트라피딜 유도체, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 공결정 또는 용매화물을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 파킨슨병 및 파킨슨병과 관련된 운동 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에서 파킨슨병 및 파킨슨병과 관련된 운동 장애를 치료하는 방법이 본원에 개시되어 있다. 일부 실시양태에서, 트라피딜 유도체는 동위원소로 표지된 트라피딜 유도체이다. 일부 실시양태에서, 동위원소로 표지된 트라피딜 유도체는 중수소화된 트라피딜 화합물이다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 추가 치료제를 대상체에게 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 추가 치료제는 도파민 전구체이다. 일부 실시양태에서, 도파민 전구체는 레보도파이다. 일부 실시양태에서, 추가 치료제는 도파민 작용제이다. 일부 실시양태에서, 도파민 작용제는 프라미펙솔, 로피니롤, 로티고틴, 페르골리드, 브로모크립틴, 피리베딜, 리수리드, 또는 아포모르핀이다. 일부 실시양태에서, 추가 치료제는 프라미펙솔, 로피니롤, 로티고틴, 페르골리드, 브로모크립틴, 피리베딜, 리수리드, 또는 아포모르핀을 포함하는 도파민 작용제이다. 일부 실시양태에서, 추가 치료제는 카테콜 O-메틸 트랜스퍼라아제(COMT) 억제제이다. 일부 실시양태에서, COMT 억제제는 엔타카폰 또는 톨카폰이다. 일부 실시양태에서, COMT 억제제는 엔타카폰, 톨카폰, 또는 오피카폰이다. 일부 실시양태에서, 추가 치료제는 엔타카폰, 톨카폰, 또는 오피카폰을 포함하는 카테콜 O-메틸 트랜스퍼라아제(COMT) 억제제이다. 일부 실시양태에서, 추가 치료제는 모노아민 옥시다아제 B(MAOB) 억제제이다. 일부 실시양태에서, MAO 억제제는 셀레길린 또는 라사길린이다. 일부 실시양태에서, 추가 치료제는 셀레길린 또는 라사길린을 포함하는 모노아민 옥시다아제 B(MAOB) 억제제이다. 일부 실시양태에서, 추가 치료제는 도파 데카르복라아제 억제제이다. 일부 실시양태에서, 도파 데카르복라아제 억제제는 카르비도파 또는 벤세라지드이다. 일부 실시양태에서, 추가 치료제는 카르비도파 또는 벤세라지드를 포함하는 도파 데카르복라아제 억제제이다.

[0160] 일부 실시양태에서, 파킨슨병과 관련된 운동 장애는 운동이상증, 무동증(akinesia), 정좌불능증, 무도병, 정신 운동 과잉행동, 비정상적인 비자발적 움직임, 급성 운동이상증, 구강 운동이상증, 혀 돌출, 안면 경련, 떨리는 공격, 운동 불안감(motor restlessness), 운동 불안 강박, 레보도파 유발 운동이상증, 근긴장 이상증, 약물 유발 파킨슨증, 가성 파킨슨증, 운동완만증, 떨림, 또는 이들의 임의의 조합이다. 일부 실시양태에서, 파킨슨병을 치료하는 것은 파킨슨병의 증상을 치료하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 파킨슨병의 증상은 떨림, 운동완만증, 근긴장 이상증, 강직, 또는 이들의 임의의 조합이다.

[0161] 운동이상증

[0162] 일부 실시양태에서, 파킨슨병과 관련된 운동 장애는 운동이상증이다. 일부 실시양태에서, 운동이상증은 레보도파 유발 운동이상증(LID), 이상성 운동이상증, 또는 피크-용량 운동이상증이다. 일부 실시양태에서, 운동이상증은 레보도파 유발 운동이상증(LID)이다. 일부 실시양태에서, 운동이상증은 이상성 운동이상증이다. 일부 실시양태에서, 운동이상증은 피크-용량 운동이상증이다.

[0163] 운동이상증은 턱, 근긴장 이상증, 무도병 및 비정상적인 비자발적 움직임과 유사한 움직임을 포함하는 비자발적인 근육 움직임을 특징으로 하는 운동 장애의 범주를 지칭한다. 운동이상증은, 예를 들어, 손의 약간의 떨림에서 상체 또는 하지(lower extremity)의 제어할 수 없는 움직임에 이르기까지를 포함한다. 일부 실시양태에서, 운동이상증은 약물 유발 운동이상증이다. 일부 실시양태에서, 운동이상증은 레보도파 치료의 부작용이다. 운동이상증은 파킨슨병 이외에 다른 병태의 증상일 수 있다.

[0164] 일부 실시양태에서, 운동이상증은 레보도파 유발 운동이상증(LID)이다. 레보도파 유발 운동이상증은 파킨슨병의 운동 증상을 위한 치료에 레보도파 사용과 관련된 운동 이상증의 한 형태를 지칭한다. LID는 종종 무도병, 근긴장 이상증, 및 무정위운동(athetosis)을 포함하는 과다운동성 움직임을 포함한다.

[0165] 일부 실시양태에서, 운동이상증은 이상성 운동이상증이다. 이상성 운동이상증은 혈장 레보도파 수준이 상승하거나 떨어질 때 발병하지만 최고 수치에서는 그렇지 않은 레보도파 유발 이상운동증의 일종을 지칭한다. 이상성 운동이상증은 주로 하지에서 발생하며 종종 근긴장이상 또는 탄성이다. 이러한 형태의 운동이상증은 레보도파의 투여량 감소에 반응하지 않는다.

[0166] 일부 실시양태에서, 운동이상증은 피크-용량 운동이상증이다. 피크-용량 운동이상증은 레보도파의 피크 혈장 수준과 상관관계가 있는 레보도파 유발 운동이상증의 한 형태를 지칭한다. 피크-용량 운동이상증은 머리, 몸통, 및 사지, 때때로 호흡 근육을 포함한다. 피크-용량 운동이상증은 레보도파 투여량 감소에 반응하지만 파킨슨증의 악화를 초래한다.

[0167] 일부 실시양태에서, 치료적 유효 용량의 본원에 개시된 화학식 I에 따른 트라피딜 유도체, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 공결정 또는 용매화물을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 운동이상증의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 운동이상증을 치료 또는 예방하는 방법이 본원에 개시되어 있다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 치료적 유효량의 추가 치료제(예를 들어, 레보도파)를 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 치료적 유효량 이하의 추가 치료제(예를 들어, 레보도파)를 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 추가 치료제는 도파민 전구체이다. 일부 실시양태에서, 도파민 전구체는 레보도파이다. 일부 실시양태에서, 추가 치료제는 도파민 작용제이다. 일부 실시양태에서, 도파민 작용제는 프라미펙솔, 로피니롤, 로티고틴, 페르골리드, 브로모크립틴, 피리베딜, 리수리드, 또는 아포모르핀이다. 일부 실시양태에서, 추가 치료제는 프라미펙솔, 로피니롤, 로티고틴, 페르골리드, 브로모크립틴, 피리베딜, 리수리드, 또는 아포모르핀을 포함하는 도파민 작용제이다. 일부 실시양태에서, 추가 치료제는 카테콜 O-메틸 트랜스퍼라아제(COMT) 억제제이다. 일부 실시양태에서, COMT 억제제는 엔타카폰 또는 톨카폰이다. 일부 실시양태에서, COMT 억제제는 엔타카폰, 톨카폰, 또는 오피카폰이다. 일부 실시양태에서, 추가 치료제는 엔타카폰, 톨카폰, 또는 오피카폰을 포함하는 카테콜 O-메틸 트랜스퍼라아제(COMT) 억제제이다. 일부 실시양태에서, 추가 치료제는 모노아민 옥시다아제 B(MAOB) 억제제이다. 일부 실시양태에서, MAOB 억제제는 셀레길린 또는 라사길린이다. 일부 실시양태에서, 추가 치료제는 셀레길린 또는 라사길린을 포함하는 모노아민 옥시다아제 B(MAOB) 억제제이다. 일부 실시양태에서, 추가 치료제는 도파 데카르복라아제 억제제이다. 일부 실시양태에서, 도파 데카르복라아제 억제제는 카르비도파 또는 벤세라지드이다. 일부 실시양태에서, 추가 치료제는 카르비도파 또는 벤세라지드를 포함하는 도파 데카르복라아제 억제제이다.

[0168] 일부 실시양태에서, 운동이상증은 레보도파 유발 운동이상증(LID), 이상성 운동이상증, 또는 피크-용량 운동이상증이다.

[0169] 치료적 유효 용량의 본원에 개시된 화학식 I에 따른 트라피딜 유도체, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 공결정 또는 용매화물을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 레보도파 유발 운동이상증(LID)의 치료를 필요로 하는 대상체에서 레보도파 유발 운동이상증(LID)을 치료 또는 예방하는 방법이 본원에 개시되어 있다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 치료적 유효량의 추가 치료제(예를 들어, 레보도파)를 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 치료적 유효량 이하의 추가 치료제(예를 들어, 레보도파)를 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 추가 치료제는 도파민 전구체이다. 일부 실시양태에서, 도파민 전구체는 레보도파이다. 일부 실시양태에서, 추가 치료제는 도파민 작용제이다. 일부 실시양태에서, 도파민 작용제는 프라미펙솔, 로피니롤, 로티고틴, 페르골리드, 브로모크립틴, 피리베딜, 리수리드, 또는 아포모르핀이다. 일부 실시양태에서, 추가 치료제는 프라미펙솔, 로피니롤, 로티고틴, 페르골리드, 브로모크립틴, 피리베딜, 리수리드, 또는 아포모르핀을 포함하는 도파민 작용제이다. 일부 실시양태에서, 추가 치료제는 카테콜 O-메틸 트랜스퍼라아제(COMT) 억제제이다. 일부 실시양태에서, COMT 억제제는 엔타카폰 또는 톨카폰이다. 일부 실시양태에서, COMT 억제제는 엔타카폰, 톨카폰, 또는 오피카폰이다. 일부 실시양태에서, 추가 치료제는 엔타카폰, 톨카폰, 또는 오피카폰을 포함하는 카테콜 O-메틸 트랜스퍼라아제(COMT) 억제제이다. 일부 실시양태에서, 추가 치료제는 모노아민 옥시다아제 B(MAOB) 억제제이다. 일부 실시양태에서, MAOB 억제제는 셀레길린 또는 라사길린이다. 일부 실시양태에서, 추가 치료제는 셀레길린 또는 라사길린을 포함하는 모노아민 옥시다아제 B(MAOB) 억제제이다. 일부 실시양태에서, 추가 치료제는 도파 데카르복라아제 억제제이다. 일부 실시양태에서, 도파 데카르복라아제 억제제는 카르비도파 또는 벤세라지드이다. 일부 실시양태에서, 추가 치료제는 카르비도파 또는 벤세라지드를 포함하는 도파 데카르복라아제 억제제이다.

[0170] 특정 실시양태에서, 치료적 유효 용량의 본원에 개시된 화학식 I에 따른 트라피딜 유도체, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 공결정 또는 용매화물을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 이상성 운동이상증의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 이상성 운동이상증을 치료 또는 예방하는 방법이 본원에 개시되어 있다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 치료적 유효량의 추가 치료제(예를 들어, 레보도파)를 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 치료적 유효량 이하의 추가 치료제(예를 들어, 레보도파)를 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 추가 치료제는 도파민 전구체이다. 일부 실시양태에서, 도파민 전구체는 레보도파이다. 일부 실시양태에서, 추가 치료제는 도파민 작용제이다. 일부 실시양태에서, 도파민 작용제는 프라미펙솔, 로피니롤, 로티고틴, 페르골리드, 브로모크립틴, 피리베딜, 리수리드, 또는 아포모르핀이다. 일부 실시양태에서, 추가 치료제는 프라미펙솔, 로피니롤, 로티고틴, 페르골리드, 브로모크립틴, 피리베딜, 리수리드, 또는 아포모르핀을 포함하는 도파민 작용제이다. 일부 실시양태에서, 추가 치료제는 카테콜 O-메틸 트랜스퍼라아제(COMT) 억제제이다. 일부 실시양태에서, COMT 억제제는 엔타카폰 또는 톨카폰이다. 일부 실시양태에서,

COMT 억제제는 엔타카폰, 톨카폰, 또는 오피카폰이다. 일부 실시양태에서, 추가 치료제는 엔타카폰, 톨카폰, 또는 오피카폰을 포함하는 카테콜 O-메틸 트랜스퍼라아제(COMT) 억제제이다. 일부 실시양태에서, 추가 치료제는 모노아민 옥시다아제 B(MAOB) 억제제이다. 일부 실시양태에서, MAOB 억제제는 셀레길린 또는 라사길린이다. 일부 실시양태에서, 추가 치료제는 셀레길린 또는 라사길린을 포함하는 모노아민 옥시다아제 B(MAOB) 억제제이다. 일부 실시양태에서, 추가 치료제는 도파 데카르복라아제 억제제이다. 일부 실시양태에서, 도파 데카르복라아제 억제제는 카르비도파이다. 일부 실시양태에서, 추가 치료제는 카르비도파 또는 벤세라지드를 포함하는 도파 데카르복라아제 억제제이다.

[0171] 특정 실시양태에서, 치료적 유효 용량의 본원에 개시된 화학식 I에 따른 트라피딜 유도체, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 공결정 또는 용매화물을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 피크-용량 운동이상증의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 피크-용량 운동이상증을 치료 또는 예방하는 방법이 본원에 개시되어 있다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 치료적 유효량의 추가 치료제(예를 들어, 레보도파)를 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 치료적 유효량 이하의 추가 치료제(예를 들어, 레보도파)를 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 추가 치료제는 도파민 전구체이다. 일부 실시양태에서, 도파민 전구체는 레보도파이다. 일부 실시양태에서, 추가 치료제는 도파민 작용제이다. 일부 실시양태에서, 도파민 작용제는 프라미펙솔, 로피니롤, 로티고틴, 페르골리드, 브로모크립틴, 피리베딜, 리수리드, 또는 아포모르핀이다. 일부 실시양태에서, 추가 치료제는 프라미펙솔, 로피니롤, 로티고틴, 페르골리드, 브로모크립틴, 피리베딜, 리수리드, 또는 아포모르핀을 포함하는 도파민 작용제이다. 일부 실시양태에서, 추가 치료제는 카테콜 O-메틸 트랜스퍼라아제(COMT) 억제제이다. 일부 실시양태에서, COMT 억제제는 엔타카폰 또는 톨카폰이다. 일부 실시양태에서, COMT 억제제는 엔타카폰, 톨카폰, 또는 오피카폰이다. 일부 실시양태에서, 추가 치료제는 엔타카폰, 톨카폰, 또는 오피카폰을 포함하는 카테콜 O-메틸 트랜스퍼라아제(COMT) 억제제이다. 일부 실시양태에서, 추가 치료제는 모노아민 옥시다아제 B(MAOB) 억제제이다. 일부 실시양태에서, MAOB 억제제는 셀레길린 또는 라사길린이다. 일부 실시양태에서, 추가 치료제는 셀레길린 또는 라사길린을 포함하는 모노아민 옥시다아제 B(MAOB) 억제제이다. 일부 실시양태에서, 추가 치료제는 도파 데카르복라아제 억제제이다. 일부 실시양태에서, 도파 데카르복라아제 억제제는 카르비도파 또는 벤세라지드이다. 일부 실시양태에서, 추가 치료제는 카르비도파 또는 벤세라지드를 포함하는 도파 데카르복라아제 억제제이다.

[0172] 근긴장 이상증

[0173] 일부 실시양태에서, 파킨슨병 또는 파킨슨병의 증상과 관련된 운동 장애는 근긴장 이상증이다. 일부 실시양태에서, 근긴장 이상증은 전신성 근긴장 이상증, 국소성 근긴장 이상증, 분절성 근긴장 이상증, 또는 급성 근긴장 이상증이다. 일부 실시양태에서, 근긴장 이상증은 전신성 근긴장 이상증이다. 일부 실시양태에서, 근긴장 이상증은 국소성 근긴장 이상증이다. 일부 실시양태에서, 근긴장 이상증은 분절성 근긴장 이상증이다. 일부 실시양태에서, 근긴장 이상증은 급성 근긴장 이상증이다.

[0174] 근긴장 이상증은 지속적인 근육 수축이 비틀림 및 반복적인 움직임 또는 비정상적인 자세를 야기하는 운동 장애를 지칭한다. 일부 실시양태에서, 움직임은 떨림과 유사하다. 근긴장 이상증은 종종 자발적인 움직임에 의해 시작되거나 악화되며 증상이 인접한 근육으로 "오버플로우(overflow)"된다. 일부 실시양태에서, 근긴장 이상증은 약물 유발 근긴장 이상증이다. 근긴장이상 반응은 얼굴, 목, 몸통, 골반, 사지 및 후두 근육의 간헐적 경련 또는 지속적인 비자발적 수축을 특징으로 한다.

[0175] 일부 실시양태에서, 근긴장 이상증은 전신성 근긴장 이상증이다. 전신성 근긴장 이상증은 신체의 대부분 또는 전체에 영향을 미치는 근긴장 이상증의 한 형태를 지칭한다.

[0176] 일부 실시양태에서, 근긴장 이상증은 국소성 근긴장 이상증이다. 국소성 근긴장 이상증은 신체의 특정 부분에 국한된 근긴장 이상증의 한 형태를 지칭한다. 일부 실시양태에서, 국소성 근긴장 이상증은 2개 이상의 관련되지 않은 신체 부분을 수반하는 다초점 근긴장 이상증이다.

[0177] 일부 실시양태에서, 근긴장 이상증은 분절성 근긴장 이상증이다. 분절성 근긴장 이상증은 신체의 2개 이상의 인접한 부분에 영향을 미치는 근긴장 이상증의 한 형태를 지칭한다.

[0178] 일부 실시양태에서, 근긴장 이상증은 급성 근긴장 이상증이다. 급성 근긴장 이상증은 비정상적인 자세를 비롯하여 생성하는 지속적이고 종종 고통스러운 근육 경련으로 이루어진 근긴장 이상증의 한 형태를 지칭한다.

[0179] 특정 실시양태에서, 치료적 유효 용량의 본원에 개시된 화학식 I에 따른 트라피딜 유도체, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 공결정 또는 용매화물을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 근긴장 이상증의 치료를 필요로

하는 대상체에서 근긴장 이상증을 치료 또는 예방하는 방법이 본원에 개시되어 있다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 치료적 유효량의 추가 치료제(예를 들어, 레보도파)를 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 치료적 유효량 이하의 추가 치료제(예를 들어, 레보도파)를 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 추가 치료제는 도파민 전구체이다. 일부 실시양태에서, 도파민 전구체는 레보도파이다. 일부 실시양태에서, 추가 치료제는 도파민 작용제이다. 일부 실시양태에서, 도파민 작용제는 프라미펙솔, 로피니롤, 로티고틴, 페르골리드, 브로모크립틴, 피리베딜, 리수리드, 또는 아포모르핀이다. 일부 실시양태에서, 추가 치료제는 프라미펙솔, 로피니롤, 로티고틴, 페르골리드, 브로모크립틴, 피리베딜, 리수리드, 또는 아포모르핀을 포함하는 도파민 작용제이다. 일부 실시양태에서, 추가 치료제는 카테콜 O-메틸 트랜스퍼라아제(COMT) 억제제이다. 일부 실시양태에서, COMT 억제제는 엔타카폰 또는 톨카폰이다. 일부 실시양태에서, COMT 억제제는 엔타카폰, 톨카폰, 또는 오피카폰이다. 일부 실시양태에서, 추가 치료제는 엔타카폰, 톨카폰, 또는 오피카폰을 포함하는 카테콜 O-메틸 트랜스퍼라아제(COMT) 억제제이다. 일부 실시양태에서, 추가 치료제는 모노아민 옥시다아제 B(MAOB) 억제제이다. 일부 실시양태에서, MAOB 억제제는 셀레길린 또는 라사길린이다. 일부 실시양태에서, 추가 치료제는 셀레길린 또는 라사길린을 포함하는 모노아민 옥시다아제 B(MAOB) 억제제이다. 일부 실시양태에서, 추가 치료제는 도파 데카르복라아제 억제제이다. 일부 실시양태에서, 도파 데카르복라아제 억제제는 카르비도파 또는 벤세라지드이다. 일부 실시양태에서, 추가 치료제는 카르비도파 또는 벤세라지드를 포함하는 도파 데카르복라아제 억제제이다. 일부 실시양태에서, 근긴장 이상증은 전신성 근긴장 이상증, 국소성 근긴장 이상증, 분절성 근긴장 이상증, 또는 급성 근긴장 이상증이다. 일부 실시양태에서, 치료 유효 용량의 트라피딜의 유도체, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및/또는 추가 치료제(예를 들어, 레보도파)를 투여하여 전신성 근긴장 이상증을 치료 또는 예방하는 방법이 본원에 개시되어 있다. 일부 실시양태에서, 치료 유효 용량의 트라피딜 유도체, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 투여하여 국소성 근긴장 이상증을 치료 또는 예방하는 방법이 본원에 개시되어 있다. 일부 실시양태에서, 치료 유효 용량의 트라피딜 유도체, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및/또는 추가 치료제(예를 들어, 레보도파)를 투여하여 분절성 근긴장 이상증을 치료 또는 예방하는 방법이 본원에 개시되어 있다. 일부 실시양태에서, 치료 유효 용량의 본원에 개시된 트라피딜 유도체를 투여하여 급성 근긴장 이상증을 치료 또는 예방하는 방법이 본원에 개시되어 있다.

- [0180] 정좌불능증
- [0181] 일부 실시양태에서, 파킨슨병과 관련된 운동 장애는 정좌불능증이다. 일부 실시양태에서, 정좌불능증은 급성 정좌불능증, 만성 정좌불능증, 가성 정좌불능증, 금단 또는 "반동" 정좌불능증이다. 일부 실시양태에서, 정좌불능증은 급성 정좌불능증이다. 일부 실시양태에서, 정좌불능증은 만성 정좌불능증이다. 일부 실시양태에서, 정좌불능증은 가성 정좌불능증이다. 일부 실시양태에서, 정좌불능증은 금단 또는 "반동" 정좌불능증이다.
- [0182] 일부 실시양태에서, 운동 장애는 정좌불능증이다. 일부 실시양태에서, 정좌불능증은 내적인 불안감과 지속적인 움직임에 대한 강제적인 욕구뿐만 아니라 서 있거나 앉아 있을 때 흔들기, 제자리에서(on the spot) 행진하는 것처럼 발을 들어올리기, 및 앉아 있는 동안 다리를 교차하고 풀기와 같은 동작을 특징으로 하는 운동 장애이다. 일부 실시양태에서, 정좌불능증은 약물 유발성이다.
- [0183] 일부 실시양태에서, 정좌불능증은 급성 정좌불능증이다. 급성 정좌불능증은 1) 약물 시작 또는 용량 증량 후, 2) 고효능 약물로 전환, 또는 3) 약물 중단 직후에 발병하는 정좌불능증의 한 형태를 지칭한다. 일부 실시양태에서, 급성 정좌불능증의 지속기간은 6개월 미만이며 심한 불쾌감, 불안감에 대한 자각 및 복잡하고 반복적인 운동 꼼지락거림(complex and semi-purposeful motor fidgetiness)을 포함한다.
- [0184] 일부 실시양태에서, 정좌불능증은 만성 정좌불능증이다. 만성 정좌불능증은 약물의 마지막 투여량 증량 후 6개월에 걸쳐 지속되는 정좌불능증의 한 형태를 지칭한다. 일부 실시양태에서, 만성 정좌불능증은 경미한 불쾌감, 불안감에 대한 자각, 고정관념적 움직임을 동반한 운동 꼼지락거림 및 사지 및 구강안면(orofacial) 운동이상증을 포함한다.
- [0185] 일부 실시양태에서, 정좌불능증은 가성 정좌불능증이다. 일부 실시양태에서, 가성 정좌불능증은 만성 정좌불능증의 후기 단계이다. 예시적인 증상은 주관적인 요소를 동반한 운동 징후(manifestation), 고정관념적 움직임을 동반한 운동 꼼지락거림 및 사지 및 구강안면 운동이상증을 포함한다.
- [0186] 일부 실시양태에서, 정좌불능증은 금단 또는 "반동" 정좌불능증이다. 일부 실시양태에서, 금단 또는 "반동" 정좌불능증은 일반적으로 약물 중단 또는 용량 감소 6주 이내의 발병과 함께 약물 전환과 관련된 정좌불능증을 지칭한다.

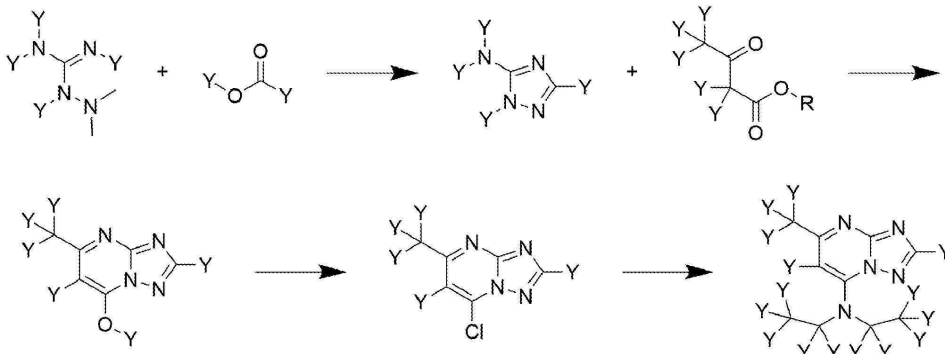
- [0187] 특정 실시양태에서, 치료적 유효 용량의 본원에 개시된 화학식 I에 따른 트라피딜 유도체, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 공결정 또는 용매화물을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 정좌불능증의 치료를 필요로 하는 대상체에서 정좌불능증을 치료하는 방법이 본원에 개시되어 있다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 치료적 유효량의 추가 치료제(예를 들어, 레보도파)를 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 치료적 유효량 이하의 추가 치료제(예를 들어, 레보도파)를 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 추가 치료제는 도파민 전구체이다. 일부 실시양태에서, 도파민 전구체는 레보도파이다. 일부 실시양태에서, 추가 치료제는 도파민 작용제이다. 일부 실시양태에서, 도파민 작용제는 프라미펙솔, 로피니롤, 로티고틴, 페르골리드, 브로모크립틴, 피리베딜, 리수리드, 또는 아포모르핀이다. 일부 실시양태에서, 추가 치료제는 프라미펙솔, 로피니롤, 로티고틴, 페르골리드, 브로모크립틴, 피리베딜, 리수리드, 또는 아포모르핀을 포함하는 도파민 작용제이다. 일부 실시양태에서, 추가 치료제는 카테콜 O-메틸 트랜스퍼라아제(COMT) 억제제이다. 일부 실시양태에서, COMT 억제제는 엔타카폰 또는 톨카폰이다. 일부 실시양태에서, COMT 억제제는 엔타카폰, 톨카폰, 또는 오피카폰이다. 일부 실시양태에서, 추가 치료제는 엔타카폰, 톨카폰, 또는 오피카폰을 포함하는 카테콜 O-메틸 트랜스퍼라아제(COMT) 억제제이다. 일부 실시양태에서, 추가 치료제는 모노아민 옥시다아제 B(MAOB) 억제제이다. 일부 실시양태에서, MAOB 억제제는 셀레길린 또는 라사길린이다. 일부 실시양태에서, 추가 치료제는 셀레길린 또는 라사길린을 포함하는 모노아민 옥시다아제 B(MAOB) 억제제이다. 일부 실시양태에서, 추가 치료제는 도파 데카르복라아제 억제제이다. 일부 실시양태에서, 도파 데카르복라아제 억제제는 카르비도파 또는 벤세라지드이다. 일부 실시양태에서, 추가 치료제는 카르비도파 또는 벤세라지드를 포함하는 도파 데카르복라아제 억제제이다. 일부 실시양태에서, 정좌불능증은 급성 정좌불능증, 만성 정좌불능증, 가성 정좌불능증, 또는 급단 또는 "반동" 정좌불능증이다.
- [0188] 일부 실시양태에서, 치료 유효 용량의 본원에 개시된 트라피딜 유도체 및/또는 추가 치료제(예를 들어, 레보도파)를 투여하여 급성 정좌불능증을 치료 또는 예방하는 방법이 본원에 개시되어 있다.
- [0189] 일부 실시양태에서, 치료 유효 용량의 본원에 개시된 트라피딜 유도체 및/또는 추가 치료제(예를 들어, 레보도파)를 투여하여 만성 정좌불능증을 치료 또는 예방하는 방법이 본원에 개시되어 있다.
- [0190] 일부 실시양태에서, 치료 유효 용량의 본원에 개시된 트라피딜 유도체 및/또는 추가 치료제(예를 들어, 레보도파)를 투여하여 가성 정좌불능증을 치료 또는 예방하는 방법이 본원에 개시되어 있다.
- [0191] 일부 실시양태에서, 치료 유효 용량의 본원에 개시된 트라피딜 유도체 및/또는 추가 치료제(예를 들어, 레보도파)를 투여하여 급단 또는 "반동" 정좌불능증을 치료 또는 예방하는 방법이 본원에 개시되어 있다.
- [0192] **트라피딜 유도체를 사용한 조합 요법 치료**
- [0193] 특정 실시양태에서, 치료적 유효 용량의 본원에 개시된 화학식 I에 따른 트라피딜 유도체, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 공결정 또는 용매화물을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 파킨슨병 및 파킨슨병과 관련된 운동 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에서 파킨슨병 및 파킨슨병과 관련된 운동 장애를 치료하는 방법이 본원에 개시되어 있다. 일부 실시양태에는 레보도파 사용과 관련된 운동 장애를 치료 또는 예방하는 방법이 있다. 특정 실시양태에서, 치료적 유효 용량의 본원에 개시된 화학식 I에 따른 트라피딜 유도체, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 공결정 또는 용매화물 및 추가 치료제를 대상체에 투여하는 것을 포함하는, 파킨슨병의 치료를 필요로 하는 대상체에서 파킨슨병을 치료하는 방법이 본원에 개시되어 있다. 일부 실시양태에서, 추가 치료제는 파킨슨병 치료에 사용되는 제제이다.
- [0194] 일부 실시양태에서, 추가 치료제는 도파민 전구체이다. 일부 실시양태에서, 도파민 전구체는 레보도파이다. 일부 실시양태에서, 추가 치료제는 도파민 작용제이다. 일부 실시양태에서, 도파민 작용제는 프라미펙솔, 로피니롤, 로티고틴, 페르골리드, 브로모크립틴, 피리베딜, 리수리드, 또는 아포모르핀이다. 일부 실시양태에서, 추가 치료제는 프라미펙솔, 로피니롤, 로티고틴, 페르골리드, 브로모크립틴, 피리베딜, 리수리드, 또는 아포모르핀을 포함하는 도파민 작용제이다. 일부 실시양태에서, 추가 치료제는 카테콜 O-메틸 트랜스퍼라아제(COMT) 억제제이다. 일부 실시양태에서, COMT 억제제는 엔타카폰 또는 톨카폰이다. 일부 실시양태에서, COMT 억제제는 엔타카폰, 톨카폰, 또는 오피카폰이다. 일부 실시양태에서, 추가 치료제는 엔타카폰, 톨카폰, 또는 오피카폰을 포함하는 카테콜 O-메틸 트랜스퍼라아제(COMT) 억제제이다. 일부 실시양태에서, 추가 치료제는 모노아민 옥시다아제 B(MAOB) 억제제이다. 일부 실시양태에서, MAOB 억제제는 셀레길린 또는 라사길린이다. 일부 실시양태에서, 추가 치료제는 셀레길린 또는 라사길린을 포함하는 모노아민 옥시다아제 B(MAOB) 억제제이다. 일부 실시양태에서, 추가 치료제는 도파 데카르복라아제 억제제이다. 일부 실시양태에서, 도파 데카르복라아제 억제제는 카르비도파 또는 벤세라지드이다. 일부 실시양태에서, 추가 치료제는 카르비도파 또는 벤세라지드를 포함하는 도파 데

카르복라아제 억제제이다.

- [0195] 일부 실시양태에서, 추가 치료제는 경구 투여된다. 일부 실시양태에서, 추가 치료제는 정맥내 또는 피하 투여된다.
- [0196] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화학식 I에 따른 트라피딜 유도체, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 공결정 또는 용매화물, 및 추가 치료제가 동시에 투여된다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화학식 I에 따른 트라피딜 유도체, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 공결정 또는 용매화물, 및 추가 치료제가 순차적으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화학식 I에 따른 트라피딜 유도체, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 공결정 또는 용매화물은 추가 치료제 전에 투여된다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화학식 I에 따른 트라피딜 유도체, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 공결정 또는 용매화물은 추가 치료제 후에 투여된다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화학식 I에 따른 트라피딜 유도체, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 공결정 또는 용매화물, 및 추가 치료제는 통합된 투여 형태로 투여된다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화학식 I에 따른 트라피딜 유도체, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 공결정 또는 용매화물, 및 추가 치료제는 별도의 투여 형태로 투여된다.
- [0197] **키트/제조 물품**
- [0198] 본원에 기재된 치료 적용에 사용하기 위해, 키트 및 제조 물품이 또한 본원에 기재되어 있다. 이러한 키트는 바이알, 튜브 등과 같은 하나 이상의 용기를 수용하도록 구획화된 캐리어, 패키지 또는 용기를 포함할 수 있으며, 각각의 용기(들)는 본원에 기재된 방법에 사용되는 개별 요소 중 하나를 포함한다. 적합한 용기는, 예를 들어, 병, 바이알, 주사기 및 시험 튜브를 포함한다. 용기는 유리 또는 플라스틱과 같은 다양한 재료로 형성될 수 있다.
- [0199] 예를 들어, 용기(들)는 본원에 개시된 트라피딜 유도체를 임의로 조성물 내에 또는 본원에 개시된 바와 같은 또 다른 제제(예를 들어, 레보도파 및/또는 카르비도파)와 조합하여 포함할 수 있다. 용기(들)는 임의로 멸균 접근 포트를 갖는다(예를 들어, 용기는 정맥내 용액 백 또는 피하 주사 바늘로 뚫을 수 있는 마개를 갖는 바이알일 수 있다). 이러한 키트는 임의로 본원에 기재된 방법에서의 이의 사용과 관련된 식별 설명 또는 라벨 또는 지침과 함께 화합물을 포함한다.
- [0200] 키트는 전형적으로 본원에 개시된 트라피딜 유도체의 사용에 대한 상업적 및 사용자 관점에서 바람직한 다양한 재료(예컨대 시약, 임의로 농축된 형태 및/또는 장치) 중 하나 이상을 각각 포함하는 하나 이상의 추가 용기를 포함할 것이다. 이러한 물질의 비제한적인 예는 완충제, 희석제, 필터, 바늘, 주사기; 캐리어, 패키지, 용기, 바이알 및/또는 내용물 및/또는 사용 지침이 나열된 튜브 라벨, 및 사용 지침이 포함된 패키지 삽입물을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 전형적으로 일련의 지침도 포함될 것이다.
- [0201] 라벨은 용기 상에 있거나 용기와 관련될 수 있다. 라벨을 형성하는 문자, 숫자 또는 기타 문자가 용기 자체에 부착, 성형 또는 예칭되는 경우 라벨이 용기 상에 있을 수 있고; 라벨은, 예를 들어, 패키지 삽입물과 같이 용기도 보유하는 저장소(receptacle) 또는 캐리어 내에 존재하는 경우 용기와 관련될 수 있다. 라벨은 내용물이 특정 치료 적용에 사용되어야 함을 나타내는 데 사용될 수 있다. 라벨은 또한 본원에 기재된 방법에서와 같이 내용물의 사용에 대한 지침을 나타낼 수 있다. 이들 다른 치료제는, 예를 들어, 의사용 탁상 편람(Physicians' Desk Reference: PDR)에 나타난 양으로 또는 당업자에 의해 달리 결정된 양으로 사용될 수 있다.
- [0202] **정의**
- [0203] 본원에 기재된 본 개시내용의 이해를 용이하게 하기 위해, 다수의 용어들이 아래에 정의된다.
- [0204] 본원에 사용된 바와 같이, 단수 형태 "a," "an" 및 "the"는 달리 구체적으로 언급되지 않는 한 복수 관사를 지칭할 수 있다. 일반적으로, 본원에 사용된 명명법 및 본원에 기재된 유기 화학, 의약 화학 및 약리학에서의 실험실 절차는 당업계에 잘 알려져 있고 일반적으로 사용되는 것들이다. 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술 및 과학 용어들은 일반적으로 본 개시내용이 속하는 당업계의 숙련가에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본원의 용어에 대한 정의가 복수 개 있는 경우, 달리 언급되지 않는 한 이 섹션의 정의가 우선한다.
- [0205] 용어 "대상체"는 인간 또는 비인간을 포함하는 임의의 동물, 바람직하게는 포유동물을 지칭한다. 용어 "대상체" 및 "환자"는, 예를 들어, 인간 대상체와 같은 포유동물 대상체와 관련하여 본원에서 상호교환 가능하게 사용된다. 어떤 용어도 의료 전문가(예를 들어, 의사, 간호사, 의사 보조, 위생병, 호스피스 직원)의 감독을 필요로

하는 것으로 해석되어서는 안된다.

- [0206] 용어 "치료하다", "치료하는" 및 "치료"는 운동 장애, 질환, 또는 병태; 또는 운동 장애, 질환, 또는 병태와 관련된 하나 이상의 증상을 완화하거나 없애는 것; 또는 장애, 질환, 또는 병태 자체의 원인(들)을 완화하거나 근절하는 것을 의미한다.
- [0207] 용어 "예방하다", "예방하는" 및 "예방"은 파킨슨병 또는 파킨슨병과 관련된 운동 장애; 및/또는 이에 수반되는 증상의 발병을 지연 또는 방지하거나, 대상체가 질환에 걸리는 것을 금지하거나, 대상체가 파킨슨병 또는 파킨슨병과 관련된 운동 장애에 걸릴 위험을 감소시키는 방법을 지칭한다.
- [0208] 용어 "치료적 유효량"은 투여될 때 파킨슨병 또는 파킨슨병과 관련된 운동 장애의 하나 이상의 증상의 발병을 예방하거나 어느 정도 완화하기에 충분한 본원에 개시된 트라피딜 유도체의 양을 지칭한다. 용어 "치료적 유효량"은 또한 연구원, 의사, 의사 또는 임상가가 찾는 세포, 조직, 시스템, 동물 또는 인간의 생물학적 또는 의학적인 반응을 이끌어내기에 충분한 본원에 개시된 트라피딜 유도체의 양을 지칭한다.
- [0209] 용어 "치료적 유효량 이하"는 의도된 적응증의 치료에 치료적으로 효과적인 것으로 간주되는 투여량 미만한 치료제의 양을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 치료제는 레보도파이다.
- [0210] 용어 "약학적으로 허용되는 담체," "약학적으로 허용되는 부형제," "생리학적으로 허용되는 담체," 또는 "생리학적으로 허용되는 부형제"는 액체 또는 고체 충전제, 희석제, 부형제, 용매 또는 캡슐화 물질과 같은 약학적으로 허용되는 물질, 조성물 또는 비히클을 지칭한다. 각 성분은 약학 제형의 다른 성분과 상용성일 수 있다는 의미에서 "약학적으로 허용되는" 것이어야 한다. 또한 합리적인 이점/위험 비율에 상응하여 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응, 면역원성 또는 기타 문제나 합병증 없이 인간 및 동물의 조직 또는 기관과 접촉하여 사용하기에 적합해야 한다. 문헌(*Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 21st Edition; Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, 2005; *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 5th Edition; Rowe et al., Eds., The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association: 2005; and *Handbook of Pharmaceutical Additives*, 3rd Edition; Ash and Ash Eds., Gower Publishing Company: 2007; *Pharmaceutical Preformulation and Formulation*, Gibson Ed., CRC Press LLC: Boca Raton, FL, 2004))을 참조한다.
- [0211] 용어 "약학 조성물"은 본원에 개시된 화합물과 희석제 또는 담체와 같은 다른 화학 성분의 혼합물을 지칭한다.
- [0212] 용어 "중수소 농축도"는 수소 대신 분자의 주어진 위치에서 중수소의 혼입 백분율을 지칭한다. 예를 들어, 주어진 위치에서 약 1%의 중수소 농축도는 주어진 샘플에 있는 분자의 약 1%가 지정된 위치에서 중수소를 함유한다는 것을 의미한다. 중수소의 자연 발생 분포는 약 0.0156%이기 때문에 비농축 출발 물질을 사용하여 합성된 화합물의 임의의 위치에서 중수소 농축도는 약 0.0156%이다. 중수소 농축도는 질량 분석 및 핵 자기 공명 분광법을 포함하는 당업자에게 알려진 통상적인 분석 방법을 사용하여 결정될 수 있다.
- [0213] 용어 "동위원소 농축도"는 원소의 더 만연한 동위원소 대신에 분자의 주어진 위치에서 원소의 덜 만연한 동위원소의 혼입 백분율을 지칭한다.
- [0214] 용어 "비-동위원소로 농축된"은 다양한 동위원소의 백분율이 자연 발생 백분율과 실질적으로 동일한 분자를 지칭한다.
- [0215] 용어 "약" 또는 "대량"은 값이 어떻게 측정 또는 결정되는지에 부분적으로 의존하는 당업자에 의해 결정된 특정 값에 대한 허용 가능한 오차를 의미한다. 특정 실시양태에서, "약"은 1개 이상의 표준 편차를 의미할 수 있다.
- [0216] 용어 "활성 성분"은 장애 또는 질환의 하나 이상의 증상을 치료, 예방 또는 개선하기 위해 대상체에게 단독으로 또는 하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제와 함께 투여되는 화합물을 지칭한다.
- [0217] **실시예**
- [0218] **실시예 1: 화학식 I에 따른 트라피딜 유도체의 합성**
- [0219] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물은 반응식 1에 나타낸 바와 같이 합성된다. 일부 실시양태에서, Y는 수소 또는 중수소이다.



[0220]

[0221]

반응식 1

[0222]

실시예 2: 파킨슨병과 관련된 운동 장애 치료

[0223]

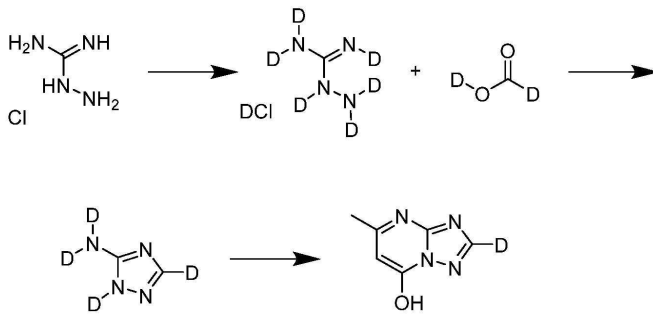
파킨슨병과 관련된 운동 장애로 진단된 대상체에게 치료적 유효량의 화학식 I에 따른 트라피딜 유도체, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 공결정 또는 용매화물, 및 레보도파를 투여함으로써 대상체의 운동 장애를 치료 또는 예방한다.

[0224]

실시예 3: 중수소 치환된 디에틸아민으로부터 트라피딜 유도체의 합성

[0225]

제조예 1 중간체 3a의 합성



[0226]

[0227]

반응식 3a

[0228]

아미노구아니딘 히드로클로라이드(30 g)를 D₂O(25 g)에 첨가하고 용액을 55°C에서 1시간 동안 교반한 다음, 환류시켰다. 톨루엔(225 mL)을 첨가하고 공비 혼합물의 증류에 의해 물을 제거하였다. 이 과정을 3회 반복하고 생성물을 동결건조시켜 31.9 g(97%)의 아미노구아니딘-d₆ 중염화물(deuterochloride)을 수득하였다.

[0229]

온도 프로브, 자기 교반기 및 N₂ 분위기가 장착된 2 L 3구 환저 플라스크에 아미노구아니딘-d₆ 중염화물(26 g, 221 mmol) 및 포름산-d₂(16 g, 332 mmol)를 채웠다. 톨루엔(1 L)을 첨가하고 반응물을 1시간 동안 45°C로 가열한 다음, 30분에 걸쳐 85°C로 가열하고 85°C에서 1시간 동안 교반하였다. 플라스크에 딘-스타크 트랩(Dean-Stark trap)을 장착하고 밤새 환류 가열하였다. 16시간 후, 침전물을 수집하고, 톨루엔으로 세척하고, 건조시켜 26 g(94%) 1H-1,2,4-트리아졸-1,3-d₂-5-아민-d₂ 중염화물을 수득하였다.

[0230]

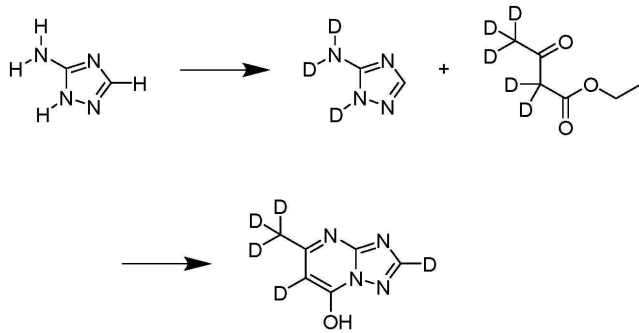
온도 프로브, 자기 교반기 및 N₂ 분위기가 장착된 2 L 3구 환저 플라스크에 아세트니트릴(2000 mL) 및 1H-1,2,4-트리아졸-1,3-d₂-5-아민-d₂ 중염화물(26 g, 206 mmol)을 채우고 55°C로 가열하였다. 현탁액에 Cs₂CO₃(102 g, 315 mmol)을 첨가하고 현탁액을 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 뜨겁게 여과하고 여액을 증발시켜 1H-1,2,4-트리아졸-1,3-d₂-5-아민-d₂(18.3 g, 40%)를 연한 황색 고체로서 수득하였다.

[0231]

온도 프로브, 자기 교반기 및 N₂ 분위기가 장착된 250 mL 3구 환저 플라스크에 1H-1,2,4-트리아졸-1,3-d₂-5-아민-d₂(7.3 g, 83 mmol), 에틸 아세트아세테이트(11.9 g, 91 mmol) 및 아세트산(58 mL)으로 채우고, 반응 혼합물을 6시간 동안 환류 가열하였다. 반응 혼합물을 15°C로 냉각시키고 에틸 에테르(100 mL)를 교반 용액에 첨가하였다. 현탁액을 15분 동안 교반하고 침전물을 수집하고 에틸 에테르로 세척하였다. 1시간 동안 방치하면, 여액

에 형성된 침전물의 제2 수확물을 수집하였다. 수확물을 합하고 동결건조시켜 8.5 g(56 mmol, 68%) 5-(메틸- d_3)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리미딘-2,6- d_2 -7-올을 얻은 분홍색 고체로서 수득하였다.

[0232] **제조예 2 중간체 3b의 합성**



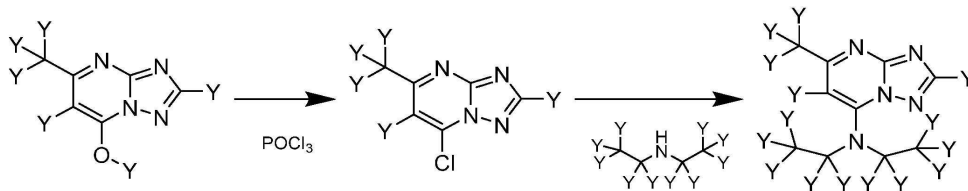
[0233]

[0234] **반응식 3b.**

[0235] 1H-1,2,4-트리아졸-5-아민의 25 g 샘플을 50 g의 메탄올- d_4 로 45°C에서 24시간 동안 처리하고 증발시켰다. 이 과정을 4회 반복하고 생성물을 동결건조시켜 25 g(97%) 1H-1,2,4-트리아졸-1- d -5-아민- d_2 를 수득하였다.

[0236] 에틸 아세토아세테이트- d_6 (CDN 동위원소, 9.16 g, 68 mmol)와 1H-1,2,4-트리아졸-1- d -5-아민- d_2 (5 g, 68 mmol)의 혼합물을 5.5시간 동안 환류시키고 실온으로 냉각시키고 밤새 교반하였다. 침전물을 수집하고 차가운 에틸 아세테이트(1 x 50 mL)로 세척하여 5-(메틸- d_3)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리미딘-2,6- d_2 -7-올(7.3 g, 70%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0237] 하기 트라피딜 유도체는 하기 반응식 2에 따라 적절한 중수소화 디에틸아민을 사용하여 합성되었으며, 여기서 Y는 수소 또는 중수소 원자를 나타낸다.



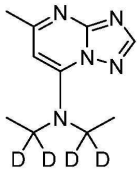
[0238]

[0239] **반응식 2**

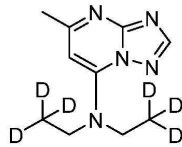
[0240] 7 g의 중수소화되지 않은 5-(메틸)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리미딘-7-올 또는 중간체 3a 또는 중간체 3b의 샘플을 56 mL 옥시삼염화인(600 mmol, 13 당량)에 현탁시키고 2-3시간 동안 환류 가열하였다. 혼합물을 증발시키고 잔류물을 물(1 L)로 희석하고 30% 수산화암모늄으로 최종 pH 7.5로 중화시켰다. 수용액을 클로로포름(1 x 1000 mL, 2 x 500 mL)으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(1 x 100 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고 증발시켰다. 잔류물을 1:1 클로로포름:에틸 아세테이트에 용해시키고, 100 g의 실리카 겔에 로딩하고, 생성물을 에틸 아세테이트로 용리시켰다. 합한 용리액을 증발시켜 4-5 g(50-70%)의 적절한 클로라이드 중간체를 회백색 고체로서 수득하였다.

[0241] 실온에서 에탄올(50 mL) 중 중수소화된-디에틸아민(0.719 g, 1.1 당량)의 교반 용액에 트리에틸아민(2.088 g, 2.5 당량)에 이어 염화물-중간체(1.4 g, 1.0 당량)를 첨가하고, 반응 혼합물을 2시간 동안 환류 가열하였다. 반응물을 증발시키고 잔류물을 물(25 mL)에 용해시키고 톨루엔(4 x 75 mL)으로 추출하였다. 합한 톨루엔 층을 염수(1 x 25 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 증발시켰다. 조 생성물을 디클로로메탄 중 0 - 20% 에틸 아세테이트 구배를 사용하여 실리카 겔 상에서 정제하였다. 전형적인 수율: 1 g, 60%.

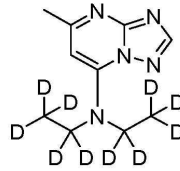
[0242] 실시예 3-1, 3-2, 및 3-3은 ¹H 및 ¹³C NMR 및 GCMS에 의해 특성확인되었으며 그 결과는 하기 표 A에 나타낸다. 실시예 3-1("3-1")은 디에틸아미노 사슬에 4개의 중수소 원자를 갖고, 실시예 3-2("3-2")는 6개의 중수소 원자를 갖고, 실시예 3-3("3-3")은 총 10개의 중수소 원자를 갖는다(3-1로부터 4개의 중수소 원자와 3-2로부터 6개의 중수소 원자를 합함).



실시예 3-1



실시예 3-2



실시예 3-3

[0243]

[0244]

표 A:

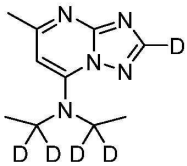
실시예 3-1 내지 3-3의 ¹H 및 ¹³C NMR 및 GCMS 특성확인

실시예	¹ H NMR (400 MHz, 클로로포름-d)	¹³ C NMR (100 MHz, 클로로포름-d)	GCMS
3-1	δ 8.23 (s, 1H), 5.95 (s, 1H), 2.53 (s, 3H), 1.33 (s, 6H)	δ 163.90, 158.01, 153.98, 148.86, 91.92, 45.13 (m), 25.20, 13.12	m/z 209.1
3-2	δ 8.19 (s, 1H), 5.92 (s, 1H), 3.79 (s, 4H), 2.49 (s, 3H)	δ 163.86, 157.97, 153.90, 148.88, 91.99, 45.58, 25.16, 12.51 (m)	m/z 211.2
3-3	δ 8.17 (s, 1H), 5.89 (s, 1H), 2.47 (s, 3H)	δ 163.88, 158.00, 153.96, 148.87, 91.90, 44.96 (m), 25.18, 12.31 (m)	m/z 215.2

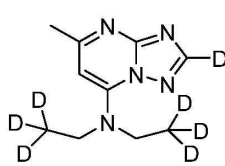
[0245]

[0246]

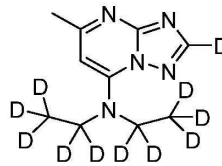
중간체 3a로부터 제조된 실시예 3-4 내지 3-6은 ¹H 및 ¹³C NMR 및 GCMS로 특성확인했으며 그 결과는 하기 표 B에 나타낸다.



실시예 3-4



실시예 3-5



실시예 3-6

[0247]

[0248]

표 B:

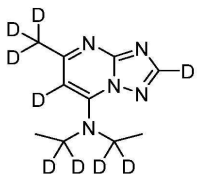
실시예 3-4 내지 3-6의 ¹H 및 ¹³C NMR 및 GCMS 특성확인

실시예	¹ H NMR (400 MHz, 클로로포름-d)	¹³ C NMR (100 MHz, 클로로포름-d)	GCMS
3-4	δ 5.94 (s, 1H), 2.52 (s, 3H), 1.33 (s, 6H)	δ 163.83, 157.95, 153.90 (m), 148.79, 91.88, 45.08 (m), 25.14, 13.10	m/z 210.1
3-5	δ 5.94 (s, 1H), 3.82 (s, 4H), 2.52 (s, 3H)	δ 163.84, 157.95, 153.90 (m), 148.87, 91.99, 45.58, 25.15, 12.50 (m)	m/z 212.2
3-6	δ 5.89 (s, 1H), 2.52 (s, 3H)	δ 163.85, 157.97, 153.92(m), 148.86, 91.89, 44.96 (m), 25.16, 12.12 (m)	m/z 216.2

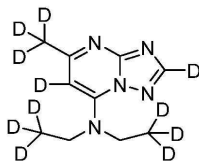
[0249]

[0250]

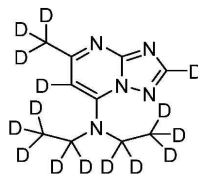
중간체 3b로부터 제조된 실시예 3-7 내지 3-9는 ¹H 및 ¹³C NMR 및 GCMS로 특성확인했으며, 그 결과는 하기 표 C에 나타낸다.



실시예 3-7



실시예 3-8



실시예 3-9

[0251]

[0252] 표 C:

실시예 3-7 내지 3-9의 ¹H 및 ¹³C NMR 및 GCMS 특성확인

실시예	¹ H NMR (400 MHz, 클로로포름-d)	¹³ C NMR (100 MHz, 클로로포름-d)	GCMS
3-7	δ 1.27 (s, 6H)	δ 163.98, 157.90, 153.99 (m), 148.86, 91.70 (t, J = 25.3 Hz), 45.13 (m), 24.52 (m), 13.14	m/z 214.2
3-8	δ 3.79 (s, 4H)	δ 163.98, 157.93, 153.98(m), 148.92, 91.79 (t, J = 25.3 Hz), 45.64, 24.52 (m), 12.53 (m)	m/z 216.2
3-9	양성자 없음	δ 163.71, 157.86, 153.96, 148.89, 91.69 (t, J = 25.3 Hz), 45.03 (m), 24.29, 12.33 (m)	m/z 220.2

[0253]

[0254] 실시예 4: 트라피딜과 비교한 실시예 3-1 내지 3-3의 약동학적 특성

[0255] 약물 분자에서 수소를 중수소로 대체하면 대사에서 상당한 변화를 유발할 수 있고 약물의 생물학적 효과, 예컨대 이들의 약동학(PK) 프로파일에 유의한 변화를 제공할 수 있다. 이러한 대체는 또한 독성 대사산물의 형성을 감소시켜 독성을 낮추는 효과를 가질 수 있다. 일반적으로, 더 많은 중수소 원자를 갖는 약물 분자는 더 적은 중수소 원자를 갖는 동일한 약물 분자와 비교하여 감소된 대사를 가질 것으로 예상된다.

[0256] 본원에 나타낸 바와 같이, 중수소화된 트라피딜 유도체는 비변형된 트라피딜과 비교하여 우수한 PK 프로파일을 나타냈다. 예상외로, 본 개시내용의 발명자들은 더 적은 중수소를 갖는 특정 중수소화된 트라피딜 유도체가 더 많은 중수소를 갖는 필적할만한 중수소화된 트라피딜 유도체와 비교하여 우수한 PK 프로파일을 나타낸다는 것을 발견하였다.

[0257] 수컷 스프라구 돌리 래트(군당 n = 5)에게 트라피딜 3-1, 3-2, 또는 3-3을 경구로 킬로그램당 17.5 밀리그램(mg/kg)을 투여하였다. 생리학적으로 적절한 트라피딜 용량에 해당하기 때문에 17.5 mg/kg이 선택되었다(이 설치류 용량의 C_{max}는 200 mg 캡슐에 대한 인간 C_{max}의 절반과 동일함). 혈장 샘플을 0.25, 0.50, 0.75, 1, 2, 4, 8, 12 및 24시간 시점에서 수집하였다. 표 1A-1C는 경구 투여로 시험된 각 화합물에 대한 PK 프로파일을 제공한다.

[0258] 도 1은 이 실험으로부터의 결과를 선형 스케일로 나타낸다. 모든 트라피딜 중수소화된 유도체는 트라피딜과 비교하여 C_{max}에서 증가된 혈장 농도를 나타내었다. 더 높은 C_{max}는 예상대로 더 높은 AUC와도 상응했다. 그러나, 단지 3-1만이 트라피딜에 비해 반감기에서 유의한 변화를 나타냈다. 이러한 변화는 또한 3-2 및 3-3에 비해 유의하였다. 이러한 변화는 트라피딜과 비교하여 C_{max}/AUC 비율이 상응하게는 유의하게 변형된 반면, 3-2 및 3-3은 트라피딜과 비교하여 C_{max}/AUC 비율에서 유의하게 변형된 변화는 없다. 이것은 더 많은 중수소를 가진 트라피딜 유도체가 더 적은 중수소 원자를 가진 유도체보다 더 긴 반감기를 가질 것으로 예상되기 때문에 예상치 못한 결과이다. 특히, 3-1의 중수소 원자와 3-2의 중수소 원자를 모두 포함하는 3-3은 대사에서 가장 큰 변화를 볼 것으로 예상될 것이다. 그러나 3-1과 3-2의 상가 효과 대신에 길항 효과가 관찰되었다.

[0259] 도 2는 동일한 결과를 로그 스케일로 나타낸다. 3-1은 경구 투여될 때 3-1이 3-2, 3-3 및 트라피딜보다 느린 속도로 래트에서 대사됨을 나타내는 감소된 기울기(다른 3개의 화합물에 비해)를 나타낸다. 대사율의 순위는 예상치 못한 것이었다.

[0260] 표 1A.

경구 투여를 위해 시험된 트라피딜 및 트라피딜 유도체의 PK 특성. "NS"는 "유의하지 않음"을 의미하고; "*"는 "3-2에 비해 p<0.05"를 의미하고; "@"는 "3-3에 비해 p<0.05"임을 의미한다.

평균 값	트라피딜	3-1	3-2	3-3	p 값 (3-1 v T)	p 값 (3-2 v T)	p 값 (3-3 v T)
Cmax (ng/mL)	2350	5000	6980	4490	0.0265	0.00398	0.0384
AUC (ng/mL*h)	2020	8870	8111	5107	3.14e-4@	3.64e-4@	0.0154
Cmax/AUC	1.23	0.557	0.894	0.894	5.38e-3*,@	NS	NS
Tmax (h)	0.25	0.3	0.3	0.35	NS	NS	NS
T(1/2) (h)	0.472	1.057	0.670	0.523	4.25e-3*,@	NS	NS
CL (L/h/kg)	5.48	2.36	1.99	5.35	0.0291@	0.0165	NS

[0261]

[0262] 표 1B.

경구 투여된 트라피딜 유도체에 대한 반감기 동적 중수소 동위원소 효과

	3-1	3-2	3-3
반감기 KDIE	2.241	1.420	1.109
95% CI	[1.65, 2.91]	[0.997, 1.90]	[0.93, 1.33]

[0263]

[0264] 표 1C.

경구 투여된 트라피딜 유도체에 대한 변동 계수

변동 계수	트라피딜	3-1	3-2	3-3
Cmax (ng/mL)	0.526	0.360	0.317	0.325
AUC (ng/mL*h)	0.544	0.255	0.250	0.384

[0265]

[0266] 또한, 표 1C에서 알 수 있는 바와 같이, Cmax 및 AUC의 변동 계수는 모든 중수소화된 유도체로 감소하였다. 이러한 변동의 감소는 동물 및/또는 인간에 걸친 혈장 농도 프로파일이 개별 대상체 간의 변동성을 덜 나타낼 것임을 시사한다.

[0267] 화합물을 정맥내 투여(1 mg/kg)한 것을 제외하고는 수컷 스프라구 돌리 래트의 새로운 코호트에서 유사한 실험을 수행하였다. 표 2A-2B는 정맥내 투여로 시험된 각 화합물에 대한 PK 매개변수를 제공한다.

[0268] 도 3은 이 실험으로부터의 결과를 선형 스케일로 나타내고 도 4는 동일한 결과를 로그 스케일로 나타낸다. 표 2B에 나타난 바와 같이, 모든 트라피딜 유도체는 트라피딜에 비해 더 긴 반감기를 나타내었고, 경구 투여 결과와 유사하게 3-1이 가장 긴 반감기를 나타내었다. 또한, Cmax는 3-1 및 3-2에서 증가했지만 3-3에서는 증가하지 않았다. 이것은 예상치 못한 결과였다.

[0269] 표 2A.

정맥내 투여에 대해 시험된 트라피딜 및 트라피딜 유도체의 PK 특성. "NS"는 "유의하지 않음"을 의미하고; "*"는 "3-2 에 비해 p<0.05"를 의미하고; "@"는 "3-3 에 비해 p<0.05"임을 의미한다.

평균 값	트라피딜	3-1	3-2	3-3	p 값 (3-1 v T)	p 값 (3-2 v T)	p 값 (3-3 v T)
Cmax (est)	1010	1420	1770	727	0.0135@	0.00558@	0.000827
AUC	226	447	521	204	1.78e-5@	1.58e-4@	NS
Cmax/AUC	4.49	3.19	3.43	3.57	0.00287	0.0264	0.00788
T(1/2)	0.140	0.204	0.186	0.177	0.0191	0.0299	0.0172
CL (L/h/kg)	4.49	2.25	1.97	4.92	7.52e-5@	5.22e-5@	NS

[0270]

[0271] 표 2B.

정맥내 투여된 트라피딜 유도체에 대한 반감기 동적 중수소 동위원소 효과

	3-1	3-2	3-3
반감기 KDIE	1.46	1.33	1.236
95% CI	[1.125, 1.831]	[1.055, 1.637]	[1.0549, 1.443]

[0272]

[0273] 트라피딜 및 트라피딜 유도체 3-1, 3-2 및 3-3의 생체이용률을 계산하였다. 생체이용률은 경구 투여로부터 얼마나 많은 약물이 전신 순환에 도달하는지에 대한 비율이다. 이는 경구 투여(PO)의 AUC와 혈류로의 직접 투여(IV)를 비교하여 계산하였다.

[0274]

$$F = \frac{AUC_{PO} \cdot D_{IV}}{AUC_{IV} \cdot D_{PO}}$$

[0275]

용량이 PO 및 IV 투여 사이에 상이하기 때문에, AUC는 그에 따라 용량에 의해 조정된다. 표 3은 트라피딜, 3-1, 3-2 및 3-3에 대해 계산된 생체이용률을 제공한다.

[0276]

표 3.

트라피딜 및 유도체의 생체이용률 (F)

	트라피딜	3-1	3-2	3-3	p 값 (3-1 v T)	p 값 (3-2 v T)	p 값 (3-3 v T)
F	0.511	1.133	0.889	1.428	0.0111	0.0658	0.0116
F (95% CI)	[0.179, 0.871]	[0.792, 1.503]	[0.627, 1.217]	[0.763, 2.119]			

[0277]

[0278] 표 3은 3-1 및 3-3이 상당히 우수한 생체이용률을 나타내고 3-2가 우수한 생체이용률을 향하는 경향이 있다는 것을 나타낸다(p = 0.0658). 변동성은 크지만 트라피딜은 95% 신뢰 구간 내에서 100% 미만의 생체이용률을 나타내었고 중수소 기반 유도체는 모두 95% 신뢰 구간 내에서 완전한 생체이용률을 나타냈다.

[0279]

실시예 5: 트라피딜과 비교한 트라피딜 유도체(3-1 내지 3-9)의 대사 안정성

[0280]

트라피딜 및 중수소화된 유도체의 대사 안정성을 래트 및 인간 간 마이크로솜(0.5 mg/mL 단백질 농도)을 사용하여 결정하였다. 트라피딜 및 화합물 3-1 내지 3-9를 1 mM의 NADPH를 첨가하여 1 uM에서 검정하였다. LC/MS/MS를 사용하여 t = 0, 15, 30, 및 60분에서 래트 마이크로솜(실험당 n = 3)에서 그리고 t = 0, 30, 60, 90, 및 120

본에서 인간 마이크로솜(실험당 n = 4)에서 화합물 소실율 %를 상대적으로 정량화하였다.

[0281] 몇몇 화합물의 소실율 %에 기반하여, 시험관내 반감기를 계산할 수 있고 제거를 추정할 수 있다. 표 4 및 5는 각각 래트 및 인간 간 마이크로솜에 대한 트라피딜에 대한 화합물 3-1 내지 3-9의 반감기를 나타낸다. 래트 마이크로솜 결과는 화합물 3-1에 대한 반감기의 유의한 증가와 함께 생체내 설치류(실시에 4)에서 관찰된 것과 유사하다. 인간 간 마이크로솜에서 증가된 반감기(표 5)는 인간에서 약동학적 결과의 해석에 대한 증거를 제공한다.

[0282] 표 4.

트라피딜 유도체(래트 간 마이크로솜)의 상대적인 반감기 변화

화합물	반감기 (트라피딜로 정규화됨)	p 값
3-1	1.65	7.31E-04
3-2	1.14	0.253
3-3	1.41	9.81E-03
3-4	3.30	6.00E-03
3-5	2.32	0.0242
3-6	3.57	4.59E-03
3-7	2.89	9.87E-03
3-8	1.10	0.714
3-9	2.40	0.0211

[0283]

[0284] 표 5.

트라피딜 유도체(인간 간 마이크로솜)의 상대적인 반감기 변화

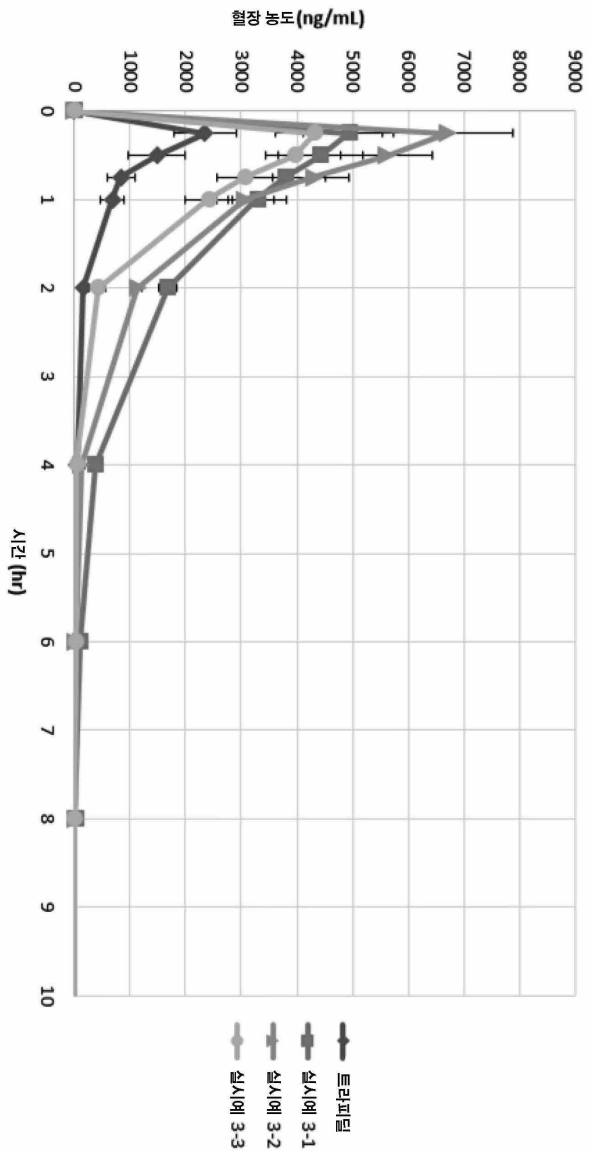
화합물	반감기 (트라피딜로 정규화됨)	p 값
3-1	2.03	0.0195
3-2	0.896	0.588
3-3	1.40	0.188
3-4	3.75	0.253
3-5	1.01	0.657
3-6	1.39	0.884
3-7	0.767	0.253
3-8	0.710	0.169
3-9	1.81	0.608

[0285]

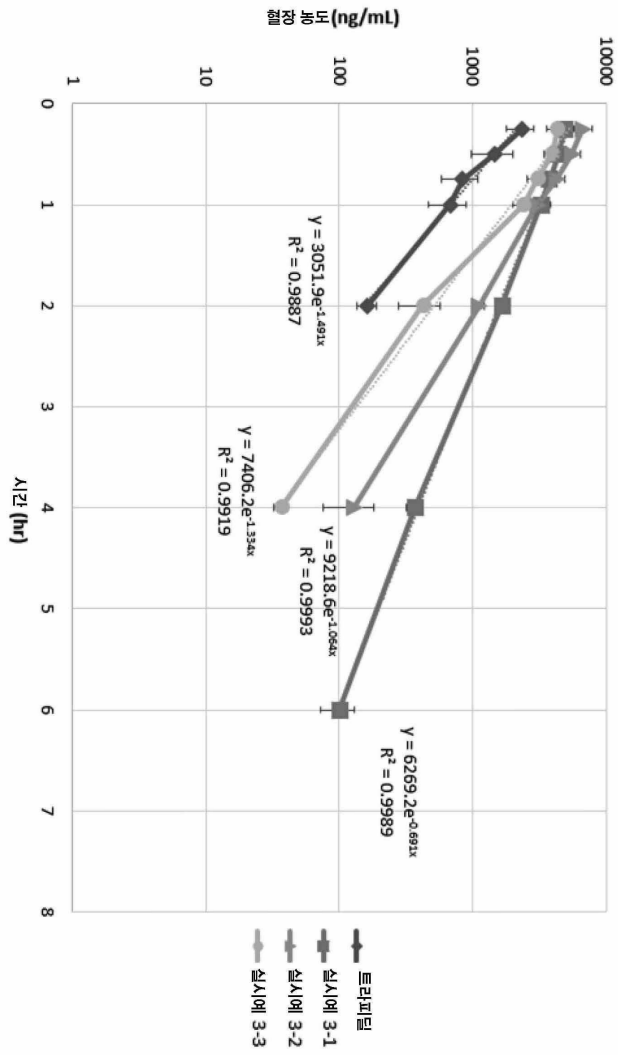
[0286] 본 발명의 바람직한 실시양태를 본원에 나타내고 설명되었지만, 그러한 실시양태는 단지 예로서 제공된다는 것은 당업자에게 명백할 것이다. 수많은 변형, 변화 및 대체는 이제 본 발명으로부터 벗어나지 않고 당업자에게 발생할 것이다. 본원에 기재된 본 발명의 실시양태에 대한 다양한 대안들이 본 발명을 실시함에 있어서 사용될 수 있다는 것을 이해해야 한다. 다음 청구범위는 본 발명의 범위를 정의하고 이러한 청구항의 범위 내의 방법 및 구조 및 그 등가물이 이에 의해 포함되는 것으로 의도된다.

도면

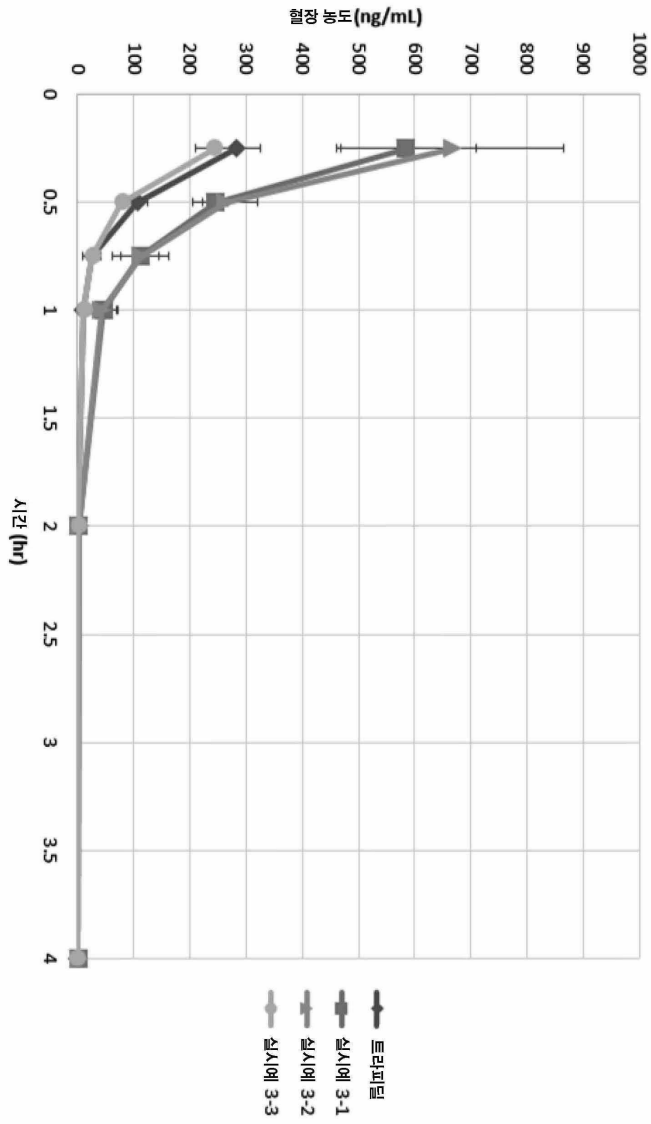
도면1



도면2



도면3



도면4

