(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0003308
(43) 공개일자 2023년01월05일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/20 (2006.01) *A61K 31/4745* (2006.01)
A61P 25/14 (2006.01) *A61P 25/28* (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 9/20 (2013.01)
A61K 31/4745 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2022-7043234(분할)
(22) 출원일자(국제) 2018년03월15일
심사청구일자 2022년12월14일
(62) 원출원 특허 10-2019-7030354
원출원일자(국제) 2018년03월15일
심사청구일자 2021년03월15일
(85) 번역문제출일자 2022년12월08일
(86) 국제출원번호 PCT/US2018/022562
(87) 국제공개번호 WO 2018/170214
국제공개일자 2018년09월20일
(30) 우선권주장
62/471,484 2017년03월15일 미국(US)

(71) 출원인
오스펙스 파마슈티칼스, 인코포레이티드
미국 07054 뉴저지주 파시패니 인터페이스 파크웨이 400
(72) 발명자
장 쳉지
미국 93130 캘리포니아주 샌디에고 사우쓰햄프턴 코브 5245
케르 짐
미국 19454 펜실베니아주 노쓰 웨일즈 호르샴 로드 1090
(74) 대리인
김진희, 김태홍

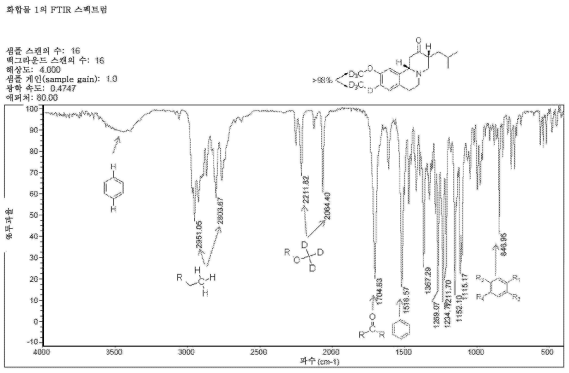
전체 청구항 수 : 총 22 항

(54) 발명의 명칭 **듀테트라베나진의 유사체, 이의 제조 및 용도**

(57) 요 약

본 개시 내용은 듀테트라베나진 유사체, 이를 포함하는 조성물 및 듀테트라베나진을 포함하는 조성물에서 이를 검출하는 방법에 관한 것이다.

대 표 도



(52) CPC특허분류
A61P 25/14 (2018.01)
A61P 25/28 (2018.01)

명 세 서

청구범위

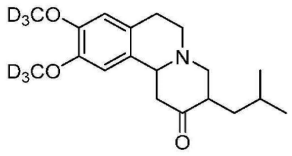
청구항 1

듀테트라베나진(deutetrabenazine) 원약 및 약학적으로 허용 가능한 담체의 혼합물을 포함하는 정제 형태의 약학 조성물로서, 듀테트라베나진 원약은

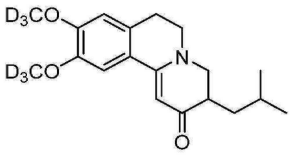
5 mg 내지 30 mg의 듀테트라베나진; 및

C18, 150 x 4.6 mm, 3.5 ㎛ 컬럼 및 220 nm에서의 포토다이오드 어레이/자외선 검출기를 포함하는 HPLC 방법에 의한 측정에 기초하여, 정제 중의 듀테트라베나진의 농도에 대하여, 0.15 면적% 이하의 양의 화합물 2

를 포함하는 것인 약학 조성물:



듀테트라베나진



화합물 2 .

청구항 2

제1항에 있어서, 화합물 2의 농도가, 정제를 실온에서 24 개월 동안 보관한 후, HPLC 방법에 의한 측정에 기초하여, 정제 중의 듀테트라베나진의 농도에 대하여, 0.4 면적%를 초과하여 증가하지 않는 것인 약학 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서, 화합물 2의 농도가, 정제를 실온에서 1 개월 동안 보관한 후, HPLC 방법에 의한 측정에 기초하여, 정제 중의 듀테트라베나진의 농도에 대하여, 0.3 면적% 이하인 약학 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서, 정제를 실온에서 1 개월 동안 보관한 후, HPLC 방법에 의한 측정에 기초하여, 정제 중의 듀테트라베나진의 농도에 대하여, 0.25 면적% 이하의 화합물 2를 포함하는 약학 조성물.

청구항 5

제1항에 있어서, 화합물 2의 농도가, 정제를 실온에서 1 개월 동안 보관한 후, HPLC 방법에 의한 측정에 기초하여, 정제 중의 듀테트라베나진의 농도에 대하여, 0.2 면적% 이하인 약학 조성물.

청구항 6

제1항에 있어서, 6-24 mg의 듀테트라베나진을 포함하는 약학 조성물.

청구항 7

제1항에 있어서, 1일 1회 투여를 위해 제조되는 약학 조성물.

청구항 8

제1항에 있어서, 1일 1회 초과 투여를 위해 제조되는 약학 조성물.

청구항 9

과운동성 장애가 있는 대상체의 치료 방법으로서, 상기 대상체에 제1항의 약학 조성물을 투여하는 것을 포함하는 치료 방법.

청구항 10

제9항에 있어서, 과운동성 장애가 헌팅턴병인 방법.

청구항 11

제9항에 있어서, 과운동성 장애가 헌팅턴병과 관련된 무도증인 방법.

청구항 12

제9항에 있어서, 과운동성 장애가 지연성 운동장애인 방법.

청구항 13

제9항에 있어서, 과운동성 장애가 투렛 증후군과 관련된 틱인 방법.

청구항 14

제1항에 있어서, 6 mg의 듀테트라베나진을 포함하는 약학 조성물.

청구항 15

제1항에 있어서, 9 mg의 듀테트라베나진을 포함하는 약학 조성물.

청구항 16

제1항에 있어서, 12 mg의 듀테트라베나진을 포함하는 약학 조성물.

청구항 17

제1항에 있어서, 24 mg의 듀테트라베나진을 포함하는 약학 조성물.

청구항 18

제1항에 있어서, 화합물 2의 농도가, 정제를 실온에서 2 개월 동안 보관한 후, HPLC 방법에 의한 측정에 기초하여, 정제 중의 듀테트라베나진의 농도에 대하여, 0.4 면적%를 초과하여 증가하지 않는 것인 약학 조성물.

청구항 19

제1항에 있어서, 화합물 2의 농도가, 실온에서 3 개월 동안 보관한 후, HPLC 방법에 의한 측정에 기초하여, 듀테트라베나진의 농도에 대하여, 0.4 면적%를 초과하여 증가하지 않는 것인 약학 조성물.

청구항 20

제1항에 있어서, 화합물 2의 농도가, 실온에서 6 개월 동안 보관한 후, HPLC 방법에 의한 측정에 기초하여, 듀테트라베나진의 농도에 대하여, 0.4 면적%를 초과하여 증가하지 않는 것인 약학 조성물.

청구항 21

제1항에 있어서, 화합물 2의 농도가, 실온에서 1 개월 동안 보관한 후, HPLC 방법에 의한 측정에 기초하여, 듀테트라베나진의 농도에 대하여, 0.4 면적% 이하인 약학 조성물.

청구항 22

제1항에 있어서, 18 mg의 듀테트라베나진을 포함하는 약학 조성물.

발명의 설명

기 술 분 야

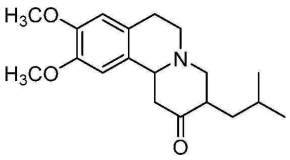
배 경 기 술

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 2017년 3월 15일에 출원된 미국 가출원 제62/471,484호의 이익을 주장하며, 그 전문이 인용에 의해 본원에 포함된다.

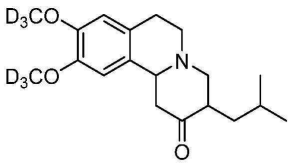
[0003] 발명의 배경

[0004] 테트라베나진(NITOMAN™, XENAZINE™, Ro 1-9569), 1,3,4,6,7,11b-헥사히드로-9,10-디메톡시-3-(2-메틸프로필)-2H-벤조[a]퀴놀린은 소포성 모노아민 수송체 2(VMAT2) 저해제이다. 테트라베나진은 헌팅턴병의 치료를 위해 흔히 처방된다 (Savani et al., Neurology 2007, 68(10), 797; and Kenney et al., Expert Review of Neurotherapeutics 2006, 6(1), 7-17).



[0005] **테트라베나진**

[0006] d_6-테트라베나진(USAN 및 INN: 듀테트라베나진)은 미국에서 상표명 AUSTEDO® 하에 판매되는 테트라베나진의 중수소화 유사체이다. 이는 중수소화되지 않은 약물과 비교할 때 약동학적 특성이 개선되었다. 예를 들어, 미국 특허 제8,524,733호를 참조하기 바란다.



[0007] **d_6-테트라베나진 (듀테트라베나진)**

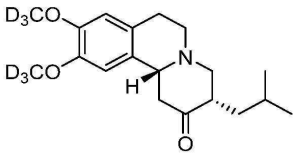
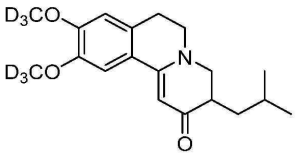
[0008] 듀테트라베나진의 합성 공정은 미국 출원 공보 제2015/0152099호에 개시되어 있다. 듀테트라베나진을 포함하는 약학 조성물은 미국 특허 제9,233,959호에 개시되어 있다. 미국 출원 공보 제2016/0287574호는 비정상적인 비자발적 운동 장애의 치료를 위한 듀테트라베나진을 개시한다. 듀테트라베나진의 원하는 그리고 유익한 효과에도 불구하고, 앞서 언급된 장애를 치료하기 위해 고품질의 조성물이 계속 요구되고 있다.

[0009] 약제가 의도한 대로 작용하는 것을 보장하기 위해, 시판 승인을 원하는 신청자는 제안된 상업용 제조 공정을 사용하여 생산된 그대로 및 보관 후에 약제에서 확인된 불순물을 요약할 것이 요구된다. 신청자는 불순물이 제조 후 및 보관 후 약제에서 확인된 수준에서 생물학적으로 안전하다는 것을 확립해야 한다. 허용되는 불순물 프로파일을 함유하는 약제가 요구된다.

발명의 내용

[0010] 발명의 간단한 요약

[0011] 본 개시 내용은 듀테트라베나진 원약(drug substance) 및 약학적으로 허용 가능한 담체의 혼합물을 포함하는 약학 조성물에 관한 것이며, 여기서, 듀테트라베나진 원약은 듀테트라베나진; HPLC 방법에 의한 측정에 기초하여, 듀테트라베나진의 농도에 대하여, 0.5 면적% 이하의 화합물 1; 및 HPLC 방법에 의한 측정에 기초하여, 듀테트라베나진의 농도에 대하여, 0.15 면적% 이하의 화합물 2를 포함하고; 약학 조성물은 실온에서 1 ~ 24 개월 동안 보관시 안정하다. 화합물 1 및 화합물 2의 화학 구조가 제공된다:

[0012]  화합물 1,  화합물 2

[0013] 본 개시 내용은 화합물 1 또는 화합물 2의 구조를 갖는 단리된 화합물, 및 이의 염 및 입체 이성질체에 관한 것이다.

[0014] 화합물 1 및/또는 화합물 2를 포함하는 조성물뿐만 아니라 상기 화합물을 기준 표준으로서 사용하는 방법이 또한 기재된다.

[0015] 본 개시 내용은 또한 듀테트라베나진을 포함하는 조성물의 샘플이 원치 않은 불순물을 함유하는지를 시험하는 방법에 관한 것이다. 듀테트라베나진 약제의 제조 방법뿐만 아니라 듀테트라베나진 원약을 포함하는 듀테트라베나진 약제를 승인하는 방법이 또한 기재된다. 듀테트라베나진 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 함유하는 의약품을 유통을 위해 승인하는 방법이 기재된다.

[0016] 과운동성 장애가 있는 대상체를 치료하기 위해 본원에 기재된 화합물 및 조성물을 사용하는 방법이 또한 기재된다.

도면의 간단한 설명

[0017] 도 1: 화합물 1의 FTIR 스펙트럼.

도 2: 화합물 1의 ^{1}H NMR.

도 3: 화합물 1의 ^{13}C NMR.

도 4: 화합물 1의 대표적인 크로마토그램.

도 5: 화합물 2의 FTIR 스펙트럼.

도 6: 화합물 2의 ^{1}H NMR.

도 7: 화합물 2의 ^{13}C NMR.

도 8: 화합물 2의 대표적인 크로마토그램.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0018] 본 개시 내용에서, 단수 형태 "하나", "한" 및 "그"는 복수 지칭을 포함하고, 특정 수치에 대한 언급은 문맥상 명백하게 다르게 지시하지 않는 한, 적어도 그 특정 값을 포함한다. 따라서, 예를 들어, "재료"에 대한 언급은 당업자에게 공지된 그러한 재료 및 그 등가물 중 적어도 하나에 대한 언급이다.

[0019] 기술자 "약"을 사용하여 값이 근사치로 표현될 때, 특정 값은 다른 실시양태를 형성하는 것으로 이해될 것이다. 일반적으로, "약"이라는 용어의 사용은 개시된 주제에 의해 얻고자 하는 원하는 특성에 따라 변할 수 있는 근사를 나타내고, 그 기능에 기초하여 그것이 사용되는 특정 상황에서 해석되어야 한다. 본 개시 내용의 일부 양태에서, "약"은 언급된 값의 ± 10%인 값의 범위를 지칭한다. 예를 들면, "약 10"은 "10"뿐만 아니라 "9 ~ 11"을 지칭한다. 당업자는 이것을 일상의 문제로 해석할 수 있을 것이다. 일부 경우에, 특정 값에 사용된 유효 숫자의 수는 "약"이라는 단어의 범위를 결정하는 비제한적인 방법일 수 있다. 다른 경우에, 일련의 값에 사용된 그라데이션은 각각의 값에 대해 "약"이라는 용어에 이용 가능한 의도된 범위를 결정하는데 사용될 수 있다. 존재하는 경우, 모든 범위는 포괄적이고 조합 가능하다. 즉, 범위에 명시된 값에 대한 언급은 해당 범위 내의 모든 값을 포함한다. 파라미터 범위가 제공되는 경우, 그 범위 내의 모든 정수 및 이의 10분의 1도 본 발명에 의해 제공되는 것으로 이해된다. 예를 들면, "20-40 mg"은 20.0 mg, 20.1 mg, 20.2 mg, 20.3 mg, 등 최대 40.0 mg을 포함한다.

[0020] 리스트가 제시될 때, 달리 언급되지 않는 한, 그 리스트의 각 개별 요소 및 그 리스트의 모든 조합은 별도의 실시양태로 해석될 수 있는 것으로 이해해야한다. 예를 들면, "A, B 또는 C"로 제시된 실시양태의 리스트는 실시

양태, "A", "B", "C", "A 또는 B", "A 또는 C", "B 또는 C", 또는 "A, B, 또는 C"를 포함하는 것으로 해석될 수 있다.

[0021] 명확성을 위해, 별도의 실시양태들과 관련하여 본 명세서에 설명된 본 발명의 특정 특징들은 또한 조합되어 단일 실시양태로 제공될 수 있음을 인지할 수 있다. 즉, 명백하게 양립할 수 없거나 배제되지 않는 한, 각각의 개별 실시양태는 임의의 다른 실시양태(들)와 조합 가능한 것으로 간주되며, 이러한 조합은 다른 실시양태인 것으로 간주된다. 반면에, 간결함을 위해, 단일 실시양태와 관련하여 설명 된 본 발명의 다양한 특징은 개별적으로 또는 임의의 하위 조합으로 제공될 수도 있다. 청구 범위는 임의의 선택적인 요소를 배제하도록 작성될 수 있음에 추가로 주목한다. 이처럼, 이 진술은 청구 범위 요소의 언급과 관련하여 "유일하게", "단독" 등과 같은 배타적인 용어의 사용 또는 "부정적인" 제한의 사용을 위한 선행 기초로서 작용하도록 의도된다. 마지막으로, 실시양태는 일련의 단계의 일부 또는 보다 일반적인 구조의 일부로서 설명될 수 있지만, 각각의 상기 단계는 또한 그 자체로 독립적인 실시양태로 간주될 수 있다.

[0022] 본 개시 내용은 실온에서 보관시 안정한 듀테트라베나진 약학 조성물에 관한 것이다. 일부 양태에서, 약학 조성물은 실온에서 약 1 ~ 약 24 개월 동안 보관시 안정하다. 일부 양태에서, 약학 조성물은 실온에서 약 1 ~ 약 18 개월 동안 보관시 안정하다. 일부 양태에서, 약학 조성물은 실온에서 약 1 ~ 약 12 개월 동안 보관시 안정하다. 일부 양태에서, 약학 조성물은 실온에서 약 1 ~ 약 6 개월 동안 보관시 안정하다. 일부 양태에서, 약학 조성물은 실온에서 약 1 ~ 약 3 개월 동안 보관시 안정하다. 일부 양태에서, 약학 조성물은 실온에서 약 1 개월 동안 보관시 안정하다. 예를 들면, 본 개시 내용의 약학 조성물은 실온에서 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 또는 약 24 개월 동안 보관시 안정하다.

[0023] 본 개시 내용의 약학 조성물은 듀테트라베나진 원약과 약학적으로 허용 가능한 담체의 혼합물을 포함한다. 본 개시 내용에 따르면, 듀테트라베나진 원약은 듀테트라베나진, 화합물 1, 및 화합물 2를 포함한다. 특히 바람직한 양태에서, 듀테트라베나진 원약은 듀테트라베나진, HPLC 방법에 의한 측정에 기초하여, 듀테트라베나진의 농도에 대하여, 0.5 면적% 이하의 화합물 1; 및 HPLD 방법에 의한 측정에 기초하여, 듀테트라베나진의 농도에 대하여, 0.15 면적% 이하의 화합물 2를 포함한다.

[0024] 바람직한 양태에서, 듀테트라베나진 원약은, 듀테트라베나진 이외에, HPLC 방법에 의한 측정에 기초하여, 듀테트라베나진의 농도에 대하여, 약 0.5 면적% 이하의 화합물 1을 포함한다. 예시적인 HPLC 방법이 본원에 개시된다. 일부 양태에서, 듀테트라베나진 원약은, HPLC 방법에 의한 측정에 기초하여, 듀테트라베나진의 농도에 대하여, 약 0.1 면적% ~ 약 0.5 면적%의 화합물 1을 포함한다. 일부 양태에서, 듀테트라베나진 원약은, HPLC 방법에 의한 측정에 기초하여, 듀테트라베나진의 농도에 대하여, 약 0.1 면적% ~ 약 0.4 면적%의 화합물 1을 포함한다. 일부 양태에서, 듀테트라베나진 원약은, HPLC 방법에 의한 측정에 기초하여, 듀테트라베나진의 농도에 대하여, 약 0.1 면적% ~ 약 0.3 면적%의 화합물 1을 포함한다. 일부 양태에서, 듀테트라베나진 원약은, HPLC 방법에 의한 측정에 기초하여, 듀테트라베나진의 농도에 대하여, 약 0.1 면적% ~ 약 0.2 면적%의 화합물 1을 포함한다. 일부 양태에서, 듀테트라베나진 원약은, HPLC 방법에 의한 측정에 기초하여, 듀테트라베나진의 농도에 대하여, 약 0.1 면적%의 화합물 1을 포함한다. 일부 양태에서, 듀테트라베나진 원약은, HPLC 방법에 의한 측정에 기초하여, 듀테트라베나진의 농도에 대하여, 약 0.15 면적%의 화합물 1을 포함한다. 일부 양태에서, 듀테트라베나진 원약은, HPLC 방법에 의한 측정에 기초하여, 듀테트라베나진의 농도에 대하여, 약 0.2 면적%의 화합물 1을 포함한다. 일부 양태에서, 듀테트라베나진 원약은, HPLC 방법에 의한 측정에 기초하여, 듀테트라베나진의 농도에 대하여, 약 0.25 면적%의 화합물 1을 포함한다. 일부 양태에서, 듀테트라베나진 원약은, HPLC 방법에 의한 측정에 기초하여, 듀테트라베나진의 농도에 대하여, 약 0.3 면적%의 화합물 1을 포함한다. 일부 양태에서, 듀테트라베나진 원약은, HPLC 방법에 의한 측정에 기초하여, 듀테트라베나진의 농도에 대하여, 약 0.35 면적%의 화합물 1을 포함한다. 일부 양태에서, 듀테트라베나진 원약은, HPLC 방법에 의한 측정에 기초하여, 듀테트라베나진의 농도에 대하여, 약 0.4 면적%의 화합물 1을 포함한다. 일부 양태에서, 듀테트라베나진 원약은, HPLC 방법에 의한 측정에 기초하여, 듀테트라베나진의 농도에 대하여, 약 0.45 면적%의 화합물 1을 포함한다. 일부 양태에서, 듀테트라베나진 원약은, HPLC 방법에 의한 측정에 기초하여, 듀테트라베나진의 농도에 대하여, 약 0.5 면적%의 화합물 1을 포함한다.

[0025] 바람직한 양태에서, 듀테트라베나진 원약은, 듀테트라베나진 이외에, HPLC 방법에 의한 측정에 기초하여, 듀테트라베나진의 농도에 대하여, 약 0.15 면적% 이하의 화합물 2를 포함한다. 예시적인 HPLC 방법이 본원에 개시된다. 일부 양태에서, 듀테트라베나진 원약은, HPLC 방법에 의한 측정에 기초하여, 듀테트라베나진의 농도에 대하여, 약 0.05 면적% ~ 약 0.15 면적%의 화합물 2를 포함한다. 일부 양태에서, 듀테트라베나진 원약은, HPLC 방법에 의한 측정에 기초하여, 듀테트라베나진의 농도에 대하여, 약 0.05 면적% ~ 약 0.1 면적%의 화합물 2를 포함

한다. 일부 양태에서, 듀테트라베나진 원약은, HPLC 방법에 의한 측정에 기초하여, 듀테트라베나진의 농도에 대하여, 약 0.15 면적%의 화합물 2를 포함한다. 일부 양태에서, 듀테트라베나진 원약은, HPLC 방법에 의한 측정에 기초하여, 듀테트라베나진의 농도에 대하여, 약 0.1 면적%의 화합물 2를 포함한다. 일부 양태에서, 듀테트라베나진 원약은, HPLC 방법에 의한 측정에 기초하여, 듀테트라베나진의 농도에 대하여, 약 0.05 면적%의 화합물 2를 포함한다.

[0026] 일부 양태에서, 본 개시 내용의 약학 조성물은, HPLC 방법에 의한 측정에 기초하여, 듀테트라베나진의 농도에 대하여, 약 3 면적% 이하의 화합물 1을 포함한다. 다른 양태에서, 본 개시 내용의 약학 조성물은, HPLC 방법에 의한 측정에 기초하여, 듀테트라베나진의 농도에 대하여, 약 0.4 면적% 이하의 화합물 2를 포함한다. 또 다른 양태에서, 본 개시 내용의 약학 조성물은, HPLC 방법에 의한 측정에 기초하여, 각각 듀테트라베나진의 농도에 대하여, 약 3 면적% 이하의 화합물 1 및 약 0.4 면적% 이하의 화합물 2를 포함한다.

[0027] 일부 양태에서, 본 개시 내용의 약학 조성물은, HPLC 방법에 의한 측정에 기초하여, 듀테트라베나진의 농도에 대하여, 0.007 면적% ~ 3 면적%의 화합물 1을 포함한다. 일부 양태에서, 본 개시 내용의 약학 조성물은, HPLC 방법에 의한 측정에 기초하여, 듀테트라베나진의 농도에 대하여, 0.01 면적% ~ 3 면적%의 화합물 1을 포함한다. 일부 양태에서, 본 개시 내용의 약학 조성물은, HPLC 방법에 의한 측정에 기초하여, 듀테트라베나진의 농도에 대하여, 0.1 면적% ~ 3 면적%의 화합물 1을 포함한다. 일부 양태에서, 본 개시 내용의 약학 조성물은, HPLC 방법에 의한 측정에 기초하여, 듀테트라베나진의 농도에 대하여, 1 면적% ~ 3 면적%의 화합물 1을 포함한다. 예를 들면, 본 개시 내용의 약학 조성물은, HPLC 방법에 의한 측정에 기초하여, 듀테트라베나진의 농도에 대하여, 0.01, 0.02, 0.03, 0.04, 0.05, 0.06, 0.07, 0.08, 0.09, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9, 또는 3 면적%의 화합물 1을 포함한다.

[0028] 일부 양태에서, 본 개시 내용의 약학 조성물은, HPLC 방법에 의한 측정에 기초하여, 듀테트라베나진의 농도에 대하여, 0.007 면적% ~ 0.4 면적%의 화합물 2를 포함한다. 일부 양태에서, 본 개시 내용의 약학 조성물은, HPLC 방법에 의한 측정에 기초하여, 듀테트라베나진의 농도에 대하여, 0.03 면적% ~ 0.4 면적%의 화합물 2를 포함한다. 일부 양태에서, 본 개시 내용의 약학 조성물은, HPLC 방법에 의한 측정에 기초하여, 듀테트라베나진의 농도에 대하여, 0.1 면적% ~ 0.4 면적%의 화합물 2를 포함한다. 예를 들면, 본 개시 내용의 약학 조성물은, HPLC 방법에 의한 측정에 기초하여, 듀테트라베나진의 농도에 대하여, 0.03, 0.04, 0.05, 0.06, 0.07, 0.08, 0.09, 0.1, 0.15, 0.2, 0.25, 0.3, 0.35, 또는 0.4 면적%의 화합물 2를 포함한다.

[0029] 본 개시 내용에 따르면, 본 개시 내용의 약학 조성물은 약 50% 이상의 중수소 풍부도(deuterium enrichment)를 갖는 듀테트라베나진 원약을 포함한다. 본 개시 내용의 일부 양태에서, 본 개시 내용의 약학 조성물은 약 90% 이상의 중수소 풍부도를 갖는 듀테트라베나진 원약을 포함한다. 일부 양태에서, 본 개시 내용의 약학 조성물은 약 95% 이상의 중수소 풍부도를 갖는 듀테트라베나진 원약을 포함한다. 일부 양태에서, 본 개시 내용의 약학 조성물은 약 98% 이상의 중수소 풍부도를 갖는 듀테트라베나진 원약을 포함한다.

[0030] 본 개시 내용의 일부 양태에서, 본 개시 내용의 듀테트라베나진 원약 중의 듀테트라베나진은 각 메톡시 모이어티에서 약 50% 이상의 중수소 풍부도를 갖는다. 본 개시 내용의 일부 양태에서, 본 개시 내용의 듀테트라베나진 원약 중의 듀테트라베나진은 각 메톡시 모이어티에서 약 90% 이상의 중수소 풍부도를 갖는다. 본 개시 내용의 일부 양태에서, 본 개시 내용의 듀테트라베나진 원약 중의 듀테트라베나진은 각 메톡시 모이어티에서 약 95% 이상의 중수소 풍부도를 갖는다. 본 개시 내용의 일부 양태에서, 본 개시 내용의 듀테트라베나진 원약 중의 듀테트라베나진은 각 메톡시 모이어티에서 약 98% 이상의 중수소 풍부도를 갖는다.

[0031] 본 개시 내용의 일부 양태에서, 본 개시 내용의 듀테트라베나진 원약 중의 화합물 1은 각 메톡시 모이어티에서 약 50% 이상의 중수소 풍부도를 갖는다. 본 개시 내용의 일부 양태에서, 본 개시 내용의 듀테트라베나진 원약 중의 화합물 1은 각 메톡시 모이어티에서 약 90% 이상의 중수소 풍부도를 갖는다. 본 개시 내용의 일부 양태에서, 본 개시 내용의 듀테트라베나진 원약 중의 화합물 1은 각 메톡시 모이어티에서 약 95% 이상의 중수소 풍부도를 갖는다. 본 개시 내용의 일부 양태에서, 본 개시 내용의 듀테트라베나진 원약 중의 화합물 1은 각 메톡시 모이어티에서 약 98% 이상의 중수소 풍부도를 갖는다.

[0032] 본 개시 내용의 일부 양태에서, 본 개시 내용의 듀테트라베나진 원약 중의 화합물 2는 각 메톡시 모이어티에서 약 50% 이상의 중수소 풍부도를 갖는다. 본 개시 내용의 일부 양태에서, 본 개시 내용의 듀테트라베나진 원약 중의 화합물 2는 각 메톡시 모이어티에서 약 90% 이상의 중수소 풍부도를 갖는다. 본 개시 내용의 일부 양태에서, 본 개시 내용의 듀테트라베나진 원약 중의 화합물 2는 각 메톡시 모이어티에서 약 95% 이상의 중수소 풍부

도를 갖는다. 본 개시 내용의 일부 양태에서, 본 개시 내용의 듀테트라베나진 원약 중의 화합물 2는 각 메톡시 모이어티에서 약 98% 이상의 중수소 풍부도를 갖는다.

[0033] 본 개시 내용은 또한 하기 구조를 갖는 단리된 화합물 및 이의 염과 입체 이성질체에 관한 것이다:



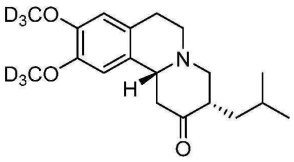
화합물 1

[0034] 및



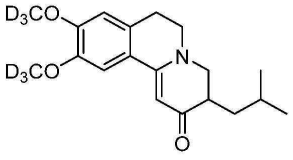
화합물 2

[0035] 본 발명의 실시양태에서, 단리된 화합물은 하기 구조를 갖는다:

[0036] 

화합물 1

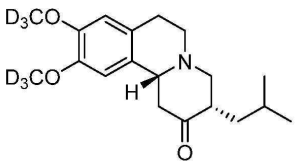
[0037] 본 발명의 실시양태에서, 단리된 화합물은 하기 구조를 갖는다:

[0038] 

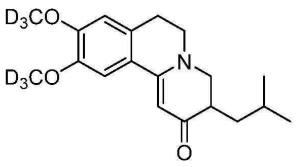
화합물 2

[0039] 본 발명은 추가로, D로서 표시된 각 위치가 약 10% 이상, 바람직하게는, 약 50% 이상, 더 바람직하게는, 약 90% 이상, 가장 바람직하게는, 약 98% 이상의 중수소 풍부도를 갖는 단리된 화합물 1 또는 2를 제공한다.

[0040] 본 발명은 또한, 듀테트라베나진 및 하기 구조를 갖는 적어도 하나의 화합물을 포함하는 조성물을 제공한다:

[0041] 

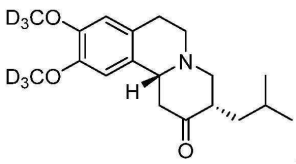
또는



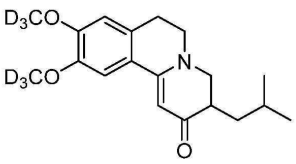
[0042] 여기서, 조성물 중에서 상기 화합물의 중량의 듀테트라베나진의 중량에 대한 비가 99:1 ~ 1:99이다.

[0043] 어떤 실시양태에서, 조성물 중에서 상기 화합물의 중량의 듀테트라베나진의 중량에 대한 비가 90:10 ~ 10:90 또는 85:15 ~ 15:85이다. 예를 들면, 일부 양태에서, 조성물 중에서 상기 화합물의 중량의 듀테트라베나진의 중량에 대한 비가 95:5, 90:10, 85:15, 80:20, 75:25, 70:30, 65:35, 60:40, 55:45, 50:50, 45:55, 40:60, 35:65, 30:70, 25:75, 20:80, 15:85, 10:90, 또는 5:95이다. 다른 양태에서, 조성물 중에서 상기 화합물의 중량의 듀테트라베나진의 중량에 대한 비가 5:95, 10:90, 15:85, 20:80, 25:75, 30:70, 35:65, 40:60, 45:55, 50:50, 55:45, 60:40, 65:35, 70:30, 75:25, 88:20, 85:15, 90:10, 또는 95:5이다.

[0044] 본 개시 내용은 또한, 하기 구조를 갖는 적어도 하나의 화합물을 포함하는 조성물을 제공한다:

[0045] 

또는



[0046] 여기서, 조성물은 실질적으로 듀테트라베나진을 함유하지 않는다. 본원에서 사용시, "실질적으로 듀테트라베나진을 함유하지 않는"은 1 wt.% 미만의 듀테트라베나진, 바람직하게는 0.1 wt.% 미만의 듀테트라베나진을 갖는 것을 지칭한다. 본원에서 사용시, "듀테트라베나진을 함유하지 않는"은, HPLC 방법에 의해 결정되는 경우, 듀테트라베나진의 양이 없는 것을 지칭한다.

[0047] 화합물 1은 듀테트라베나진의 부분입체 이성질체이다. 이것은 원약에서 제조 공정의 부산물로서 나타날 수 있다. 화합물 1의 양은, 원약 또는 약제(약학 조성물)이 보관됨에 따라 시간에 따라 증가할 수 있다. 본 개시 내용에 따르면, HPLC 방법에 의한 측정에 기초하여, 듀테트라베나진의 농도에 대하여, 3 면적% 초과의 화합물 1을 함유하지 않는 약학 조성물에서 시간에 따른 안정성을 보장하기 위해, 약학 조성물의 제조에 사용되는 듀테트라베나진 원약이, HPLC 방법에 의한 측정에 기초하여, 듀테트라베나진의 농도에 대하여, 0.5 면적% 이하의 화합물 1을 가져야 하는 것으로 결정되었다.

[0048] 화합물 2는 듀테트라베나진의 산화/탈수소화로부터 형성될 수 있다. 이것은 원약에서 제조 공정의 부산물로서 나타날 수 있다. 화합물 2의 양은 원약(약학 조성물) 또는 약제가 보관됨에 따라 시간에 따라 증가할 수 있다. 본 개시 내용에 따르면, HPLC 방법에 의한 측정에 기초하여, 듀테트라베나진의 농도에 대하여, 0.4 면적% 초과의 화합물 2를 함유하지 않는 약학 조성물에서 시간에 따른 안정성을 보장하기 위해, 약학 조성물의 제조에 사용되는 듀테트라베나진 원약이, HPLC 방법에 의한 측정에 기초하여, 듀테트라베나진의 농도에 대하여, 0.15 면적% 이하의 화합물 2를 가져야 하는 것으로 결정되었다.

[0049] 본 개시 내용에 따르면, HPLC 방법에 의한 측정에 기초하여, 각각 듀테트라베나진의 농도에 대하여, 3 면적% 초과의 화합물 1 및 0.4 면적% 초과의 화합물 2를 함유하지 않는 약학 조성물에서 시간에 따른 안정성을 보장하기 위해, 약학 조성물의 제조에 사용되는 듀테트라베나진 원약이, HPLC 방법에 의한 측정에 기초하여, 각각 듀테트라베나진의 농도에 대하여, 0.5 면적% 이하의 화합물 1 및 0.15 면적% 이하의 화합물 2를 가져야 한다.

[0050] 본 개시 내용은 또한, 소정 양의 듀테트라베나진과 화합물 1 및 화합물 2 중 적어도 하나를 포함하는 약학 조성물을 제공하며, 여기서

[0051] a) 화합물 1이, HPLC 방법에 의한 측정에 기초하여, 듀테트라베나진의 농도에 대하여, 10 면적% 이하의 양으로 약학 조성물 중에 존재하거나,

[0052] b) 화합물 2가, HPLC 방법에 의한 측정에 기초하여, 듀테트라베나진의 농도에 대하여, 10 면적% 이하의 양으로 약학 조성물 중에 존재한다.

[0053] 본 개시 내용은 또한, 소정 양의 듀테트라베나진과 화합물 1 및 화합물 2 중 적어도 하나를 포함하는 약학 조성물을 제공하며, 여기서

[0054] a) 화합물 1이, HPLC 방법에 의한 측정에 기초하여, 듀테트라베나진의 농도에 대하여, 3 면적% 이하의 양으로 약학 조성물 중에 존재하거나,

[0055] b) 화합물 2가, HPLC 방법에 의한 측정에 기초하여, 듀테트라베나진의 농도에 대하여, 0.4 면적% 이하의 양으로 약학 조성물 중에 존재한다.

[0056] 일 실시양태에서, 화합물 1 및 화합물 2 중 적어도 하나가 기재된 약학 조성물 중에 존재한다.

[0057] 어떤 실시양태에서, 약학 조성물은 캡슐, 정제, 또는 액체 현탁액의 형태이다. 또 다른 실시양태에서, 약학 조성물은 경구 투여 단위 형태이다.

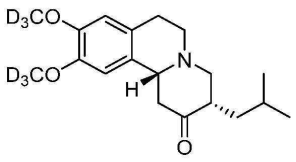
[0058] 어떤 실시양태에서, 약학 조성물은 5 - 30 mg의 듀테트라베나진을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 약학 조성물은 6 - 24 mg의 듀테트라베나진을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 약학 조성물은 약 6 mg의 듀테트라베나진을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 약학 조성물은 약 9 mg의 듀테트라베나진을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 약학 조성물은 약 12 mg의 듀테트라베나진을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 약학 조성물은 약 15 mg의 듀테트라베나진을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 약학 조성물은 약 18 mg의 듀테트라베나진을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 약학 조성물은 약 21 mg의 듀테트라베나진을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 약학 조성물은 약 24 mg의 듀테트라베나진을 포함한다.

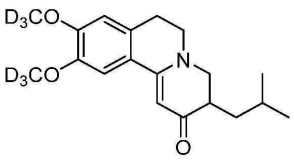
[0059] 다른 실시양태에서, 약학 조성물은 1일 1회 투여를 위해 제조된다. 또 다른 실시양태에서, 약학 조성물은 1일 1회 초과의 투여, 예를 들면, 1일 2회, 1일 3회, 1일 4회 등의 투여를 위해 제조된다.

[0060] 본 개시 내용은 또한, 화합물 1을 생성하기 위해, 에탄올로부터 듀테트라베나진과 화합물 1의 혼합물의 재결정화를 포함하는 화합물 1의 단리 방법을 제공한다.

[0061] 본 개시 내용은 또한, 화합물 2를 형성하기 위해 듀테트라베나진의 산화를 포함하는 화합물 2의 제조 방법을 제공한다.

[0062] 본 개시 내용은 또한, 듀테트라베나진을 포함하는 조성물의 샘플이 원치 않은 불순물, 즉, 원치 않은 양의 화합물 1 및/또는 화합물 2를 함유하는지를 시험하는 방법으로서, 상기 샘플이 하기 구조를 갖는 화합물을 함유하는지를 결정하는 단계를 포함하는 시험 방법을 제공한다:

[0063] 

및/또는


[0064] 본 발명은 또한, 듀테트라베나진 원약을 수득하는 단계 및 듀테트라베나진 원약을 적합한 부형제와 혼합하여 듀테트라베나진 약제를 생성하는 단계를 포함하는, 듀테트라베나진 약제의 제조 방법을 제공하며, 여기서 듀테트라베나진 원약은 하기를 포함한다:

[0065] i) HPLC 방법에 의한 측정에 기초하여, 듀테트라베나진의 농도에 대하여, 0.5 면적% 이하의 화합물 1인, 듀테트라베나진 원약 중의 화합물 1의 양, 또는

[0066] ii) HPLC 방법에 의한 측정에 기초하여, 듀테트라베나진의 농도에 대하여, 0.15 면적% 이하의 화합물 2인, 듀테트라베나진 원약 중의 화합물 2의 양.

[0067] 일 실시양태에서, 본 방법은, HPLC 방법에 의한 측정에 기초하여, 듀테트라베나진 원약 중의 화합물 1 및 화합물 2의 적어도 하나의 양을 결정하는 단계를 추가로 포함한다.

[0068] 본 발명은 또한, 하기 단계를 포함하는, 상업적 판매 및/또는 인간 투여를 위한 듀테트라베나진 약제의 제조 방법을 제공한다:

[0069] i) HPLC 방법에 의한 측정에 기초하여, 듀테트라베나진의 농도에 대하여, 3 면적% 이하의 화합물 1인, 듀테트라베나진 약제의 배치(batch) 중의 화합물 1의 양, 또는

[0070] ii) HPLC 방법에 의한 측정에 기초하여, 듀테트라베나진의 농도에 대하여, 0.4 면적% 이하의 화합물 2인, 듀테트라베나진 약제의 배치 중의 화합물 2의 양

[0071] 을 포함하는 듀테트라베나진 약제의 배치를 수득하는 단계; 및

[0072] 상업적 판매 및/또는 인간 투여를 위한 듀테트라베나진 약제의 배치를 제조하는 단계.

[0073] 일 실시양태에서, 본 방법은 듀테트라베나진 약제 중의 화합물 1 및 화합물 2의 적어도 하나의 양을 결정하는 단계를 추가로 포함한다.

[0074] 본 발명은 또한, 하기 단계를 포함하는, 듀테트라베나진 원약을 포함하는 듀테트라베나진 약제의 유통 방법을 제공한다:

[0075] a) 듀테트라베나진 약제를 수득하는 단계로서, 듀테트라베나진 원약이

[0076] i) HPLC 방법에 의한 측정에 기초하여, 듀테트라베나진의 농도에 대하여, 0.5 면적% 이하의 화합물 1인, 듀테트라베나진 원약 중의 화합물 1의 양, 또는

[0077] ii) HPLC 방법에 의한 측정에 기초하여, 듀테트라베나진의 농도에 대하여, 0.15 면적% 이하의 화합물 2인, 듀테트라베나진 원약 중의 화합물 2의 양

[0078] 을 포함하는 것인 단계; 및

[0079] b) 듀테트라베나진 원약을 포함하는 듀테트라베나진 약제를 유통하는 단계.

[0080] 본 발명은 또한, 하기 단계를 포함하는, 듀테트라베나진 약제의 유통 방법을 제공한다:

[0081] a) i) HPLC 방법에 의한 측정에 기초하여, 듀테트라베나진의 농도에 대하여, 3 면적% 이하의 화합물 1인, 듀테트라베나진 약제 중의 화합물 1의 양, 또는

[0082] ii) HPLC 방법에 의한 측정에 기초하여, 듀테트라베나진의 농도에 대하여, 0.4 면적% 이하의 화합물 2인, 듀테트라베나진 약제 중의 화합물 2의 양

[0083] 을 포함하는 듀테트라베나진 약제를 수득하는 단계; 및

[0084] b) 듀테트라베나진 약제를 유통하는 단계.

[0085] 본 발명은 또한, 듀테트라베나진을 포함하는 약학 조성물에서 미량의 불순물을 검출하기 위한 기준 표준으로서 사용하기 위한 불순물을 제공하며, 여기서 불순물은 화합물 1 또는 화합물 2이다.

[0086] 본 발명은 또한, 하기 단계를 포함하는, 듀테트라베나진을 포함하는 조성물에서 불순물의 농도를 결정하는 방법을 제공한다:

[0087] a) 약학 조성물로부터 샘플 용액을 준비하는 단계,

[0088] b) 아세토니트릴을 포함하는 희석 용액을 준비하는 단계,

[0089] c) 듀테트라베나진 및 희석 용액을 포함하는 표준 용액을 준비하는 단계,

[0090] d) 듀테트라베나진 및 불순물을 포함하는 분해 용액을 준비하는 단계,

[0091] e) 1000 mL의 물 중에 770 mg의 아세트산암모늄을 용해시킴으로써 버퍼 용액을 준비하는 단계,

[0092] f) HPLC 내에 희석 용액, 분해 용액, 표준 용액, 및 샘플 용액을 주입하는 단계,

[0093] g) 190-400nm(바람직하게는 220nm)에서의 자외선 흡수, 및 이동상으로서 버퍼 용액 및 희석제를 사용하여 80% 버퍼/20 희석제에서 출발하고 20분에 걸쳐 100% 버퍼까지 상승시키는 구배 프로그램으로 HPLC를 실행하는 단계,

[0094] h) 샘플 용액의 크로마토그램에서 불순물의 피크 면적 및 체류 시간(RT)을 결정하는 단계, 및

[0095] i) 샘플 용액의 크로마토그램에서 상응하는 피크에 대한 불순물의 정량화를 수행하는 단계,

[0096] 여기서, 불순물은 화합물 1 또는 화합물 2이다.

[0097] 본 발명은 또한, 하기 단계를 포함하는, 듀테트라베나진 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학 조성물에서 불순물의 농도를 결정하는 방법을 제공한다:

[0098] a) 약학 조성물로부터 샘플 용액을 준비하는 단계,

[0099] b) 이소프로필 알콜 및 아세토니트릴을 포함하는 희석 용액을 준비하는 단계,

[0100] c) 듀테트라베나진 및 희석 용액을 포함하는 표준 용액을 준비하는 단계,

[0101] d) 듀테트라베나진 및 불순물을 포함하는 분해 용액을 준비하는 단계,

[0102] e) 물 중에 아세트산암모늄을 용해시킴으로써 버퍼 용액을 준비하는 단계,

[0103] f) HPLC 내에 희석 용액, 분해 용액, 표준 용액, 및 샘플 용액을 주입하는 단계,

[0104] g) 190-400 nm 또는 220 nm에서 자외선 흡수 및 이동상으로서 버퍼 용액과 아세토니트릴의 혼합물을 사용하여 HPLC를 실행하는 단계,

[0105] h) 샘플 용액의 크로마토그램에서 불순물의 피크 면적 및 체류 시간(RT)을 결정하는 단계, 및

[0106] i) 샘플 용액의 크로마토그램에서 상응하는 피크에 대한 불순물의 정량화를 수행하는 단계,

[0107] 여기서, 불순물은 화합물 1 또는 화합물 2이다.

[0108] 본 발명은 또한, 과운동성 장애가 있는 대상체의 치료 방법으로서, 상기 대상체에게 본 발명의 약학 조성물을 투여하는 것을 포함하는 치료 방법을 제공한다.

[0109] 본 발명은 또한, 헌팅턴병이 있는 대상체의 치료 방법으로서, 상기 대상체에게 본 발명의 약학 조성물을 투여하는 것을 포함하는 치료 방법을 제공한다.

[0110] 본 발명은 또한, 헌팅턴병과 관련된 무도증이 있는 대상체의 치료 방법으로서, 상기 대상체에게 본 발명의 약학 조성물을 투여하는 것을 포함하는 치료 방법을 제공한다.

[0111] 본 발명은 또한, 지연성 운동장애가 있는 대상체의 치료 방법으로서, 상기 대상체에게 본 발명의 약학 조성물을 투여하는 것을 포함하는 치료 방법을 제공한다.

[0112] 본 발명은 또한, 투렛 증후군과 관련된 틱이 있는 대상체의 치료 방법으로서, 상기 대상체에게 본 발명의 약학 조성물을 투여하는 것을 포함하는 치료 방법을 제공한다.

[0113] 본 발명은 또한, 하기 단계를 포함하는, 듀테트라베나진 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 함유하는 의약품의 배치를 유통을 위해 승인하는 방법을 제공한다:

[0114] a) HPLC 방법에 의한 측정에 기초하여, 화합물 1 및 화합물 2의 적어도 하나의 양을 결정하는 단계; 및

[0115] b) i) 배치가, HPLC 방법에 의한 측정에 기초하여, 듀테트라베나진의 농도에 대하여, 3 면적% 이하의 화합물 1을 갖는 것으로 확인되는 경우에만, 또는

[0116] ii) 배치가, HPLC 방법에 의한 측정에 기초하여, 듀테트라베나진의 농도에 대하여, 0.4 면적% 이하의 화합물 2를 갖는 것으로 확인되는 경우에만

[0117] 배치를 유통을 위해 승인하는 단계.

[0118] 본 발명은 또한, 하기 단계를 포함하는, 듀테트라베나진을 포함하는 승인된 약학 조성물을 제조하는 방법을 제공한다:

[0119] a) 듀테트라베나진 원약의 배치를 수득하는 단계;

[0120] b) HPLC 방법에 의한 측정에 기초하여, 화합물 1 및 화합물 2의 적어도 하나의 양을 결정하는 단계; 및

[0121] c) i) 배치가, HPLC 방법에 의한 측정에 기초하여, 듀테트라베나진의 농도에 대하여, 0.5% 이하의 화합물 1을 갖는 것으로 확인되는 경우에만, 또는

[0122] ii) 배치가, HPLC 방법에 의한 측정에 기초하여, 듀테트라베나진의 농도에 대하여, 0.15% 이하의 화합물 2를 갖는 것으로 확인되는 경우에만

[0123] 배치로부터 약학 조성물을 제조하는 단계.

[0124] 본원에 개시된 각 실시양태는 개시된 다른 실시양태 각각에 적용 가능한 것으로 인식된다. 따라서, 본원에 설명된 다양한 요소들의 모든 조합이 본 발명의 범위 내에 있다.

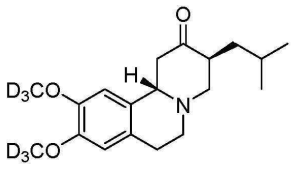
[0125] 예를 들면, 패키징 및 약학 조성물 실시양태에서 언급된 요소는 본원에 기술 된 방법 및 용도 실시양태에서 사용될 수 있다.

[0126] 용어

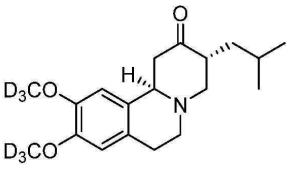
[0127] 본원에서 사용시, 그리고 달리 기재된 바가 없다면, 하기 용어 각각은 이하에 제시된 정의를 갖는다.

[0128] 비대칭 중심이 본원에 개시된 화합물에 존재한다. 이들 중심은 키랄 탄소 원자 주위의 치환기 구성에 따라 기호 "R" 또는 "S"로 표시된다. 본 발명은 부분입체 이성질체, 거울상 이성질체, 및 에피머 형태뿐만 아니라, D-이성질체 및 L-이성질체, 및 이들의 혼합물을 포함한 모든 입체화학적 이성질체 형태를 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 화합물의 개개 입체 이성질체는, 키랄 중심을 함유하는 상업적으로 입수 가능한 출발 물질로부터, 또는 거울상 이성질체 생성물들의 혼합물의 제조에 이어 분리, 예컨대 부분입체 이성질체들의 혼합물로의 전환에 이어 분리 또는 재결정화, 크로마토그래픽 기법, 키랄 크로마토그래픽 컬럼 상에서 거울상 이성질체의 직접 분리, 또는 당업계에 공지된 임의의 다른 적절한 방법에 의해 합성적으로 제조될 수 있다. 특정 입체화학의 출발 화합물은 상업적으로 입수 가능하거나 당업계에 공지된 기법에 의해 제조 및 분해될 수 있다. 부가적으로, 본원에 개시된 화합물은 기하 이성질체로서 존재할 수 있다. 본 발명은 모든 시스(cis), 트랜스(trans), 신(syn), 안티(anti), 엔트게겐(entgegen)(E), 및 주잠멘(zusammen)(Z) 이성질체뿐만 아니라 이들의 적절한 혼합물을 포함한다. 부가적으로, 화합물은 호변이성질체로서 존재할 수 있고; 모든 호변이성질체가 본 발명에 의해 제공된다. 부가적으로, 본원에 개시된 화합물은 물, 에탄올 등과 같은 약학적으로 허용 가능한 용매와 용매화된 형태뿐만 아니라 용매화되지 않은 형태로 존재할 수 있다. 일반적으로, 용매화된 형태는 용매화되지 않은 형태와 등가인 것으로 간주된다.

[0129] 용어 "3S,11bS 거울상 이성질체" 또는 용어 "3R,11bR 거울상 이성질체"는 이하에 제시된 구조식을 갖는 듀테트라베나진 입체 이성질체 중 어느 것을 지칭한다:



(3S, 11bS)-거울상 이성질체



(3R, 11bR)-거울상 이성질체

[0130]

[0131] 특정 실시양태에서, 화학 구조는 3S,11bS 거울상 이성질체 또는 3R,11bR 거울상 이성질체 중 어느 것으로 도식화될 수 있지만, 명세서의 본문은, 3S,11bS 거울상 이성질체, 3R,11bR 거울상 이성질체, 이들의 라세믹 혼합물((RR, SS)-d6-테트라베나진으로 기재될 수 있음), 또는 상기 모두가 기재된 것으로 의도될 수 있는 것을 나타낼 수 있다.

[0132] 본원에서 사용시, "원약"은 약제에서의 활성 성분 또는 약제로 제제화되기 이전에 활성 성분을 함유하는 조성물을 지칭하며, 이는 질병의 진단, 치유, 완화, 치료 또는 예방에 약리학적 활성 또는 다른 직접적인 효과를 제공하거나 인간 또는 동물의 신체의 구조 또는 임의의 기능에 영향을 미친다.

[0133] 본원에서 사용시, "약제"는 원약뿐만 아니라 적어도 하나의 약학적으로 허용 가능한 담체를 함유하는 제제화되거나 완성된 제형을 지칭한다.

[0134] 본원에서 사용시, "단리된" 화합물은 긍정적인 단리 행위 후 조 반응(crude reaction) 혼합물로부터 단리된 화합물이다. 단리 행위는 화합물을 조 반응 혼합물의 나머지 공지된 성분들로부터 분리하는 것을 수반하며, 이때 일부 불순물, 미지의 부산물 및 조 반응 혼합물의 잔류량의 나머지 공지된 성분들이 남아 있도록 허용된다. 정제가 긍정적인 단리 행위의 일례이다.

[0135] 본원에서 사용시, 듀테트라베나진의 언급에서 용어 "안정한"은, 특정 온도에서 정해진 시간 동안 유지될 때에 특정 불순물(예를 들면, 화합물 1, 화합물 2, 또는 이들의 조합)의 수준이 특정 한계를 넘어 증가하지 않는 듀테트라베나진을 의미한다. 보다 구체적으로, 용어 "안정한"은, 실온에서, 약 1 ~ 약 24 개월 동안 유지될 때, 화합물 1의 수준이 HPLC로 측정시 듀테트라베나진 면적의 총량의 3%를 초과하여 증가하지 않거나, 화합물 2의 수준이 HPLC로 측정시 듀테트라베나진 면적의 총량의 0.4%를 초과하여 증가하지 않는 듀테트라베나진을 의미한다.

[0136] 본원에서 사용시, "실온"은 약 20℃ ~ 약 30℃ 범위의 온도를 지칭한다.

[0137] 본원에서 사용시, "안정성 시험"은 약제가 지정된 유효 기간 동안 열화되는지 그리고 어느 정도인지를 확인하기 위해 특정 시간 간격 및 다양한 환경 조건(예, 온도 및 습도)에서 수행되는 시험을 지칭한다. 시험의 특정 조건 및 시간은 약제가 그 유효 기간 동안 직면할 것으로 예상되는 조건을 가속화하도록하는 것이다. 예를 들면, 완제 의약품에 대한 안정성 시험의 상세한 요구 사항은 21 C.F.R §211.166에 체계화되어 있으며, 이의 전체 내용은 인용에 의해 본원에 포함된다.

[0138] 본원에서 사용시, 수치 값 또는 범위의 맥락에서 "대략"은 언급되거나 청구된 수치 값 또는 범위의 ±5%를 의미한다.

[0139] 본원에서 사용시, 밀리그램으로 측정되는 화합물의 "양"은 조제물의 형태와 상관없이 조제물에 존재하는 화합물의 밀리그램을 지칭한다. "40 mg인 화합물의 양"은 조제물 중의 화합물이 조제물의 형태와 상관없이 40 mg인 것을 의미한다. 따라서, 담체를 갖는 형태인 경우, 40 mg 화합물의 용량을 제공하는데 필요한 담체의 중량은 담체의 존재로 인해 40 mg보다 클 것이다.

[0140] 본원에서 사용시, "치료하는" 및 "치료"는 예를 들어 질병, 장애 또는 병태의 억제, 퇴행 또는 정지를 유발하거나, 질병, 장애 또는 병태의 증상을 개선 또는 완화시키는 것을 포함한다. 본원에서 사용시 병태 또는 상태를 "개선" 또는 "완화"시킨다는 것은 그 병태 또는 상태의 증상을 완화시키거나 경감시키는 것을 의미한다. 본원에 사용시 대상체에서의 질병의 진행 또는 질병의 합병증의 "억제"는 대상체에서의 질병의 진행 및/또는 질병의 합병증을 예방 또는 감소시키는 것을 의미한다.

[0141] "대상체로의 투여"는 병리학적 상태와 같은 병태와 관련된 증상을 완화, 치유 또는 감소시키기 위해 대상체에게 의약품, 약물 또는 요법을 제공, 분배 또는 적용하는 것을 의미한다.

[0142] 본 발명의 원약, 예를 들어, 듀테트라베나진은, 의도된 투여 형태와 관련하여 적합하게 선택되는 적합한 약제학적 희석제, 증량제, 부형제 또는 담체(집합적으로 본원에서 약학적으로 허용 가능한 담체로서 지칭됨)와의 혼합물로서 그리고 종래의 약제 관행과 부합하도록 투여될 수 있다. 캡슐 또는 정제는 적합한 바인더, 윤활제, 붕해제, 희석제, 착색제, 흐름 유도제, 및 용해제를 함유할 수 있다.

[0143] 본 발명의 방법에 사용되는 화합물의 투여 단위는 단일 화합물 또는 추가의 치료제와의 혼합물을 포함할 수 있다.

[0144] 밀리그램으로 측정되는 듀테트라베나진의 "용량" 또는 "투여 단위" 또는 "단위 투여량"은 조제물의 형태에 관계없이 조제물에 존재하는 듀테트라베나진의 밀리그램을 지칭한다. 투여 단위는 단일 화합물 또는 이들 화합물의 혼합물을 포함할 수 있다. 투여 단위는 경구 제형, 예컨대 정제, 캡슐, 알약, 파우더, 액체 현탁액, 및 과립을 위해 제조될 수 있다. 예를 들면, 듀테트라베나진의 "용량" 또는 "투여 단위"는 6, 9, 12, 15, 18, 21 또는 24 mg일 수 있다.

[0145] 본원에서 사용시, "약학적으로 허용가능한" 성분은 합리적인 이익/위험 비율에 상응하는 과도한 부작용(예컨대, 독성, 자극 및 알레르기 반응)없이 인간 및/또는 동물에 사용하기 적합한 성분이다.

[0146] 본 발명은 또한 불순물을 포함하여 본원에 개시된 화합물에서 발생하는 원자의 모든 동위원소를 포함하는 것으로 의도된다. 동위원소는 원자 번호는 같지만 질량수가 다른 원자를 포함한다. 일반적인 예로서 그리고 제한 없이, 수소의 동위원소는 삼중수소 및 중수소를 포함한다. 탄소의 동위원소는 C-12, C-13, 및 C-14를 포함한다.

[0147] 본원에서 사용시, 샘플 중의 화합물의 존재에 대한 선별 또는 시험에 사용되는 분석 방법에 대한 "검출 한계"는 샘플 중의 화합물이 사용된 분석 방법에 의해 검출될 수 없는 임계값이다. 듀테트라베나진을 함유하는 샘플에서 불순물을 검출하기 위한 주어진 HPLC 방법의 검출 한계는 그 방법과 검출되는 불순물 또는 불순물들에 기초하여 달라질 수 있다. 예를 들면, 화합물 1을 검출하기 위한 전형적인 HPLC 방법의 검출 한계는 0.01 면적%이고, 화합물 2를 검출하기 위한 검출 한계는 0.03 면적%이다.

[0148] 본원에서 사용시, 샘플 중의 화합물의 존재에 대한 선별 또는 시험에 사용되는 분석 방법에 대한 "정량화 한계"는 샘플 중의 화합물이 사용된 분석 방법에 의해 정량될 수 없는 임계값이다. 듀테트라베나진을 함유하는 샘플에서 불순물을 검출하기 위한 주어진 HPLC 방법의 정량화 한계는 검출되는 불순물 또는 불순물들에 기초하여 달라질 수 있다. 예를 들면, 화합물 1을 정량하기 위한 전형적인 HPLC 방법의 정량화 한계는 0.007 면적%이고, 화합물 2에 대한 정량화 한계는 0.007 면적%이다.

[0149] 화합물의 특성은 화합물이 나타내는 임의의 품질, 예를 들어, 1H 핵 자기 분광법, 질량 분석법, 적외선, 자외선 또는 형광 분광광도법, 가스 크로마토그래피, 박층 크로마토그래피, 고성능 액체 크로마토그래피, 원소 분석, 에임스 검사에 의해 결정된 바와 같은, 피크 또는 체류 시간, 용해도, 안정성 및 분석 방법에 의해 결정될 수 있는 임의의 다른 품질을 지칭한다. 일단 화합물의 특성이 알려져 있다면, 정보는 예를 들어 샘플 중의 화합물의 존재에 대해 선별하거나 시험하기 위해 사용될 수 있다.

[0150] 본원에서 사용시, "NMT"는 이하를 의미한다. 본원에서 사용시, "LT"는 미만을 의미한다.

[0151] 불순물의 양은 달리 명시한 바가 없다면 역상 HPLC에 의해 측정된다.

[0152] 본원에서 사용시, 용어 "유효량"은 본 발명의 방식으로 사용시 합리적인 이익/위험 비율에 상응하는 과도한 부작용(예컨대, 독성, 자극 및 알레르기 반응)없이 원하는 치료 반응을 일으키기에 충분한 성분의 양, 즉, 치료적 유효량을 지칭한다. 특정 유효량은 치료되는 특정 병태, 환자의 신체 상태, 치료되는 포유 동물의 유형, 치료 기간, 동시 요법(존재하는 경우)의 특성, 및 사용되는 특정 제제와 화합물 또는 유도체의 구조와 같은 인자에 따라 달라질 것이다.

[0153] 본원에서 사용시, "상업적 판매를 위한 약제의 제조"는 상업적 판매를 위한 제조시에 착수되는 행위를 의미한다. 예로는 약제의 착색, 코딩, 스탬핑, 포장을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[0154] 본원에서 사용시, "중수소 풍부도"는 분자 내의 주어진 위치에서 수소 대신 중수소의 혼입 비율을 지칭한다. 예를 들면, 주어진 위치에서 1%의 중수소 풍부도는 주어진 샘플에서 1%의 분자가 지정된 위치에서 중수소를 포함한다는 것을 의미한다. 중수소의 자연 발생 분포는 약 0.0156%이므로, 비농축 출발 물질을 사용하여 합성 된 화

합물에서 임의의 위치에서 중수소 풍부도는 약 0.0156%이다. 중수소 풍부도는 질량 분석법 및 핵 자기 공명 분광법을 포함하여 당업자에게 공지된 통상적인 분석 방법을 사용하여 결정될 수 있다.

[0155] 본원에서 사용시, "중수소이다/가 있다"는, 분자에서 주어진 위치 또는 기호 "D"를 나타내는데 사용될 때, 분자 구조의 도면에서 주어진 위치를 나타내는데 사용될 때, 특정 위치가 중수소의 자연 발생 분포보다 중수소가 풍부하다는 것을 의미한다. 일 실시양태에서 중수소 풍부도는 특정 위치에서 약 1% 이상, 또 다른 경우 약 5% 이상, 또 다른 경우 약 10% 이상, 또 다른 경우 약 20% 이상, 또 다른 경우 약 50% 이상, 또 다른 경우 약 70% 이상, 또 다른 경우 약 80% 이상, 또 다른 경우 약 90% 이상, 또는 또 다른 경우 약 98% 이상의 중수소가 있다.

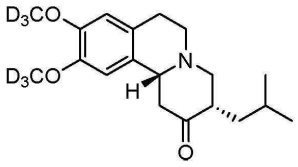
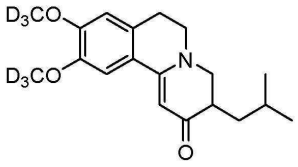
[0156] 약학 조성물

[0157] 본 발명에 따라 사용하기 위한 화합물은 미가공 화합물의 형태로 투여될 수 있지만, 하나 이상의 보조제, 부형제, 담체, 버퍼, 희석제 및/또는 다른 통상적인 약제학적 보조제와 함께 약학 조성물 중에 활성 성분을 경우에 따라 생리학적으로 허용가능한 염 형태로 도입하는 것이 바람직하다.

[0158] 어떤 실시양태에서, 본 발명은 활성 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 유도체를, 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 담체와 함께, 그리고, 경우에 따라, 당업계에 공지되어 사용되는 다른 치료 및/또는 예방 성분과 함께 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 담체(들)는 제제의 다른 성분과 상용성이고 이의 수용자에게 유해하지 않다는 의미에서 "허용가능"해야 한다.

[0159] 표 1은 화합물 1-2의 구조를 도시한다.

표 1

화합물 1		(RS, SR)-1,3,4,6,7,11b-헥사히드로-9,10-디(메톡시-d3)-3-(2-메틸프로필)-2H-벤조[a]퀴놀리진-2-온
화합물 2		(RS))-3,4,6,7-테트라히드로-9,10-디(메톡시-d3)-3-(2-메틸프로필)-2H-벤조[a]퀴놀리진-2-온

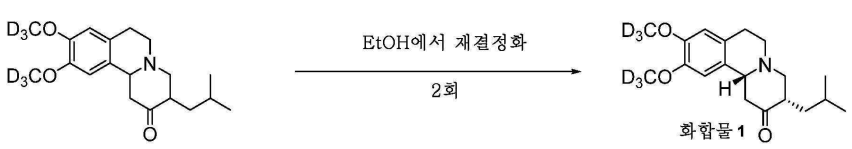
[0160]

[0161] 본 발명은 하기 실험 세부 사항을 참조하여 더 잘 이해될 것이지만, 당업자는 상세한 구체적인 실험이 이후의 청구 범위에서 보다 상세히 설명된 바와 같이 본 발명을 예시하는 것임을 쉽게 이해할 것이다.

[0162] 실험 상세

[0163] **실시예**

[0164] **실시예 1 - 화합물 1의 제조**



원재료(약 50% 화합물 1을 함유하는 d6-테트라베나진 모액으로부터 회수됨)

[0165]

[0166] 듀테트라베나진의 모액으로부터 수득된 원재료(10 g)를 EtOH로 재결정화에 의해 정제하여(2 x 3V) 회백색 고체로서 2.5 g의 화합물 1을 수득했다.

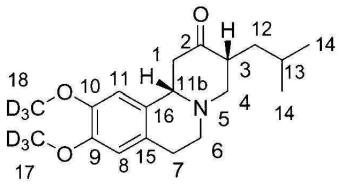
[0167] *화합물 1의 NMR 신원 분석*

[0168] 화합물 1:

[0169] 하기 표 2의 데이터는, 300 MHz NMR 기구를 사용하여, $CDCl_3$(99.9 원자% D) 중에서, 화합물 1의 샘플을 이용하여 결정되었다. 도 2 및 3 참조.

표 2: ^1H NMR 및 ^{13}C NMR[a,c] 의 할당

[0170]



위치	^1H 화학적 이동 (분할 패턴, 커플링 상수)	위치	^1H 화학적 이동 (분할 패턴, 커플링 상수)
1	2.61 (m, 1H), 2.84 (m, 1H),	11	6.61 (s, 1H)
2	N/A	11b	3.42 (d, J = 10,8 Hz, 1H)
3	2.53 (m, 1H)	12	1.54 (m, 1H), 1.80 (m, 1H)
4	2.71 (m, 1H), 2.98 (m, 1H)	13	1.55 (m, 1H)
5	N/A	14	0.92 (m, 6H)
6	2.53 (m, 2H), 3.02 (m, 2H)	15	N/A
7	3.14 (m, 1H), 2.65 (m, 1H)	16	N/A
8	6.56 (s, 1H)	17	N/A
9	N/A	18	N/A
10	N/A	N/A	N/A

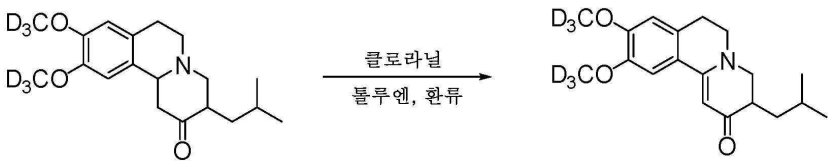
위치	^{13}C 화학적 이동 (분할 패턴, 커플링 상수)	위치	^{13}C 화학적 이동 (분할 패턴, 커플링 상수)
1	45.22 (s)	11	111.40 (s)
2	212.42 (s)	11b	62.01 (s)
3	49.06 (s)	12	40.54 (s)
4	59.66 (s)	13	25.74 (s)
5	N/A	14	22.71 (d)
6	51.62 (s)	15	128.67 (s)
7	29.19 (s)	16	126.43 (s)
8	107.64 (s)	17	N/A
9	147.67 (s)	18	N/A
10	147.43 (s)	N/A	N/A

[a] 할당은 HSQC(이핵 단일 양자 코히어런스 분광법) 및 HMBC(이핵 다중 결합 상관) 실험에서 추출된 화학적 이동 및 1H-13C 커플링에 기초함.

[b] 스펙트럼은 NMR 용매 피크를 참조하여 교정됨.

[0171]

[0172] **실시예 2 - 화합물 2의 제조**



D6-테트라베나진(듀테트라베나진) 화합물 **2**

[0173]

[0174] 듀테트라베나진(31.7 g, 10.0 mmol) 및 클로라닐(26 g, 10.5 mmol)에 톨루엔(300 mL)을 첨가하고, 혼합물을 환류에서 2.5 시간 동안 가열했다. 짙은 용액에 톨루엔(500 mL)을 첨가하고 혼합물을 300 mL의 2 N NaOH 및 H_2O로 세척했다. 톨루엔 용액을 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하여, 건조 상태로 증발시켰다. 잔사를 에틸 아세테이트로부

터 결정화하여 회백색 결정질 고체의 화합물 2를 21 g(66%) 수득했다.

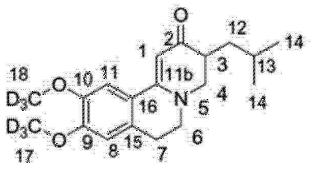
[0175] *화합물 2의 NMR 신원 분석*

[0176] 화합물 2:

[0177] 하기 표 3의 데이터는, 300 MHz NMR 기구를 사용하여, $CDCl_3$(99.9 원자% D) 중에서, 화합물 2의 샘플을 이용하여 결정되었다.

표 3: ^{1}H NMR 및 ^{13}C NMR[a,b] 의 할당

[0178]



위치	^{1}H 화학적 이동 (분할 패턴, 커플링 상수)	위치	^{1}H 화학적 이동 (분할 패턴, 커플링 상수)
1	5.67 (s, 1H)	11	7.17 (s, 1H)
2	N/A	11b	N/A
3	2.47 (m, 1H)	12	1.32 (m, 1H) 1.73 (m, 1H)
4	3.66 (dd, J = 5.4 Hz, J = 12.6 Hz, 1H) 3.32 (dd, J = 8.7 Hz, J = 12.3 Hz, 1H)	13	1.72 (m, 1H)
5	N/A	14	0.92 (m, 6H)
6	3.40 (m, 2H)	15	N/A
7	2.96 (m, 2H)	16	N/A
8	6.67 (s, 1H)	17	N/A
9	N/A	18	N/A
10	N/A	N/A	N/A

위치	^{13}C 화학적 이동 (분할 패턴)	위치	^{13}C 화학적 이동 (분할 패턴)
1	94.09 (s)	11	108.16 (s)
2	195.29 (s)	11b	120.68 (s)
3	41.95 (s)	12	37.42 (s)
4	55.71 (d)	13	25.43 (s)
5	N/A	14	23.45 (d)
6	48.97 (s)	15	147.92 (s)
7	28.37 (s)	16	128.91 (s)
8	110.35 (s)	17	N/A
9	156.46 (s)	18	N/A
10	151.40 (s)	N/A	N/A

[a] 할당은 신호의 커플링 패턴, 커플링 상수 및 화학적 이동에 기초함.

[b] 스펙트럼은 NMR 용매 피크를 참조하여 교정됨.

[0179] 도 6 및 7 참조

[0180] **실시예 3 - 미정제 듀테트라베나진의 제조**

[0181] **단계 1: 2-아세틸-*N,N,N*,4-테트라메틸-1-펜탄아미늄 요오다이드:** 3-[(디메틸아미노)메틸]-5-메틸-헥산-2-온(90 g, 0.526 mol, 1.00 eq)을 메틸 tert-부틸 에테르(1.35 L, 15.0 vol)로 충전하고 0-10℃로 냉각시켰다. 메틸 요오다이드(171 g, 1.209 mol, 2.3 eq)를 반응 혼합물에 서서히 첨가하고 25-35℃에서 15 시간 동안 교반했다. 반응물을 2 시간 동안 35-40℃로 데웠다. 침전된 고체를 질소하에 여과하고 메틸 tert-부틸 에테르(900 mL, 10.0 vol)로 세척했다. 미정제 생성물을 에틸 아세테이트(1.46 L, 10 vol)에서 슬러리화하여 추가 정제하고 여과하여 백색 고체의 2-아세틸-*N,N,N*,4-테트라메틸-1-펜탄아미늄 요오다이드(146 g)를 수득했다.

[0182] **단계 2:** 2-아세틸-*N,N,N*,4-테트라메틸-1-펜탄아미늄 요오다이드를, d_6-6,7-디메톡시-3, 4-디히드로이소퀴놀린 (히드로클로라이드 또는 유리 염기, 1.00 eq) 및 용매를 함유하는 현탁액에 충전한다. (d_6-6,7-디메톡시-3, 4-디히드로이소퀴놀린 히드로클로라이드가 사용된다면, 염기가 실온에서 반응 혼합물에 첨가된다.) 반응 혼합물을 적절한 온도에서 교반하고, 냉각하고, 물을 첨가한다. 반응 매스를 여과하고 고체를 물로 세척하고 건조시켜 생성물을 얻는다.

[0183] **실시예 4 - 듀테트라베나진 원약 샘플 중의 화합물 1 및 2의 양의 분석.**

[0184] 화합물 1 및 2는 듀테트라베나진 함유 조성물의 순도를 결정하는데 유용하다. 도 4 및 8 참조.

표 4: 장치

기기	고압 액체 크로마토그래피
검출기	PDA / UV 검출기
컬럼	X-브릿지, C18, 150 x 4.6 mm, 3.5µm 또는 등가
파장	220nm
주입 부피	10.0 µL
컬럼 오븐 온도	30°C
유량	1.0mL/min
실행 시간	25min

이동상 A: 10 mM 아세트산암모늄 수용액

이동상 B: 아세토니트릴

희석제: 아세토니트릴

[0185]

표 5: 구배 프로그램:

시간 (min)	유량 (mg/mL)	이동상 -A%	이동상 - B%
0.01	1.0	80	20
8.0	1.0	50	50
18.0	1.0	0	100
20.0	1.0	0	100
20.1	1.0	80	20
25.0	1.0	80	20

[0186]

표 6: 관련 물질의 결정을 위한 체류 시간 및 상대 체류 시간:

명칭	**RT (min)**	**RRT**
듀테트라베나진	13.16	1.00
화합물 1	14.25	1.08
화합물 2	9.94	0.76

[0187]

[0188] **실시예 4: 푸리에 변환 적외선 분광(FTIR) 분석**

[0189] 화합물 1 및 2의 FTIR 스펙트럼이 도 1 및 5에 도시된다.

[0190] **실시예 4 - 듀테트라베나진 약제에서의 장기간 안정성**

표 7: 실온에서 저장된 7.5 mg 정제

[0191]

속성	T=0	1 개월	3 개월	6 개월	9 개월	12 개월	18 개월	24 개월
분석	101.1	99.6	100.3	95.6	102.3	102.9	104.0	99.7
화합물 1	0.29	0.40	0.40	0.50	0.54	0.53	0.52	0.49
화합물 2	0.17	0.19	0.18	0.20	0.22	0.28	0.25	0.24

표 8: 실온에서 저장된 15 mg 정제

[0192]

속성	T=0	1 개월	3 개월	6 개월	9 개월	12 개월	18 개월	24 개월
분석	94.8	101.3	97.1	99.3	101.0	99.6	99.8	105.3
화합물 1	0.14	0.25	0.33	0.31	0.31	0.24	0.25	0.25
화합물 2	0.22	0.19	0.34	0.17	0.17	0.18	0.20	0.19

[0193] **실시예 5**

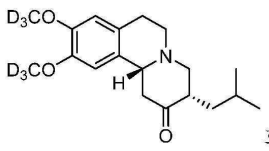
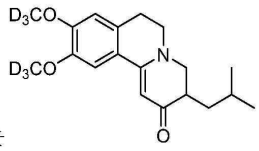
[0194] 90-일의 GLP 일반 래트 독성 연구가 화합물 1을 이용하여 수행되었다. 이 연구에서, 듀테트라베나진에 대해 유해 작용 수준이 관찰되지 않는(NOAEL) 용량은 10 mg/kg/day였다. 이러한 용량은 래트에서 0.346 mg의 화합물 1/kg/day를 제공하는 것으로 나타났으며, 이는 0.056 mg/kg의 인간 등가 용량에 근접한다.

[0195] **실시예 6**

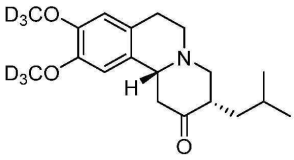
[0196] 3-일의 GLP 마우스 마이크로핵 연구가 화합물 1을 이용하여 수행되었다. 이 연구는 화합물 1을 갖는 듀테트라베나진의 GLP 박테리아 역 돌연변이 분석을 포함했다. 그 연구는 또한 배양된 인간 말초 혈액 림프구에서의 시험관내 염색체 이상 시험을 포함했다. 이 연구에서, 80 mg/kg/day의 최고 수준의 듀테트라베나진은 수컷과 암컷에서 유전독성이 없었다. 이 용량 수준은 마우스에서 2.77 mg 화합물 1/kg/day를 제공하는 것으로 예측되었고, 이는 0.23 mg/kg의 인간 등가 용량에 근접한다.

[0197] 양태

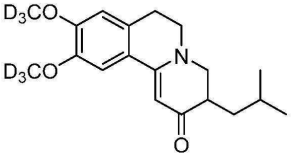
[0198] 양태 1. 하기 구조를 갖는 단리된 화합물 또는 이의 염 또는 입체 이성질체:

[0199] 
화합물 1 또는 
화합물 2

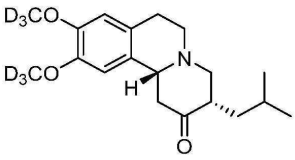
[0200] 양태 2. 하기 구조를 갖는 양태 1의 단리된 화합물 또는 이의 염 또는 입체 이성질체:

[0201] 

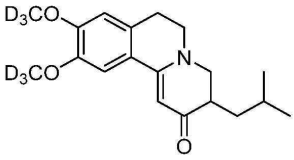
[0202] 양태 3. 하기 구조를 갖는 양태 1의 단리된 화합물 또는 이의 염 또는 입체 이성질체:

[0203] 

[0204] 양태 4. 듀테트라베나진 및 하기 구조를 갖는 적어도 하나의 화합물을 포함하는 조성물:



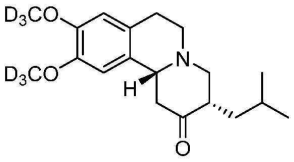
또는



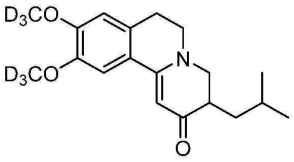
[0205]

[0206] 여기서, 조성물에서 화합물의 중량의 듀테트라베나진의 중량에 대한 비가 99:1 ~ 1:99이다.

[0207] 양태 5. 하기 구조를 갖는 화합물을 포함하고 실질적으로 듀테트라베나진을 함유하지 않는 조성물:

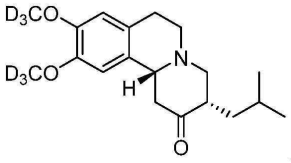


또는



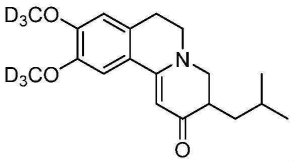
[0208]

[0209] 양태 6. 화합물이 하기 구조를 갖는 양태 4 또는 5의 조성물:



[0210]

[0211] 양태 7. 화합물이 하기 구조를 갖는 양태 4 또는 5의 조성물:



[0212]

[0213] 양태 8. 소정 양의 듀테트라베나진과 화합물 1 및 화합물 2의 적어도 하나를 포함하는 약학 조성물로서,

[0214] a) 화합물 1이, HPLC 방법에 의한 측정에 기초하여, 듀테트라베나진의 농도에 대하여, 10 면적% 이하의 양으로 약학 조성물 중에 존재하거나, 또는

[0215] b) 화합물 2가, HPLC 방법에 의한 측정에 기초하여, 듀테트라베나진의 농도에 대하여, 10 면적% 이하의 양으로 약학 조성물 중에 존재하는 것인 약학 조성물.

[0216] 양태 9. a) 화합물 1이, HPLC 방법에 의한 측정에 기초하여, 듀테트라베나진의 농도에 대하여, 3 면적% 이하의 양으로 약학 조성물 중에 존재하거나, 또는

[0217] b) 화합물 2가, HPLC 방법에 의한 측정에 기초하여, 듀테트라베나진의 농도에 대하여, 0.4 면적% 이하의 양으로 약학 조성물 중에 존재하는, 양태 8의 약학 조성물.

[0218] 양태 10. a) 화합물 1이, HPLC 방법에 의한 측정에 기초하여, 듀테트라베나진의 농도에 대하여, 0.15 면적% 이하의 양으로 약학 조성물 중에 존재하거나, 또는

[0219] b) 화합물 2가, HPLC 방법에 의한 측정에 기초하여, 듀테트라베나진의 농도에 대하여, 0.15 면적% 이하의 양으로 약학 조성물 중에 존재하는, 양태 9의 약학 조성물.

[0220] 양태 11. a) 화합물 1이, HPLC 방법에 의한 측정에 기초하여, 듀테트라베나진의 농도에 대하여, 0.01 면적% 초과 및 3 면적% 이하의 양으로 약학 조성물 중에 존재하거나, 또는

[0221] b) 화합물 2가, HPLC 방법에 의한 측정에 기초하여, 듀테트라베나진의 농도에 대하여, 0.01 면적% 초과 및 0.4 면적% 이하의 양으로 약학 조성물 중에 존재하는, 양태 9의 약학 조성물.

[0222] 양태 12. a) 화합물 1이, HPLC 방법에 의한 측정에 기초하여, 듀테트라베나진의 농도에 대하여, 0.01 면적% 초

과 및 0.15 면적% 이하의 양으로 약학 조성물 중에 존재하거나, 또는

[0223] b) 화합물 2가, HPLC 방법에 의한 측정에 기초하여, 듀테트라베나진의 농도에 대하여, 0.01 면적% 초과 및 0.15 면적% 이하의 양으로 약학 조성물 중에 존재하는, 양태 9의 약학 조성물.

[0224] 양태 13. a) 화합물 1이, HPLC 방법에 의한 측정에 기초하여, 듀테트라베나진의 농도에 대하여, 0.04 면적% 미만의 양으로 약학 조성물 중에 존재하거나, 또는

[0225] b) 화합물 2가, HPLC 방법에 의한 측정에 기초하여, 듀테트라베나진의 농도에 대하여, 0.04 면적% 미만의 양으로 약학 조성물 중에 존재하는, 양태 11 또는 12의 약학 조성물.

[0226] 양태 14. a) 화합물 1이, HPLC 방법에 의한 측정에 기초하여, 듀테트라베나진의 농도에 대하여, 0.01 면적% 미만의 양으로 약학 조성물 중에 존재하거나, 또는

[0227] b) 화합물 2가, HPLC 방법에 의한 측정에 기초하여, 듀테트라베나진의 농도에 대하여, 0.01 면적% 미만의 양으로 약학 조성물 중에 존재하는, 양태 9의 약학 조성물.

[0228] 양태 15. 화합물 1 및 화합물 2를 포함하는 양태 8-14 중 어느 한 양태의 약학 조성물.

[0229] 양태 16. 화합물 1을 포함하는 양태 8-14 중 어느 한 양태의 약학 조성물.

[0230] 양태 17. 화합물 2를 포함하는 양태 8-14 중 어느 한 양태의 약학 조성물.

[0231] 양태 18. 듀테트라베나진을 포함하는 양태 8-17 중 어느 한 양태의 약학 조성물.

[0232] 양태 19. 캡슐, 정제, 또는 액체 현탁액 형태인 양태 8-18 중 어느 한 양태의 약학 조성물.

[0233] 양태 20. 경구 투여 단위 형태인 양태 19의 약학 조성물.

[0234] 양태 21. 5-30 mg의 듀테트라베나진을 포함하는 양태 20의 약학 조성물.

[0235] 양태 22. 6-24 mg의 듀테트라베나진을 포함하는 양태 21의 약학 조성물.

[0236] 양태 23. 약 6 mg의 듀테트라베나진을 포함하는 양태 22의 약학 조성물.

[0237] 양태 24. 약 9 mg의 듀테트라베나진을 포함하는 양태 22의 약학 조성물.

[0238] 양태 25. 약 12 mg의 듀테트라베나진을 포함하는 양태 22의 약학 조성물.

[0239] 양태 26. 약 15 mg의 듀테트라베나진을 포함하는 양태 22의 약학 조성물.

[0240] 양태 27. 약 18 mg의 듀테트라베나진을 포함하는 양태 22의 약학 조성물.

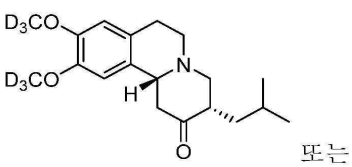
[0241] 양태 28. 약 21 mg의 듀테트라베나진을 포함하는 양태 22의 약학 조성물.

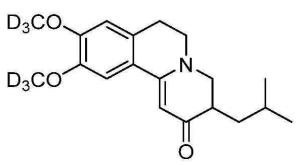
[0242] 양태 29. 약 24 mg의 듀테트라베나진을 포함하는 양태 22의 약학 조성물.

[0243] 양태 30. 1일 1회 투여를 위해 제조되는 양태 22의 약학 조성물.

[0244] 양태 31. 1일 1회 초과의 투여를 위해 제조되는 양태 22의 약학 조성물.

[0245] 양태 32. 듀테트라베나진을 포함하는 조성물의 샘플이 원치 않은 불순물을 함유하는지를 시험하는 방법으로서, HPLC 방법에 의한 측정에 기초하여 상기 샘플이 하기 구조를 갖는 적어도 하나의 화합물을 함유하는지를 결정하는 단계를 포함하는, 시험 방법:

[0246] 

또는


.

[0247] 양태 33. 듀테트라베나진 약제의 제조 방법으로서, 듀테트라베나진 원약을 수득하는 단계 및 듀테트라베나진 원약을 적합한 부형제와 혼합하여 듀테트라베나진 약제를 생성하는 단계를 포함하고, 듀테트라베나진 원약은:

[0248] i) HPLC 방법에 의한 측정에 기초하여, 듀테트라베나진의 농도에 대하여, 0.5 면적% 이하의 화합물 1인, 듀테트라베나진 원약 중의 화합물 1의 양, 또는

[0249] ii) HPLC 방법에 의한 측정에 기초하여, 듀테트라베나진의 농도에 대하여, 0.15 면적% 이하의 화합물 2인, 듀테트라베나진 원약 중의 화합물 2의 양

[0250] 을 포함하는, 듀테트라베나진 약제의 제조 방법.

[0251] 양태 34. 듀테트라베나진 원약 중의 화합물 1 및 화합물 2의 적어도 하나의 양을 결정하는 단계를 추가로 포함하는 양태 33의 방법.

[0252] 양태 35. 하기 단계를 포함하는, 상업적 판매를 위한 듀테트라베나진 약제의 제조 방법으로서,

[0253] i) HPLC 방법에 의한 측정에 기초하여, 듀테트라베나진의 농도에 대하여, 3 면적% 이하의 화합물 1인, 듀테트라베나진 약제의 배치 중의 화합물 1의 양, 또는

[0254] ii) HPLC 방법에 의한 측정에 기초하여, 듀테트라베나진의 농도에 대하여, 0.4 면적% 이하의 화합물 2인, 듀테트라베나진 약제의 배치 중의 화합물 2의 양

[0255] 을 포함하는, 듀테트라베나진 약제의 배치를 수득하는 단계, 및

[0256] 상업적 판매를 위한 듀테트라베나진 약제의 배치를 제조하는 단계.

[0257] 양태 36. 듀테트라베나진 약제의 배치 중의 화합물 1 및 화합물 2의 적어도 하나의 양을 결정하는 단계를 추가로 포함하는 양태 35의 방법.

[0258] 양태 37. 하기 단계를 포함하는, 듀테트라베나진 원약을 포함하는 듀테트라베나진 약제의 유통 방법으로서,

[0259] a) 듀테트라베나진 원약이

[0260] i) HPLC 방법에 의한 측정에 기초하여, 듀테트라베나진의 농도에 대하여, 0.5 면적% 이하의 화합물 1인, 듀테트라베나진 원약 중의 화합물 1의 양, 또는

[0261] ii) HPLC 방법에 의한 측정에 기초하여, 듀테트라베나진의 농도에 대하여, 0.15 면적% 이하의 화합물 2인, 듀테트라베나진 원약 중의 화합물 2의 양

[0262] 을 포함하는, 듀테트라베나진 약제의 수득 단계; 및

[0263] b) 듀테트라베나진 원약을 포함하는 듀테트라베나진 약제를 유통하는 단계.

[0264] 양태 38. 하기 단계를 포함하는, 듀테트라베나진 약제의 유통 방법:

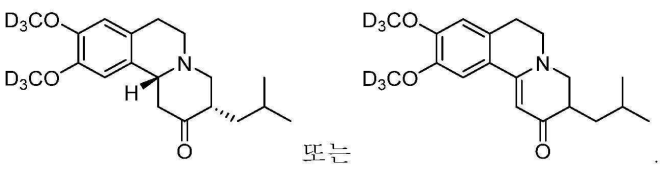
[0265] a) i) HPLC 방법에 의한 측정에 기초하여, 듀테트라베나진의 농도에 대하여, 3 면적% 이하의 화합물 1인, 듀테트라베나진 약제 중의 화합물 1의 양, 또는

[0266] ii) HPLC 방법에 의한 측정에 기초하여, 듀테트라베나진의 농도에 대하여, 0.4 면적% 이하의 화합물 2인, 듀테트라베나진 약제 중의 화합물 2의 양

[0267] 을 포함하는 듀테트라베나진 약제의 수득 단계; 및

[0268] b) 듀테트라베나진 약제를 유통하는 단계.

[0269] 양태 39. 듀테트라베나진을 포함하는 약학 조성물 중의 미량의 불순물을 검출하기 위한 기준 표준으로서 사용하기 위한 불순물로서, 하기 화합물인 불순물:

[0270] 

[0271] 양태 40. 과운동성 장애가 있는 대상체의 치료 방법으로서, 상기 대상체에 양태 8-31 중 어느 한 양태의 약학 조성물을 투여하는 것을 포함하는 치료 방법.

[0272] 양태 41. 과운동성 장애가 헌팅턴병인 양태 40의 방법.

[0273] 양태 42. 과운동성 장애가 헌팅턴병과 관련된 무도증인 양태 40의 방법.

[0274] 양태 43. 과운동성 장애가 지연성 운동장애인 양태 40의 방법.

[0275] 양태 44. 과운동성 장애가 투렛 증후군과 관련된 틱인 양태 40의 방법.

[0276] 양태 45. 하기 단계를 포함하는, 듀테트라베나진 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 함유하는 의약품의 배치를 유통을 위해 승인하는 방법으로서,

[0277] a) 배치 중의 화합물 1 및 화합물 2의 적어도 하나의 양을 결정하는 단계; 및

[0278] b) i) 배치가, 듀테트라베나진의 농도에 대하여, 3 면적% 이하의 화합물 1을 갖는 것으로 확인되는 경우에만, 또는

[0279] ii) 배치가, 듀테트라베나진의 농도에 대하여, 0.4 면적% 이하의 화합물 2를 갖는 것으로 확인되는 경우에만

[0280] 배치를 유통을 위해 승인하는 단계

[0281] 를 포함하는 승인 방법.

[0282] 양태 46. 듀테트라베나진을 포함하는 승인된 약학 조성물의 제조 방법으로서,

[0283] a) 듀테트라베나진 원약의 배치를 수득하는 단계;

[0284] b) 배치 중의 화합물 1 및 화합물 2의 적어도 하나의 양을 결정하는 단계; 및

[0285] c) i) 배치가, 듀테트라베나진의 농도에 대하여, 0.5% 이하의 화합물 1을 갖는 것으로 확인되는 경우에만, 또는

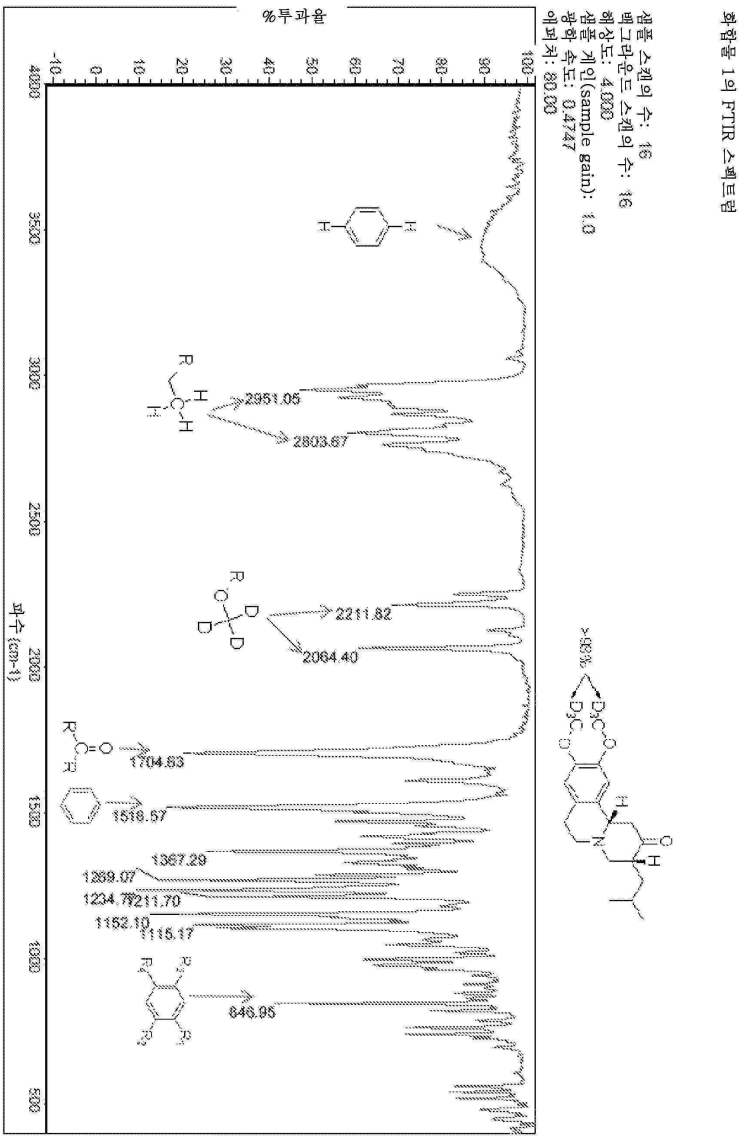
[0286] ii) 배치가, 듀테트라베나진의 농도에 대하여, 0.15% 이하의 화합물 2를 갖는 것으로 확인되는 경우에만

[0287] 배치로부터 약학 조성물을 제조하는 단계

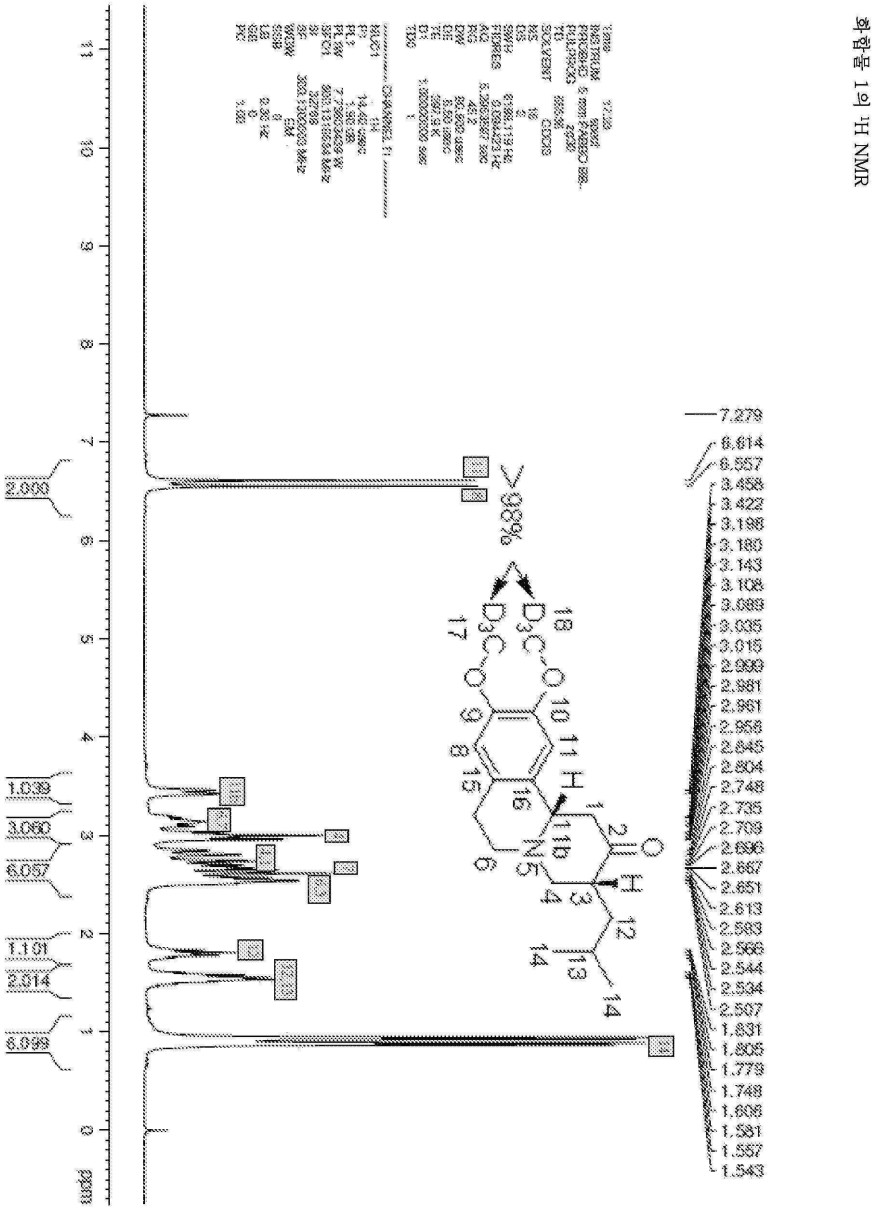
[0288] 를 포함하는 제조 방법.

도면

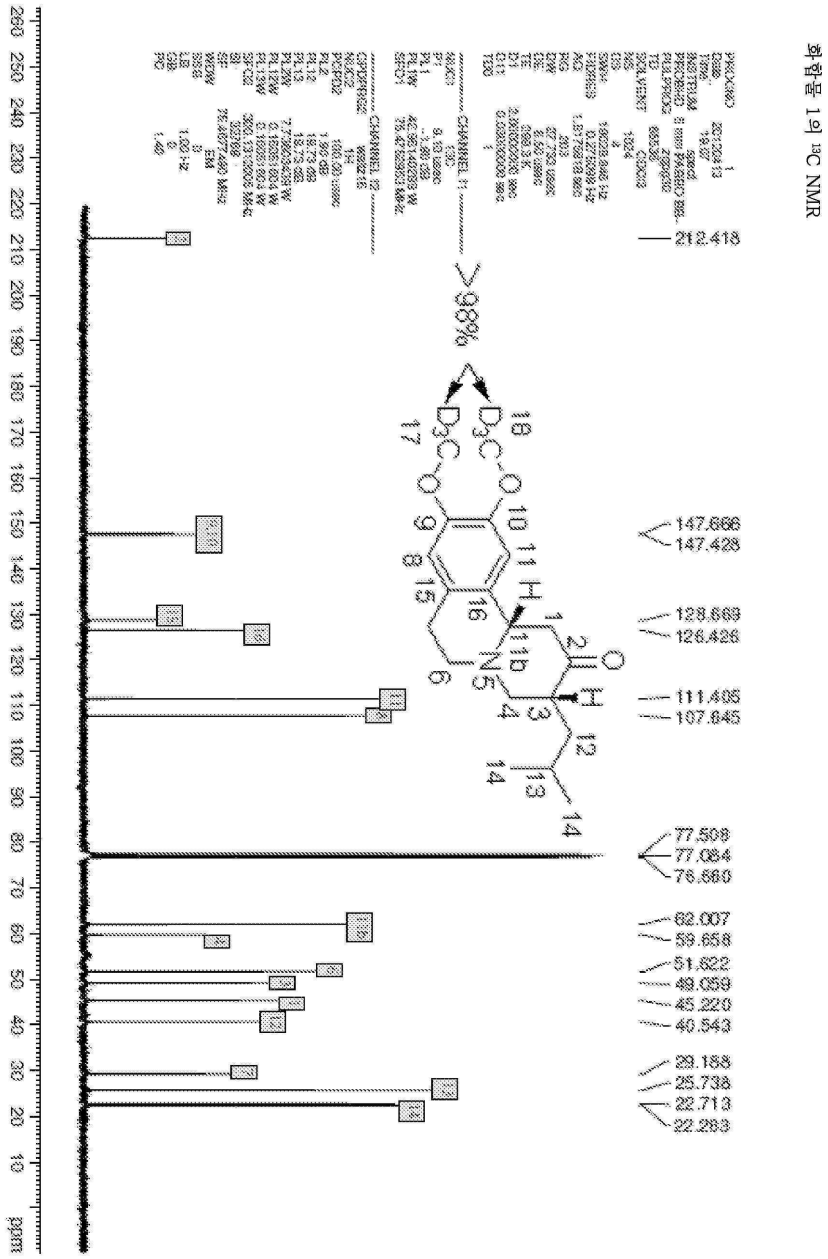
도면1


화합물 1의 FTIR 스펙트럼
샘플 스캔의 수: 16
백그라운드 스캔의 수: 16
해상도: 4.000
샘플 게인(sample gain): 1.0
광학 속도: 0.4747
애퍼처: 80.00
%투과율
파수 (cm-1)
4000
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
-10
2951.05
2803.67
2211.82
2064.40
1704.63
1518.57
1367.29
1289.07
1234.77
1211.70
1152.10
1115.17
846.95
>98%

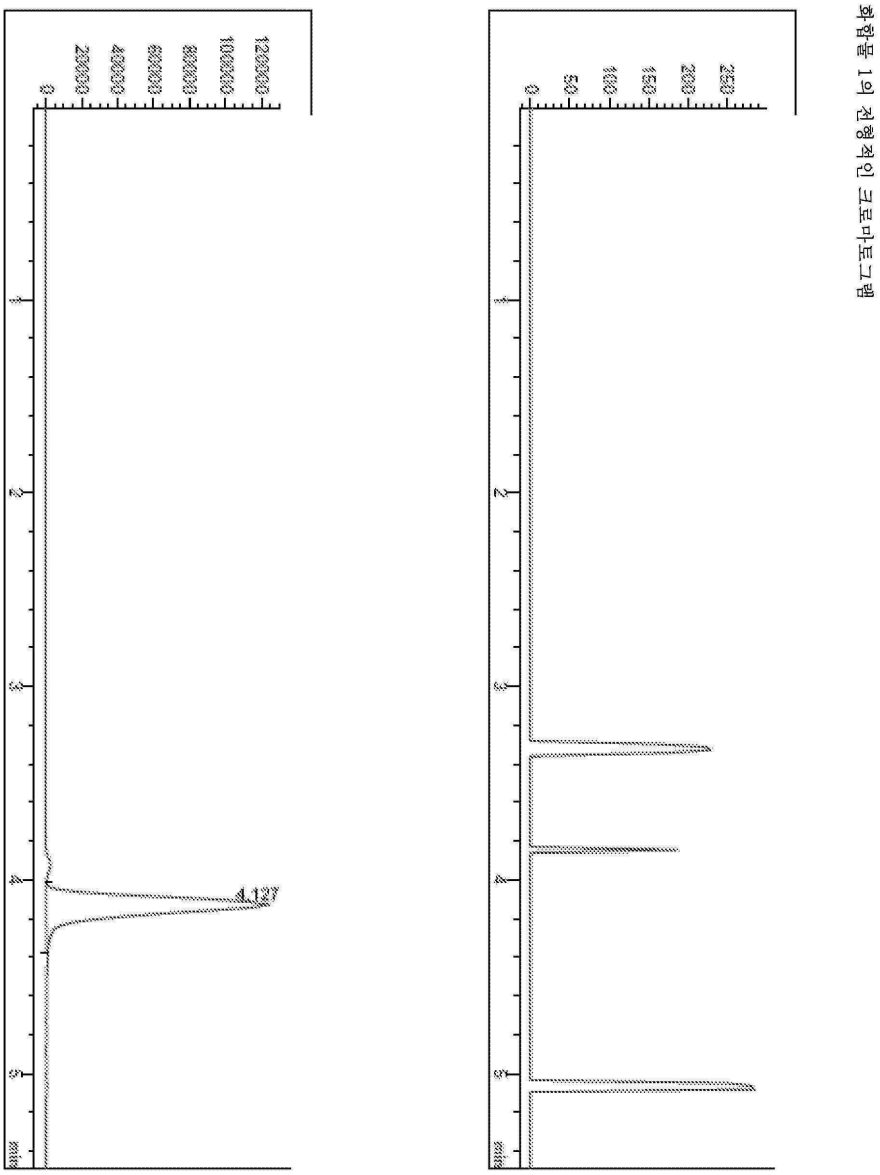
도면2


화합물 1 의 H NMR
7.279
6.614
6.557
3.458
3.422
3.198
3.180
3.143
3.108
3.089
3.035
3.015
2.999
2.981
2.961
2.958
2.845
2.804
2.748
2.735
2.709
2.696
2.667
2.651
2.613
2.583
2.566
2.544
2.534
2.507
1.831
1.805
1.779
1.748
1.606
1.581
1.557
1.543
2.000
1.039
3.060
6.057
1.101
2.514
6.099
98%
ppm

도면3

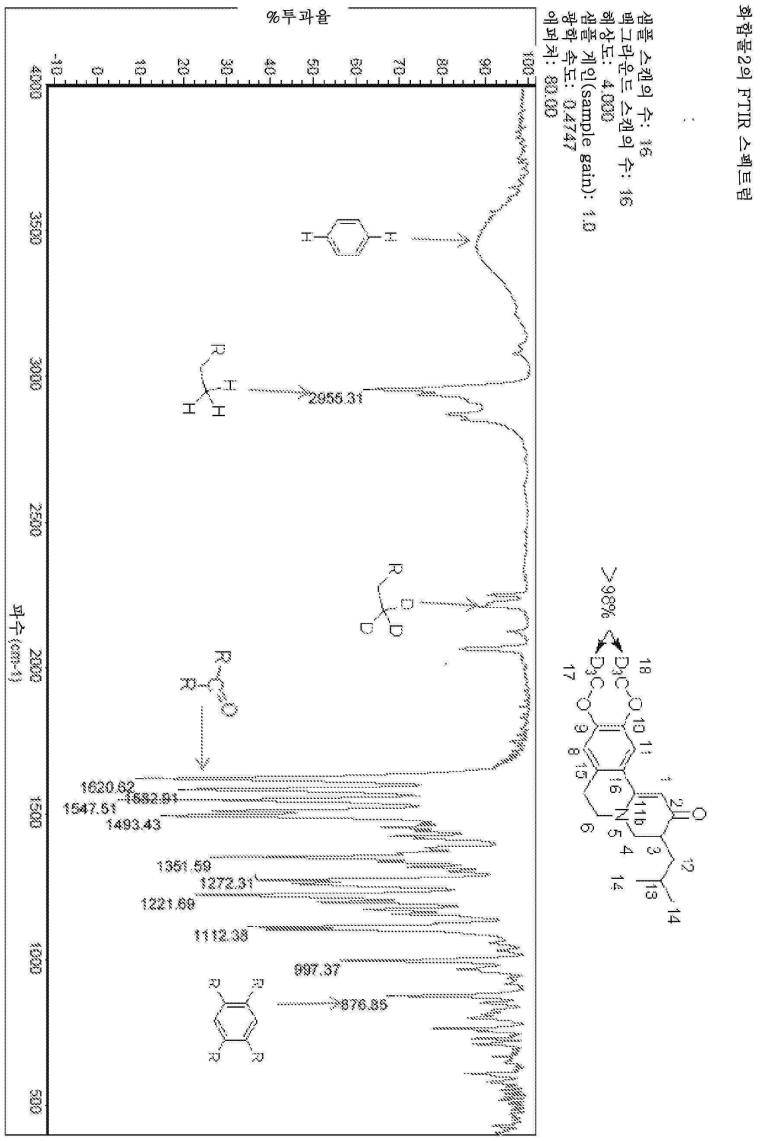

화합물 1의 13C NMR
212.418
147.666
147.428
128.669
126.426
111.405
107.645
77.509
77.084
76.660
62.007
59.658
51.622
49.059
45.220
40.543
29.158
25.738
22.713
22.283
ppm

도면4

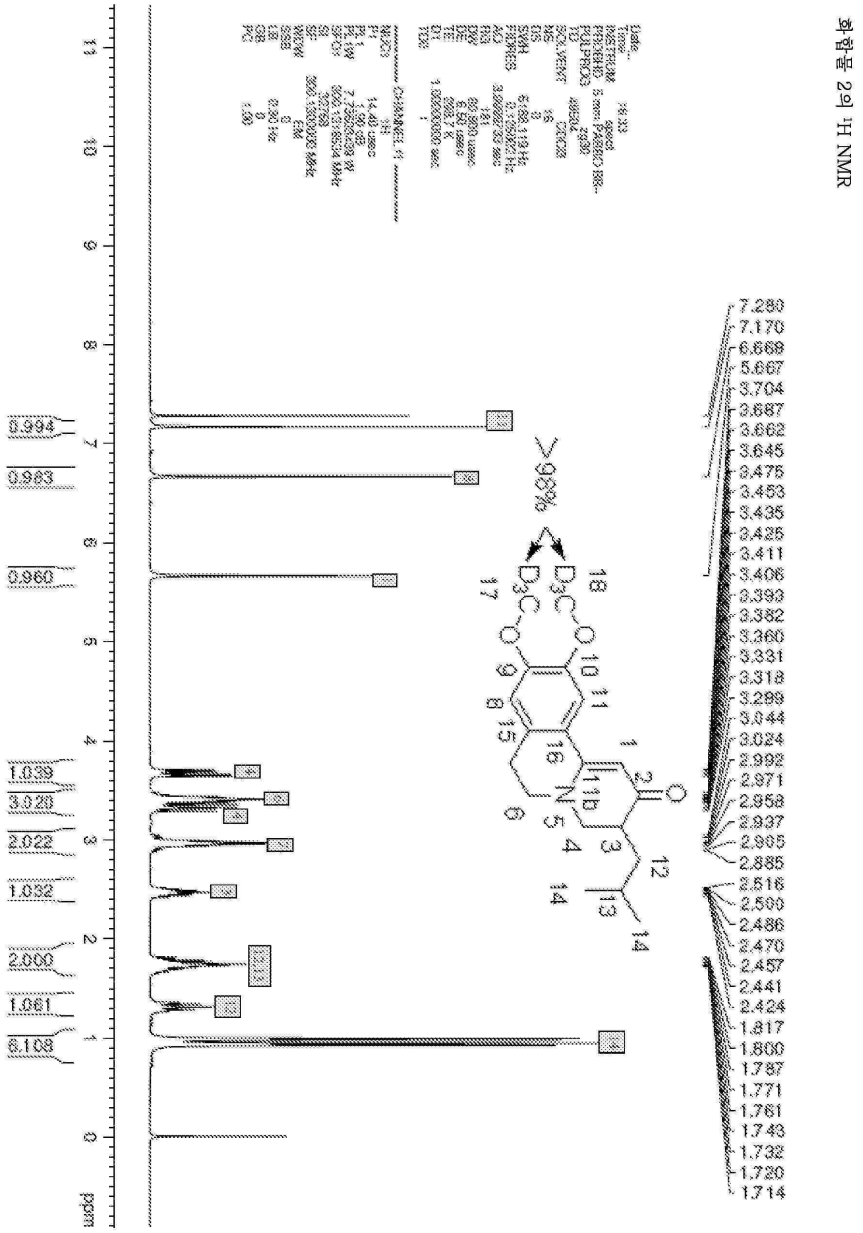


화합물 1의 전형적인 크로마토그램

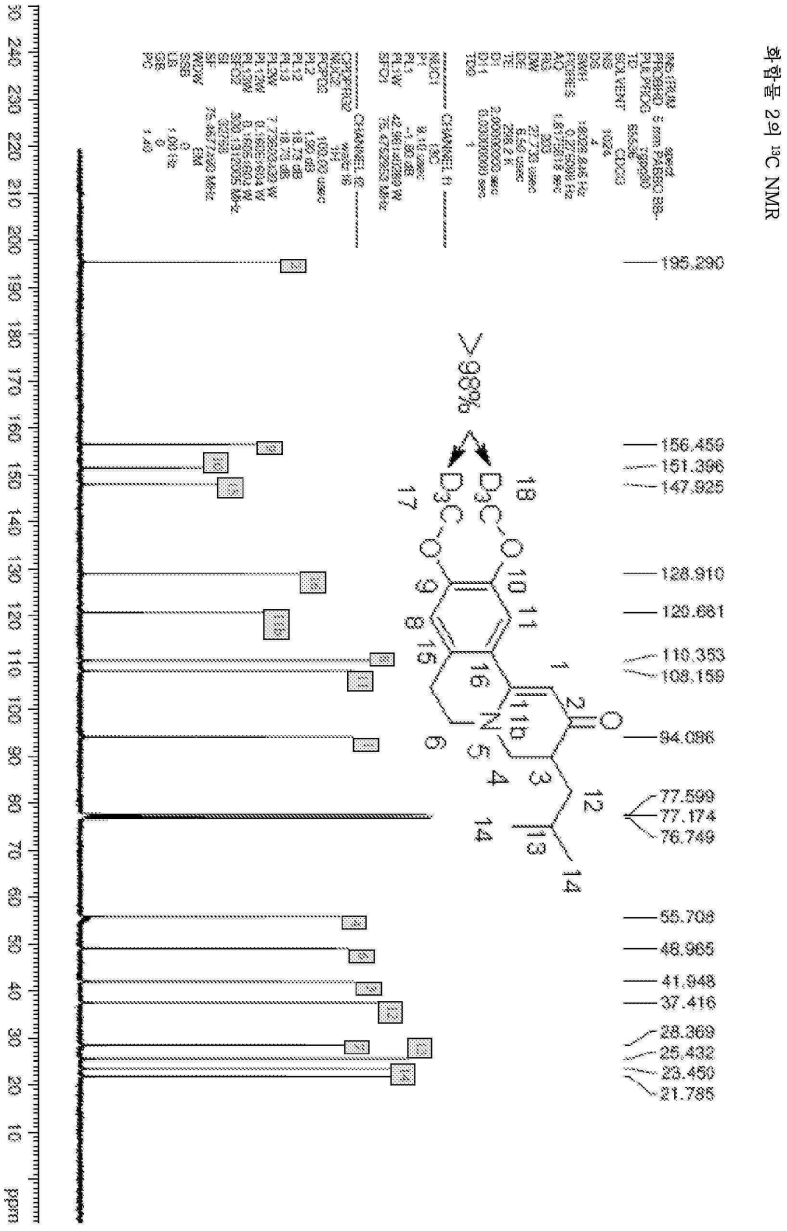
도면5


화합물2의 FTIR 스펙트럼
샘플 스캔의 수: 16
백그라운드 스캔의 수: 16
해상도: 4.000
샘플 게인(sample gain): 1.0
광학 속도: 0.4747
애퍼처: 80.00
>98%
%투과율
파수(cm-1)
4000
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
2955.31
1620.62
1682.91
1547.51
1493.43
1351.59
1272.31
1221.69
1112.38
997.37
876.85

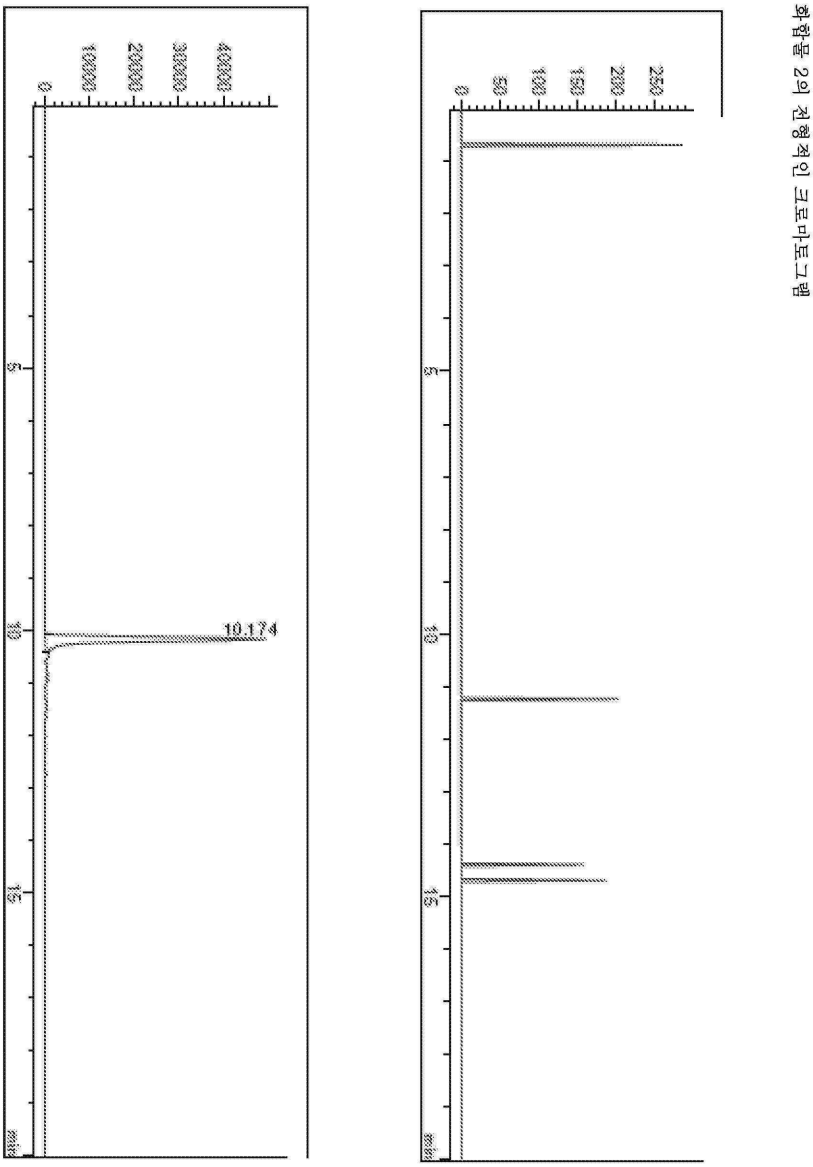
도면6


화합물 2의 1H NMR
>98%
0.994
0.983
0.960
1.039
3.028
2.022
1.052
2.000
1.061
6.109
7.280
7.170
6.668
5.667
3.704
3.687
3.662
3.645
3.475
3.453
3.435
3.425
3.411
3.406
3.393
3.382
3.360
3.331
3.318
3.299
3.044
3.024
2.992
2.971
2.958
2.937
2.905
2.885
2.516
2.500
2.486
2.470
2.457
2.441
2.424
1.817
1.800
1.787
1.771
1.761
1.743
1.732
1.720
1.714
ppm

도면7


화합물 2의 13C NMR
195.290
156.459
151.396
147.925
128.910
120.661
110.353
108.159
94.086
77.599
77.174
76.749
55.709
48.965
41.948
37.416
28.369
25.432
23.459
21.785
>99%
O
D3C
D3C
O
O
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
ppm

도면8



화합물 2의 전형적인 크로마토그램