



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2012년06월12일
(11) 등록번호 10-1150250
(24) 등록일자 2012년05월21일

- | | |
|--|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
<i>C07D 411/04</i> (2006.01) <i>A61P 31/18</i> (2006.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2010-7016624(분할)</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2002년03월01일
심사청구일자 2010년07월23일</p> <p>(85) 번역문제출일자 2010년07월23일</p> <p>(65) 공개번호 10-2010-0091265</p> <p>(43) 공개일자 2010년08월18일</p> <p>(62) 원출원 특허 10-2008-7016002
원출원일자(국제) 2002년03월01일
심사청구일자 2008년06월30일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/US2002/006184</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2002/70518
국제공개일자 2002년09월12일</p> <p>(30) 우선권주장
60/272,560 2001년03월01일 미국(US)
60/309,605 2001년08월02일 미국(US)</p> <p>(56) 선행기술조사문헌
US05210085 A1*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌</p> | <p>(73) 특허권자
아보트 래버러토리즈
미국 일리노이주 60064-6050 아보트 파크 아보트 파크 로드 100 차드 0377/에이피6디-2
길리어드 사이언시즈, 인코포레이티드
미국 캘리포니아 94404 포스터 시티 레이크사이드 드라이브 333</p> <p>(72) 발명자
페어스, 케니스, 알.
미국, NC27516, 채플힐, 194 엠버 우드 런 로, 드발리나
미국, IL 60048, 리버티빌, 835씨 킨츄리 클럽 드라이브
후, 유에롱
미국, IN 47901, 라파예테, 아파트 22, 705 엔 5번가</p> <p>(74) 대리인
최규팔, 이은선</p> |
|--|---|

전체 청구항 수 : 총 9 항

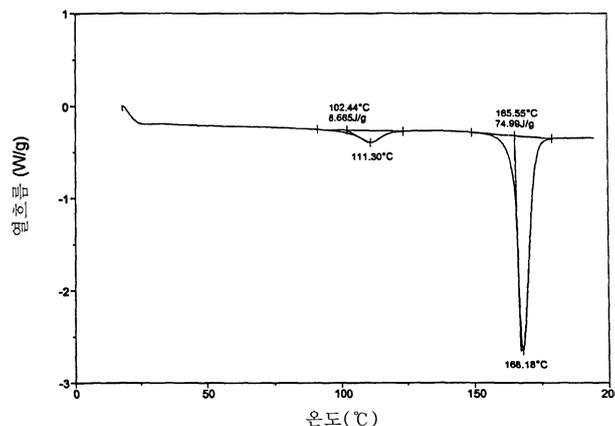
심사관 : 한정희

(54) 발명의 명칭 **시스-F T C의 다형 및 기타 결정형**

(57) 요약

(-)-시스-FTC의 고체상은 본명세서에서 무정형(-)-FTC 및 II 형 및 III 형 (-)-시스-FTC로서 지칭되고, I형 (-)-cis-FTC로부터 X-선 분말 회절 패턴, 열적 특성 및 제조방법에 의해 구별되도록 제공된다. (±)-시스-FTC (즉 라세미 시스-FTC)의 수화된 결정형, 및 수화물의 탈수형 또한 제공되고, 다른 형의 FTC로부터 X-선 분말 회절 패턴, 열적 특성 및 제조방법에 의해 비슷하게 구별될 수 있다. 이들 FTC 형태는 다른 형태의 FTC 또는 약제학적 조성물의 제조에 사용될 수 있다. 특히 이들 형태의 바람직한 용도는 HIV 또는 B형 간염의 치료이다.

대표도 - 도5



특허청구의 범위

청구항 1

분말 X-선 회절 패턴 내에 하기 각(angular) 위치(2θ)의 특징적 피크를 나타내는 (-)-시스-FTC의 다형 화합물:

$14.5^\circ \pm 0.1^\circ$, $16.7^\circ \pm 0.1^\circ$, $19.6^\circ \pm 0.1^\circ$, $20.4^\circ \pm 0.1^\circ$, $21.4^\circ \pm 0.1^\circ$, $21.7^\circ \pm 0.1^\circ$, $25.2^\circ \pm 0.1^\circ$, 및 $26.2^\circ \pm 0.1^\circ$ (III 형 (-)-시스-FTC).

청구항 2

삭제

청구항 3

제1항에 있어서, III 형 (-)-시스-FTC인 화합물.

청구항 4

삭제

청구항 5

삭제

청구항 6

제1항에 있어서, 실질적으로 순수한 III 형 (-)-시스-FTC인 화합물.

청구항 7

제6항에 있어서, 최소한 97% 순수한 화합물.

청구항 8

분말 X-선 회절 패턴 내에 하기 각 위치(2θ)의 특징적 피크를 나타내는 (-)-시스-FTC의 다형 화합물 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 HIV 또는 HBV 치료용 약제학적 조성물:

$14.5^\circ \pm 0.1^\circ$, $16.7^\circ \pm 0.1^\circ$, $19.6^\circ \pm 0.1^\circ$, $20.4^\circ \pm 0.1^\circ$, $21.4^\circ \pm 0.1^\circ$, $21.7^\circ \pm 0.1^\circ$, $25.2^\circ \pm 0.1^\circ$, 및 $26.2^\circ \pm 0.1^\circ$ (III 형 (-)-시스-FTC).

청구항 9

삭제

청구항 10

a) 분말 X-선 회절 패턴 내에 하기 각 위치(2θ)의 특징적 피크를 나타내는 I 형 (-)-시스-FTC를 151°C 이상으로 가열하는 단계:

$14.1^\circ \pm 0.1^\circ$, $19.9^\circ \pm 0.1^\circ$, $20.2^\circ \pm 0.1^\circ$, $20.6^\circ \pm 0.1^\circ$, $21.0^\circ \pm 0.1^\circ$, $22.4^\circ \pm 0.1^\circ$, $28.5^\circ \pm 0.1^\circ$, $29.5^\circ \pm 0.1^\circ$, 및 $32.6^\circ \pm 0.1^\circ$; 및

b) 수득한 (-)-시스-FTC를 96°C 이하로 냉각시키는 단계를 포함하는 방법에 의해 제조되는, 분말 X-선 회절 패턴 내에 하기 각 위치(2θ)의 특징적 피크를 나타내는 III 형 (-)-시스-FTC:

$14.5^\circ \pm 0.1^\circ$, $16.7^\circ \pm 0.1^\circ$, $19.6^\circ \pm 0.1^\circ$, $20.4^\circ \pm 0.1^\circ$, $21.4^\circ \pm 0.1^\circ$, $21.7^\circ \pm 0.1^\circ$, $25.2^\circ \pm 0.1^\circ$, 및 $26.2^\circ \pm 0.1^\circ$.

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

a) 분말 X-선 회절 패턴 내에 하기 각 위치(2θ)의 특징적 피크를 나타내는 I 형 (-)-시스-FTC를 151°C 이상으로 가열하는 단계:

$14.1^\circ \pm 0.1^\circ$, $19.9^\circ \pm 0.1^\circ$, $20.2^\circ \pm 0.1^\circ$, $20.6^\circ \pm 0.1^\circ$, $21.0^\circ \pm 0.1^\circ$, $22.4^\circ \pm 0.1^\circ$, $28.5^\circ \pm 0.1^\circ$, $29.5^\circ \pm 0.1^\circ$, 및 $32.6^\circ \pm 0.1^\circ$; 및

b) 수득한 (-)-시스-FTC를 96°C 이하로 냉각시키는 단계를 포함하는, 분말 X-선 회절 패턴 내에 하기 각 위치(2θ)의 특징적 피크를 나타내는 III 형 (-)-시스-FTC의 제조방법:

$14.5^\circ \pm 0.1^\circ$, $16.7^\circ \pm 0.1^\circ$, $19.6^\circ \pm 0.1^\circ$, $20.4^\circ \pm 0.1^\circ$, $21.4^\circ \pm 0.1^\circ$, $21.7^\circ \pm 0.1^\circ$, $25.2^\circ \pm 0.1^\circ$, 및 $26.2^\circ \pm 0.1^\circ$.

청구항 16

삭제

청구항 17

치료 유효량의 제1항의 화합물을 포함하는 HIV 치료용 약제.

청구항 18

치료 유효량의 제1항의 화합물을 포함하는 HBV 치료용 약제.

명세서

기술분야

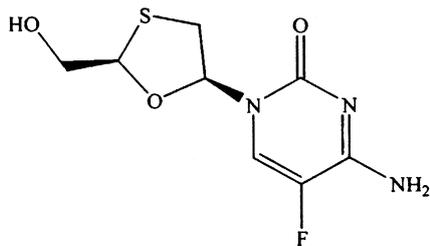
[0001] 본발명은(-)-및 (±)-시스-FTC (4-아미노-5-플루오로-1-(2-(히드록시메틸)-1,3-옥사티올란-5-일)-2-(1H)-피리미딘)의 다형 및 기타 결정형, 그의 약제학적 조성물, 및 그러한 조성물의 용도에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 인 비보 및 인 비트로에서 HIV의 복제 저해에 있어서 AZT, D4T, DDI, 및 DDC 같은 다양한 합성 뉴클레오시드의 성공은 1980년 대 말 연구자들이 뉴클레오시드의 3'-위치에서 탄소 원자를 헤테로원자로 치환한 뉴클레오시드를 디자인하고 테스트하는 것을 유도하였다. Norbeck 등은 (±)-1-[시스-(2,4)-2(히드록시메틸)-4-디옥솔라닐] 티민((±)-디옥솔라닐-T로서 언급됨)이 HIV 에 대해 가장 온화한 활성(ATH8 세포 내 20 μM의 EC₅₀)을 나타내고 200 μM의 농도에서 비감염된 대조 세포에 대해 독성이 아니라고 개시한다. Tetrahedron Letters 30 (46), 6246, (1989). BioChem Pharma, Inc.가 출원인인 유럽 특허 출원 공개 번호 제 337 713호 및 U. S. 특허번호 제 5,041,449호는, 항바이러스 활성을 나타내는 라세미 2-치환된-4치환된-1, 3-디옥솔라닐을 개시한다. 공개 PCT 출원 번호 PCT US91/09124 및 PCT US93/08044는 HIV 감염 치료를 위한 분리된 β-D-1, 3-디옥솔라닐 뉴클레오시드의 용도를 개시한다. WO 94/09793는 HBV 감염 치료를 위한 분리된 β-D-1,3-디옥솔라닐 뉴클레오시드의 용도를 개시한다.

[0003] 역시 BioChem Pharma, Inc.에게 양도된 U. S. 특허 번호 5,047,407 및 유럽 특허 출원 공개 번호 0 382 526는 라세미 2-치환된-5-치환된-1, 3-옥사티올란 뉴클레오시드는 항바이러스 활성을 가지고 있음을 개시하고, 2-히드록시메틸-5-(시토신-1-일)-1,3-옥사티올란 (이하에서 BCH-189로 언급됨)의 라세미 혼합물은 HIV에 대해 AZT와 대략 같은 활성을 가지면서 적은 독성을 가짐을 특이적으로 보고한다. BCH-189의 (-)-에난티오머 (Liotta 등의 U. S. 특허번호 5,539,116 호)는, 3TC로도 공지되었고, 미국에서 사람에서의 HIV 치료에 상업적으로 현재 시판되고 있다. EP 513 200 B1도 참조.

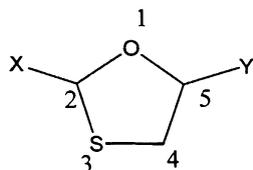
[0004] (-)-(시스)-FTC (4-아미노-5-플루오로-1-(2-(히드록시메틸)-1,3-옥사티올란-5-일)-2 (1H)-피리미딘 (2R-시스), 또는 β-L-2-히드록시메틸-5-(5-플루오로시토신-1-일)-1,3-옥사티올란)이 강력한 HIV 활성을 가짐도 역시 개시되어 있다. Schinazi, 등, "Selective Inhibition of Human Immunodeficiency viruses by Racemates and Enantiomers of cis-5-fluoro-1-[2-(Hydroxymethyl)-1,3-Oxathiolane-5-yl] Cytosine" Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1992년 11월, 페이지 2423-2431 참조. U. S. 특허 Nos. 5,814,639; 5,914,331; 5,210,085; U. S. 특허번호 5,204,466, WO 91/11186, 및 WO 92/14743도 참조. (-)-시스 FTC의 화학 구조는 다음에 표시된다:



C₈H₁₀FN₃O₃S
분자량 : 247.25

[0005] FTC와 같은 1,3-옥사티올란 뉴클레오시드의 상업적 중요성으로 인해, 수많은 그 제조방법이 특허 및 과학 문헌에 개시되어 있다. 1,3-옥사티올란 뉴클레오시드의 카이랄 탄소 상의 치환체((특이적 퓨린 또는 피리미딘 염기(C5 치환체로서 언급됨)) 및 CH₂OH (C2 치환체로서 언급됨))는 옥사티올란의 링 시스템에 대해 시스(같은 쪽 상) 또는 트랜스(반대편 쪽 상에) 중 어느 하나일 수 있다. 라세메이트의 시스 및 트랜스 모두는 한쌍의 광학 이성질체로 구성된다. 그러므로, 각 화합물은 네 개의 개별적인 광학 이성질체를 가진다. 네 개의 광학 이성질체는 다음 배열에 의해 표시된다 (옥사티올란을 수평면에서 -S-CH₂-부분을 뒤쪽으로 배열시킬 때): (1) 시스 (β로서 언급됨), 두 기가 모두 "위쪽"이고, 자연발생적 L-시스 배열임; (2) 시스, 두 기가 모두 "아래쪽"이고, 비자연발생적 β-시스 배열임; (3) 트랜스 (α-배열로도 언급됨), C2 치환체는 "위쪽"이고 C5 치환체는 "아래쪽"이고; (4) 트랜스, C2 치환체는 "아래쪽"이고 C5 치환체는 "위쪽"이다. 두 개의 시스 에난티오머는 함께 β-에난티오머의 라세미 혼합물로서도 언급되고, 두 개의 트랜스 에난티오머는 α-에난티오머의 라세미 혼합물로서 언급된다. 일반적으로, 한쌍의 트랜스 라세미 광학 이성질체로부터 한쌍의 시스 라세미 광학 이성질체를 분리할 수 있는 것은 표준적이다. 시스-배열의 각 에난티오머를 분리 또는 얻는 것은 상당히 더욱 어렵다. 3TC 및 FTC에 대해, 바람직한 입체화학 배열은 β-L-이성질체이다.

[0007] FTC 내의 1,3-옥사티올란에 대한 넘버링 도식은 아래에 주어진다.



[0008] 1,3-옥사티올란을 보호된 염기와 축합하는 경로

[0010] U. S. 특허 번호 제 5,204,466호는 염화 주석을 루이스 산으로서 사용하여 보호된 피리미딘 염기를 1,3-옥사티올란과 축합하는 방법을 개시하는데, 이 방법은 거의 완전한 β-입체선택성을 제공한다. Choi, 등, "In Situ Complexation Directs the Stereochemistry of N-Glycosylation in the synthesis of Oxathiolanyl and Dioxolanyl Nucleoside Analogues," *J. Am Chem. Soc.* 1991,213,9377-9379도 참조. 염화 주석의 사용은 반

응 도중 제거가 어려운 원치 않는 잔기 및 부산물을 발생시킨다.

- [0011] 다수의 미국특허는 링의 2-위치에서 카이랄 중심을 갖는 1,3-옥사티올란 중간체를, 실리콘-기초한 루이스 산의 존재 하에서 보호된 염기와 축합시켜 1,3-옥사티올란 뉴클레오시드를 제조하는 방법을 개시한다. 2-위치에서 에스테르는 이후 상응하는 히드록시메틸기로 환원되어 최종 생성물을 얻을 수 있다. U. S. 특허 Nos. 5,663,320; 5,864,164; 5,693,787; 5,696,254; 5,744,596; 및 5,756,706를 참조.
- [0012] U. S. 특허 번호 5,763,606는 원하는, 이전에 실릴화된 퓨린 또는 피리미딘 염기를 루이스 산 존재 하에서 비사이클 중간체와 커플링시키는 것을 포함하는 시스-2-카복시 또는 티오카복시 산 1,3-옥사티올란 뉴클레오시드를 주로 제조하는 방법을 개시한다. U. S. 특허 번호 5,272,151는 2-O-보호된-5-O-아실화된-1,3-디옥솔란을 티타늄 촉매 존재 하에서 산소 또는 질소-보호된 퓨린 또는 피리미딘 염기와 반응시키는 것을 포함하는 1,3-디옥솔란 뉴클레오시드의 제조방법을 기술한다.
- [0013] Choi, 등, "In Situ Complexation Directs the Stereochemistry of NGlycosylation in the synthesis of Oxathiolanyl and Dioxolanyl Nucleoside Analogues," *J. Am Chem. Soc.* 1991,213,9377-9379은 보호된 퓨린 염기를 갖는 1,3-옥사티올란은 HgCl₂, Et₂AlCl, 또는 TiCl₂ (O-이소프로필)₂과 커플링이 일어나지 않음을 보고하였다 (각주 2 참조). Choi는 또한 아노머 1,3-옥사티올란 아세테이트와 실릴화된 시토신과의 반응 및 염화 주석 외에 실질적으로 상응되는 어떠한 루이스산이 N-글리코실화된 아노머의 분리가 가능한 혼합물을 생성하는 결과를 유도한다고 보고하였다.
- [0014] U. S. 특허 번호 5,922,867는 퓨린 또는 피리미딘 염기를 2-보호된-옥시메틸-4-할로-1,3-디옥솔란으로 글리코실화시키는 것을 포함하는 디옥솔란 뉴클레오시드의 제조방법을 개시한다.
- [0015] Liotta 등의 U. S. 특허 Nos. 5,914,331, 5,700,937, 5,827,727, 및 5,892,025은 개시된 1,3-옥사티올란을 실릴화된 5-플루오로시토신과 SnCl₄의 존재하에서 커플링시켜 FTC의 β(-) 이성질체를 제조하고; 보호기를 임의로 제거하는 것을 기술한다.
- [0016] **원하는 입체배열을 갖는 1,3-옥사티올란 뉴클레오시드를 제공하는 경로**
- [0017] 실질적으로 순수한 형태의 원하는 입체배열의 FTC를 제조하는 특이적 방법은 Liotta 등의 U. S. 특허 Nos. 5,914,331, 5,700,937, 5,827,727, 및 5,892,025에 개시되어 있다. 한 구체예에서, 뉴클레오시드 라세미트의 혼합물의 C5'-히드록시기는 아실 화합물과 반응시켜 뉴클레오시드가 에스테르의 "카르비놀" 내에 있는 C5'-에스테르를 형성한다. 원하는 에난티오머는 라세미 혼합물을 원하는 에난티오머를 가수분해하는 효소와 (뒤이어 극성 용매로 극성 가수분해물을 추출시킨다) 또는 원하지 않는 에난티오머를 가수분해하는 효소와 함께 처리하여(뒤이어 극성 용매로 원하지 않는 에난티오머를 제거함) 분리될 수 있다. 1,3-옥사티올란 피리미딘 뉴클레오시드의 가수분해를 촉진하는 돼지 간 에스터라제, 돼지 췌장 리파제, Amano PS-800 리파제, 서브스틸리신, 및 α-키모트립신을 포함한다.
- [0018] 시티딘-데옥시시티딘은 2-히드록시메틸-5-(시토신-1-일)-1,3-옥사티올란 및 2-히드록시메틸-5-(5-플루오로-시토신-1-일)-1,3-옥사티올란을 포함하는 그 유도체의 라세미 혼합물을 분해하는데 사용될 수 있다. 효소는 시토신 부분을 탈아민화시켜 유리딘으로 되게하는 것을 촉매한다. 1,3-옥사티올란 뉴클레오시드의 에난티오머는 시티딘-데옥시시티딘 데아미나제에 대해 바람직한 기질이다. 유리딘으로 전환되지 않은 에난티오머(따라서 여전히 염기성임)은 산성 용액으로 용액으로부터 추출된다. 시티딘-데옥시시티딘 데아미나제가 쥐 간 또는 인간 간으로부터 분리되거나, 또는 E. coli와 같은 원핵세포계에서 재조합 서열로부터 발현될 수 있다.
- [0019] 카이랄 크로마토그래피는 시스-FTC 에난티오머를 분해하는데에도 사용될 수 있다. 예를 들면, Liotta, 등의 U. S. 특허 번호 5,892,025는 시스-FTC를 아세틸화된 β-시클로텍스트린 카이랄 칼럼을 통해 통과시킴으로써 시스-FTC의 에난티오머의 조합을 분리하는 방법을 개시한다.
- [0020] **다형 특성화**
- [0021] 서로다른 결정 구조로 존재하는 화합물의 능력은 다형으로서 공지되어 있다. 이들 서로다른 결정형은 "다형 변형" 또는 "다형"으로서 공지되어 있다. 다형은 동일한 화학적 조성을 가지지만, 패킹 및 기하학적 배치가 다르고, 용점, 외관, 색, 밀도, 경도, 변형도, 안정도, 용해도 등과 같은 물리적 성질이 다르다. 온도-안정성 관계에 따라, 두개의 다형이 모노트로피 또는 에난티오토트로피일 수 있다. 모노트로피 시스템에서, 두개의 고체상 사이의 상대적 안정성은 온도가 변함에 따라 비변경된 채 유지된다. 대조적으로, 에난티오토트로피 시스템에서, 두 상의 안정성이 반대인 전이 온도가 존재한다. (Theory and Origin of Polymorphism in

"Polymorphism in Pharmaceutical Solids" (1999) ISBN:)-8247-0237).

[0022] 수많은 화합물이 다형을 나타내는 것으로 보고되었다. 초기 예로서; Gordon 등의 U. S. Pat. 번호 4,476,248 은 의약인 이부프로펜의 새로운 결정형 및 그의 제조방법을 개시 및 청구한다. 새로운 결정형은 이부프로펜의 제조가능성을 향상시킨다고 보고되었다. FTC과 더욱 밀접하게 관련된 구조, 3TC ((-)-시스-4-아미노-1-(2-히드록시메틸-1,3옥사티올란-5-일)-(1H)-피리미딘-2-온 ; 라미부딘)은 하나 이상의 결정형으로 존재함이 또한 보고되었다. Jozwiakowski, M. J., Nguyen, N. T., Sisco, J. M., Spancake, C. W."Solubility Behavior of Lamivudine Crystal Forms in Recrystallization Solvents", *J. Pharm. Sci.*, 85,2, p. 193-199 (1996). 3TC의 두 개의 다형 형태를 기술하는, Roberts 등의 1999년 5월 18일 발행된 "crystalline Oxathiolane Derivatives," 명칭의 U. S. Pat. 번호 5,905,082 및 그 PCT 대응출원 PCT/EP92/01213도 참조. Roberts 등은 하나의 다형이 3TC가 수성 용액으로부터 결정화될 때 얻어진다고 개시한다. 두 번째 다형은 3TC가 비수성 매체로부터 결정화될 때, 또는 제 1 형태가 용융되어 냉각될 때, 또는 제 1 형태가 분쇄될 때 얻어진다. 두 다형 형태 모두 고유한 흡수 밴드, 융점, 및 결정 에너지를 나타낸다.

[0023] 상기에서 기술된 방법에 의해 생성된 (-)-시스-FTC는 독특한 결정형을 가지고, 본명세서에서 I 형 (-)-시스-FTC로서 언급된다. I 형 (-) 시스 FTC의 분말 X-선 회절 패턴 내의 특징적 피크의 각 위치는, 도 7에 나타내었고, 다음과 같다: $14.1^{\circ} \pm 0.1^{\circ}$, $19.9^{\circ} \pm 0.1^{\circ}$, $20.2^{\circ} \pm 0.1^{\circ}$, $20.6^{\circ} \pm 0.1^{\circ}$, $21.0^{\circ} \pm 0.1^{\circ}$, $22.4^{\circ} \pm 0.1^{\circ}$, $28.5^{\circ} \pm 0.1^{\circ}$, $29.5^{\circ} \pm 0.1^{\circ}$, 및 $32.6^{\circ} \pm 0.1^{\circ}$.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0024] FTC의 추가적인 다형 및 기타 결정형은 제조 또는 기타 응용 분야에서 상업적 가치를 가질 수 있다. 그러므로, 본발명의 목적은 FTC의 신규한 다형 및 기타 결정형을 제공하는 것이다.

[0025] 본발명의 또다른 목적은 FTC의 신규한 다형 및 기타 결정형을 제조 및 분리하는 방법을 제공하는 것이다.

[0026] 본발명의 또다른 목적은 FTC 다형 및 FTC의 기타 상의 약제학적 용도를 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0027] (-)-시스-FTC의 고체상은 본명세서에서 무정형(-)-FTC 및 II 형 및 III 형 (-)-시스-FTC로서 지칭되고, 단, X-선 분말 회절 패턴, 열적 특성 및 제조방법에 의해 I형 (-)-cis-FTC로부터 구별될 수 있다. (±)-시스-FTC (즉 라세미 시스-FTC)의 수화된 결정형, 및 수화물의 탈수형 또한 제공되고, cis-FTC의 다른 형태로부터 X-선 분말 회절 패턴, 열적 특성 및 제조방법에 의해 비슷하게 구별될 수 있다. 이들 FTC 형태는 다른 형태의 FTC 또는 약제학적 조성물의 제조에 사용될 수 있다. 특히 이들 형태의 바람직한 용도는 HIV 또는 B형 간염의 치료이다.

[0028] II 형 (-)-시스-FTC는 I 형 (-)-시스-FTC를 용융시키고 용융물을 I 형의 용융점에 가까운 온도에서 재결정시켜 얻어질 수 있다. III 형 (-)-시스-FTC는 II 형 (-)-시스-FTC를 II 형 및 III 형에 대한 열동력학적 전이 온도 이하로 냉각시켜 얻어질 수 있다. 무정형 (-)-시스-FTC는 액체 (-)-시스-FTC를 급속 냉각시켜 얻어질 수 있다. (±)-시스-FTC의 수화된 결정형은 1.5수화물이고, (±)-시스-FTC를 물에 용해시키고 그 FTC를 재결정시켜 얻어질 수 있다. 1.5 수화물의 탈수형은 수화물의 물을 1.5 수화물로부터 제거하여 얻어질 수 있다.

발명의 효과

[0029] (-)-시스-FTC의 두 개의 신규한 다형 형태, (-)-시스-FTC의 무정형, 하나의 (±)-시스-FTC의 신규 수화된 결정형, 및 (±)-시스-FTC 수화물의 탈수형이 제공되고, 이들은 다른 상의 (-)-시스-FTC 및 (±)-시스-FTC과는 X-선 회절 패턴, 열적 특성 및 제조된 방법에 의해 구별될 수 있다. 이들 형태의 FTC는 무정형과 함께 FTC 제조에서 중간체로서 사용될 수 있고, 또는 약제학적 조성물로 제제화될 수 있고 HIV 또는 B형 간염의 치료에 사용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0030] 도 1은 10 °C/분의 속도로 가열시켜 얻어진, 151 °C에서 엔도텀(endotherm)을 갖는, I형 (-)-시스-FTC의 전형

적인 DSC ("differential scanning calorimetry") 열분석도이다.

도 2은 1 °C/분의 속도로 가열시켜 얻어진 I 형 (-)-시스-FTC의 전형적인 DSC 열분석도이다.

도 3은 2 °C/분의 속도로 가열시켜 얻어진 I 형 (-)-시스-FTC의 전형적인 DSC 열분석도이다.

도 4은 5 °C/분의 속도로 가열시켜 얻어진 I 형 (-)-시스-FTC의 전형적인 DSC 열분석도이다.

도 5은 II 형 및 III 형 (-)-시스-FTC 의 DSC 열분석도이다.

도 6은 II 형에서 III로의 전이가 가역적임을 보여주는 DSC 열분석도이다.

도 7은 I 형 (-)-시스-FTC 의 PXRD("분말 X-선 회절") 패턴이다.

도 8은 II 형 (-)-시스-FTC 의 PXRD 패턴이다.

도 9은 III 형 (-)-시스-FTC 의 PXRD 패턴이다.

도 10은 (±)-시스-FTC 의 1.5수화물의 PXRD 패턴이다.

도 11은 라세미 시스-FTC 의 탈수형의 PXRD 패턴이다.

도 12은 (±)-시스-FTC 1.5 수화물 및 (-)-시스-FTC의 DSC 열분석도이다.

도 13은 (±)-시스-FTC의 1.5 수화물의 TGA("열중량 측정") 스캔이다.

도 14는 (-)-(시스)-FTC (I, II, 및 III 형)의 세 개의 다형에 대한 자유 에너지-온도 관계이다. 안정한 상은 실선으로 전이상은 점선으로 나타내었다.

도 15은 (-)-시스-FTC의 결정 샘플을 용융 및 동결시켜 얻어진 무정형 (-)-시스-FTC의 DSC 열분석도이다. 최종 가열 속도는 10 °C/분이었다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0031] (-)-시스-FTC의 두 개의 신규한 다형 형태, (-)-시스-FTC의 무정형, 하나의 (±)-시스-FTC의 신규 수화된 결정형, 및 (±)-시스-FTC 수화물의 탈수형이 제공되고, 이들은 다른 상의 (-)-시스-FTC 및 (±)-시스-FTC과는 X-선 회절 패턴, 열적 특성 및 제조된 방법에 의해 구별될 수 있다. 이들 형태의 FTC는 무정형과 함께 FTC 제조에서 중간체로서 사용될 수 있고, 또는 약제학적 조성물로 제제화될 수 있고 HIV 또는 B형 간염의 치료에 사용될 수 있다.

[0032] 본발명의 (-)-시스-FTC의 두 가지 다형 형태는 II 형 및 III 형 (-)-시스-FTC로 지칭되고, 도 8 및 9의 X-선 분말 회절 패턴에 의해 특성화된다. 이들 형태는 I 형 (-)-시스-FTC와 대조되어야 하는데, 이는 이 문서의 배경기술 부분에서 기술된 방법에 의해 제조된 (-)-시스-FTC의 다형 형태이다. I 형 (-)-시스-FTC는 도 7에 도시된 X-선 분말 회절 패턴, 또는 이 문서의 배경기술 부분에서 주어진 회절 각에서의 피크에 의해 특성화될 수 있다.

[0033] (±)-시스-FTC의 수화된 결정형은 도 10에서 X-선 분말 회절 패턴에 의해 특성화된다. 이 형태는 선행기술에서 제조된 (±)-시스-FTC와 대조되어야 한다. 다양한 형태에 대한 열적 특성은 아래 표에서 요약된다:

전이 형태 $T_{\text{전이}}^{\text{상}}$	대략적 온도 (°C)	온도 범위(°C)
T_m^I	151	148-153
T_m^{II}	166	162-167
T_m^{III}	이 실험에서는 관찰 안됨	관찰 안됨
$T_g^{\text{무정형}}$	67	10°C/분 가열속도에서 +/- 3°C
$T_t^{I,III}$	130 (계산치)	N/A
$T_t^{II,III}$	102	96-112
$T_d^{\text{수화물}}$	>30	--
$T_m^{\text{라세미체}}$	190	185-192

[0034]

[0035]

그러므로, 본발명은 다음을 제공한다:

[0036]

a) X-선 분말 회절 분석, 물리적 특성, 및 제조방법에 의해 특성화되는 (-)-시스-FTC의 두 개의 다형 및 무정형;

[0037]

b) X-선 분말 회절 분석, 물리적 특성, 및 제조방법에 의해 특성화되는 (±)-시스-FTC의 수화된 결정형, 및 (±)-시스-FTC의 탈수형;

[0038]

c) (-)-시스-FTC 상 및 (±)-시스-FTC 형태를 제조하는 방법;

[0039]

d) 약제학적으로 허용가능한 담체의 임의적 존재 하의 (-)-시스-FTC 상 및 (±)-시스-FTC의 치료적 및/또는 약제학적 조성물;

[0040]

e) (-)-시스-FTC 상 및 (±)-시스-FTC의, HIV 및 B형 간염과 같은 바이러스 질병의 치료에서의 신규한 치료적 용도

[0041]

II 형 (-)-시스-FTC

[0042]

II 형 (-)-시스-FTC는 I 형 (-)-시스-FTC이 용융되고 재결정이 허용될 때 관찰된다. 모든 다형과 같이, II 형은 분말 X-선 결정학에 의해 특성화될 수 있다. II 형 (-)-시스-FTC의 분말 X-선 회절 패턴 내의 특징적 피크의 각 위치(두개의 θ) 도 8에 도시되고 다음과 같다: $14.7^\circ \pm 0.1^\circ$, $16.7^\circ \pm 0.1^\circ$, $19.6^\circ \pm 0.1^\circ$, $21.1^\circ \pm 0.1^\circ$, $21.8^\circ \pm 0.1^\circ$, $24.6^\circ \pm 0.1^\circ$, 및 $25.6^\circ \pm 0.1^\circ$.

[0043]

II 형 (-)-시스-FTC는 융점 및/또는 융합열에 의해서도 특성화될 수 있다. II 형 (-)-시스-FTC는 대기압에서 약 166°C의 융점을 갖고 약 15-19 kJ/mol 범위에서 융합열을 전형적으로 나타낸다. 융합열은 실험 조건에 따라 변화할 수 있다고 공지되어 있다.

[0044]

택일적으로, II 형 (-)-시스-FTC는 에난티오토피 거동 및 제조된 방법에 의해 특성화될 수 있다. II 형 (-)-시스-FTC은 (-)-시스-FTC의 I 형 및 III 형 다형과 에탄티오토피이고, 전이 온도가 안정성 상태가 반전되는 아래 위에서 존재한다는 점에서 그러하다. 이러한 에난티오토피적 거동으로 인해, II 형 (-)-시스-FTC는 I 형 (-)-시스-FTC 또는 III 형 (-)-시스-FTC로부터 제조될 수 있다. 이 문서에서 제시된 실시예에서 II 형 (-)-시스-FTC가 다음에 의해 얻어졌다:

[0045]

(1) (-)-시스-FTC (I 형)을 그 융점 (I 형에 대해 약 151 °C) 이상까지 가열하고, 그 상승된 온도에서 유지. 서서히 냉각하자 마자, 용융된 (-)-시스-FTC은 II 형으로 재결정화되고, II 형 및 III 형 사이의 열동력학적 전이 온도 이상의 온도에서 II 형의 결정형이 추정된다.

[0046]

(2) III 형 (-)-시스-FTC를 II 형 및 III 형에 대한 열동력학적 전이 온도 이상인 약 96 °C 내지 약 112 °C 범위로 가열하기. (II 형은 III 형 (-)-시스-FTC와 에난티오토피이기 때문이다).

[0047]

그러므로, I 형 (-)-시스-FTC이 용융될 때 II 형 (-)-시스-FTC 이 얻어지고 용융 온도는 II 형의 융점 이하지만 II 형 및 III 사이의 열동력학적 전이온도보다는 높은 온도로 유지된다. 주목할 만한 점은, II 형으로부터의 유사한 전이는 II 형이 그 융점 이상으로 (약 166 °C) 가열되어 서서히 냉각될 때는 관찰되지 않는다.

오히려, II 형은 II 형으로 단순히 재결정화한다. 그렇지만, II 형은 종결 냉각시키면 동일한 용융물로부터 재결정화하지 않는다; 오히려, 무정형이 얻어진다.

[0048] 그러므로, 한 구체예에서 본발명은 선행 기술에 의해 특성화된 바와 같은, 바람직하게는 실질적으로 순수한 형태의 II 형 (-)시스-FTC을 제공한다. 또다른 구체예에서 본발명은, 실질적으로 I 형 (-)시스-FTC가 없는 II 형 (-)시스-FTC을 제공한다. 또다른 구체예에서 본발명은 실질적으로 III 형 (-)시스-FTC가 없는 II 형 (-)시스-FTC을 제공한다. 또다른 구체예에서 본발명은 II 형 (-)시스-FTC을 포함하고, 추가로 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[0049] **III 형 (-)시스-FTC**

[0050] II 형 (-)시스-FTC은 III 형 (-)시스-FTC로 고체상태 전이를 거치기 때문에, 이 형태는 II 형 (-)시스-FTC의 온도가 전이 온도 이하로 떨어질 때 얻어지고, 이 온도는 약 96 °C 내지 약 112 °C이다. III 형 (-)시스-FTC는 (-)시스-FTC의 또다른 다형이고, 분말 X-선 결정학을 적용할 때 그 분말 X-선 회절 패턴에 의해 특성화될 수 있다. III 형 (-)시스-FTC의 분말 X-선 회절 패턴 내의 내의 특징적 피크의 각 위치(두개의 θ)는 도 8에 도시되고 다음과 같다: 14.5° ± 0.1°, 16.7° ± 0.1°, 19.6° ± 0.1°, 20.4° ± 0.1°, 21.4° ± 0.1°, 21.7° ± 0.1°, 25.2° ± 0.1°, 및 26.2° ± 0.1°.

[0051] III 형 (-)시스-FTC는 그 제조방법에 의해서도 특성화될 수 있다. III 형의 II 형과의 엔탈피오프로피적 거동으로 인해, III 형 (-)시스-FTC는 II 형 (-)시스-FTC를 II 형 및 III 형에 대한 고체-상태 전이 온도 이하로 냉각시킴으로써 II 형 (-)시스-FTC로부터 제조될 수 있고, 이에 의해 II 형 (-)시스-FTC로부터 고체 상태 전이를 유발한다. 물론, III 형 (-)시스-FTC는 I 형 (-)시스-FTC로부터, II 형을 중간체로 하여, I 형을 용융시키고 II 형 및 III 형에 대한 고체 상태 전이온도 이하로 서서히 냉각시켜 직접 제조될 수도 있다. 고체 상태 전이 온도 이하에서의 이러한 안정성으로 인해, III 형 (-)시스-FTC은 고체 상태 전이를 나타내는 범위의 온도에 의해서도 특성화될 수 있고, 바람직하게는 이 범위의 더 낮은 종결점(즉 대기압에서 96 °C)에서 특성화된다.

[0052] 그러므로, 한 실시예에서 본발명은 바람직하게는 실질적으로 순수한 형태의 III 형 (-)시스-FTC을 제공한다. 또다른 구체예에서 본발명은 실질적으로 I 형 (-)시스-FTC가 없는 III 형 (-)시스-FTC을 제공한다. 또다른 구체예에서, 실질적으로 II 형 (-)시스-FTC가 없는 III 형 (-)시스-FTC을 제공한다. 또다른 구체예에서, 본발명은 III 형 (-)시스-FTC을 포함하고, 추가로 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[0053] **(±)시스-FTC 1.5수화물**

[0054] (±)시스-FTC 1.5수화물은 (±)시스-FTC가 물 중에 용해되고 재결정될 때 얻어지는 라세미 시스-FTC의 결정 형태이다. 주목할 만한 점은 수화물은 시스-FTC의 라세메이트로부터만 생기고, 순수한 (-)시스-FTC로부터는 발생하지 않는다는 것이다. (±)시스-FTC 1.5 수화물은 분말 X-선 결정화시켰을 때 나타내는 분말 회절 패턴에 의해 특성화될 수 있다. (±)시스-FTC 1.5수화물의 분말 X-선 회절 패턴에서 각 위치(두개의 θ)는 도 10에 도시되고 다음과 같다: 11.5° ± 0.1°, 13.4° ± 0.1°, 19.1° ± 0.1°, 20.3° ± 0.1°, 20.8° ± 0.1°, 21.5° ± 0.1°, 21.9° ± 0.1°, 및 30.9° ± 0.1°.

[0055] TGA 분석은 (±)시스-FTC의 1.5 수화물을 확인한다. 1.5 수화물은 대기압에서 약 30 °C에서 수화물의 수분을 증발하여 제거하기 시작한다.

[0056] (±)시스-FTC 1.5 수화물은 그 제조방법에 의해서도 특성화될 수 있다. (±)시스-FTC 1.5 수화물은 (±)시스-FTC를 수중에 용해시키고 용해된 FTC를 수화된 결정형으로 재결정시켜서 간편하게 제조되는 것이 바람직하다. 열은 용해되는 FTC의 양을 증가시키기 위해 용해도중 사용될 수 있다. (±)FTC는 대부분 (+)시스-FTC 또는 (-)시스-FTC를 포함하는 조성에 대한 불순물로서 또는 시스-FTC의 순수한 라세미 혼합물 내에 존재할 수 있다. 불순물로서 존재하는 경우, (±)FTC는 바람직하게는 최소 약 4 중량%의 (+)시스-FTC 또는 (-)시스-FTC 조성물을 포함한다(즉 만약 (-)시스-FTC의 불순물로서 존재하면, FTC는 바람직하게는 최소 2중량%의 (+) 엔탈피오머를 포함하고, 만약 (+)시스-FTC의 불순물로서 존재하면, FTC는 바람직하게는 최소 2 중량%의 (-) 엔탈피오머를 포함한다).

[0057] (±)시스-FTC의 DSC 열분석도는 도 12에 나타낸다. 재결정된 FTC는 1.5수화물이고, DSC, TGA, 및 PXRD 분석에서 나타낸 바와 같다.

[0058] 그러므로, 한구체예에서, 본 발명은 (±)시스-FTC 1.5 수화물을, 바람직하게는 실질적으로 순수한 형태로 제

공한다. 또다른 구체예에서, 본 발명은 실질적으로 I 형 (-)시스-FTC가 없거나, 또는 라세미 시스-FTC, (-)시스-FTC 또는 (+)시스-FTC의 기타 수화된 및 탈수화된 결정형태가 실질적으로 없는 (±)시스-FTC 1.5 수화물을 제공한다. 또다른 구체예에서, 본발명은 (±)시스-FTC 1.5 수화물을 포함하고, 추가로 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[0059] (±)시스-FTC 1.5 수화물로부터 수화된 물을 증발시키면, 라세미 시스-FTC의 탈수화된 결정형이 형성된다. 그리하여 얻어진 라세미 시스-FTC는 분말 X-선 결정학을 적용할 때 그 분말 X-선 회절 패턴에 의해 특성화될 수 있다. 탈수화된 라세미 시스-FTC의 분말 X-선 회절 패턴 내의 특징적 피크의 각 위치는 도 11에 나타내었고 다음과 같다: $12.3^{\circ} \pm 0.1^{\circ}$, $14.0^{\circ} \pm 0.1^{\circ}$, $20.7^{\circ} \pm 0.1^{\circ}$, $22.6^{\circ} \pm 0.1^{\circ}$, $23.3^{\circ} \pm 0.1^{\circ}$, 및 $25.5^{\circ} \pm 0.1^{\circ}$. 탈수화된 라세미 시스-FTC는 대기압에서 약 190 °C의 용점을 갖고 약 23 kJ/mol의 융합열을 갖는다.

[0060] 도 12의 DSC 열분석도는 (±)시스-FTC 1.5 수화물이다. TGA 분석에서 확인된 바와 같이, 약 80 °C에서 많은 엔도텀이 수화된 물이 제거된 (±)시스-FTC 1.5 수화물로부터 유래한다. 190 °C에서 두 번째 엔도텀은 탈수화된 라세미 시스-FTC의 용융물이다.

[0061] 그러므로, 또다른 구체예에서 본발명은 본발명의 탈수화된 (±)시스-FTC를 제공한다. 또다른 구체예에서 본발명은 실질적으로 I 형 (-)시스-FTC가 없거나, 또는 라세미 시스-FTC, (-)시스-FTC 또는 (+)시스-FTC의 기타 수화된 및 탈수화된 결정형태가 실질적으로 없는 탈수화된 (±)시스-FTC를 제공한다. 또다른 구체예에서, 본발명은 탈수화된 (±)시스-FTC를 포함하고, 추가로 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[0062] **무정형 (-)시스-FTC**

[0063] (-)시스-FTC의 무정형은 용해된 (-)시스-FTC가 약 40 또는 50 °C 이하에서 급속히 반응종결되고, 이에 의해 II 형 또는 III (-)시스-FTC로의 전이를 우회함으로써 얻어진다. 무정형 (-)시스-FTC의 DSC 열분석도는 도 15에서 제시되었고, 이는 이 상에 대한 유리 전이 온도가 67 °C임을 나타낸다.

[0064] 그러므로, 또다른 구체예에서 본발명은 본발명의 무정형 (-)시스-FTC를 제공하고, 바람직하게는 실질적으로 순수한 형태이다. 또다른 구체예에서 본발명은 실질적으로 I, II 및/또는 III형 (-)시스-FTC가 실질적으로 없을 때, 무정형 (-)시스-FTC를 제공한다. 또다른 구체예에서, 본발명은 무정형 (-)시스-FTC를 포함하고, 추가로 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[0065] **정의**

[0066] 본명세서에서, FTC의 상 또는 결정형과 관련하여 사용되는 용어, "실질적으로 순수한"은 약 95% 이상 순수한 FTC의 상 또는 결정형을 언급한다. 이는 FTC의 다형 또는 수화된 형태가 약 5% 이상의 다른 화합물을 함유하지 않고, 한 구체예에서, 약 5% 이상의 FTC의 기타 상 또는 결정형(라세미, (-), (+), 시스, 또는 트랜스)을 함유하지 않는다. 또다른 구체예에서, "실질적으로 순수한"은 약 96% 이상 순수한 FTC의 상 또는 결정형을 언급한다. 또다른 구체예에서, "실질적으로 순수한"은 약 97% 또는 99% 이상 순수한 FTC의 상 또는 결정형을 언급한다.

[0067] 유사하게, FTC의 상 또는 결정형과 관련하여 사용되는 용어 "제 2 성분이 실질적으로 없는"은 약 5% 이상의 제 2 성분을 함유하지 않는 FTC의 상 또는 결정형을 언급한다. 더욱 바람직하게는, "제 2 성분이 실질적으로 없는"은 약 4% 이상, 더욱 바람직하게는 약 3% 또는 약 1%의 제 2 성분을 함유하지 않는 FTC의 상 또는 결정형을 언급한다.

[0068] 특징적인 분말 X-선 회절 패턴 피크 위치는 $\pm 0.1^{\circ}$ 의 허용가능한 편차 내에서 각 위치(두개의 θ) 관점에서 결정형에 대해 보고된다. 이러한 허용가능한 편차는 미국약전(US Pharmacopeia), 페이지 1843-1844 (1995)에 의해 특정되어있다. $\pm 0.1^{\circ}$ 의 편차는 두개의 분말 X-선 회절 패턴을 비교할 때 사용되도록 의도된다. 실제, 하나의 패턴으로부터의 회절패턴 피크가 측정된 피크 위치 $\pm 0.1^{\circ}$ 인 각 위치(두개의 θ) 범위로 할당되고, 다른 하나의 패턴으로부터의 회절패턴 피크가 측정된 피크 위치 $\pm 0.1^{\circ}$ 인 각 위치(두개의 θ) 범위로 할당되고, 만약 그러한 피크 위치의 범위가 겹치면, 두 개의 피크는 동일한 각 위치(두개의 θ)를 갖는 것으로 간주된다. 예를 들면, 하나의 패턴으로부터의 회절 패턴 피크가 5.20° 의 피크 위치를 갖는 것으로 결정되면, 비교 목적으로 허용가능 편차는 피크가 5.10° - 5.30° 의 범위 내의 위치로 할당되는 것을 허용한다. 만약 다른 회절 패턴으로부터의 대조 피크가 5.35° 의 피크 위치를 갖는 것으로 결정되면, 비교를 위한 허용가능 편차는 피크가 5.25° - 5.45° 의 범위 내의 위치로 할당되는 것을 허용한다. 두 개의 피크 위치 범위 사이에 겹침이 있기 때문에, 비교된 두 개의 피크는 동일한 각 위치(두개의 θ)를 갖는 것으로 간주된다.

- [0069] 본 명세서 전체를 통해 단어 '포함한다', 또는 '포함하는'은 언급된 요소, 정수 또는 단계, 또는 요소의 그룹, 복수의 정수 또는 단계들을 포함하지만, 다른 요소, 정수 또는 단계, 또는 요소의 그룹, 복수의 정수 또는 단계들을 배제하지는 않음을 암시하는 것으로 이해된다.
- [0070] **실시예**
- [0071] 재료 및 방법
- [0072] 모든 시험에서 (-)-시스-FTC 출발 물질은, 달리 특정되지 않는 한, 다음과 같이 두개의 배취의 (-)-시스-FTC를 조합 및 처리하여 얻어졌다. 플라스크를 1109 그램의 (-)-시스-FTC 및 2750-ml의 에틸 아세테이트로 채웠다. 이 슬러리는 두 시간동안 주변 온도에서 교반시키고, 여과시키고 550-ml의 에틸 아세테이트로 세척하였다. 필터 케이크를 진공 오븐에서 밤새 50°C에서 및 약 2-mm Hg에서 건조시켰다. 모든 용매는 HPLC 등급이고 받은 대로 사용되었다. 출발 (-)-시스-FTC의 HPLC 어세이는 98.8%의 순도를 나타내었다.
- [0073] *시차 주사 열계량법 (DSC)* : DSC 실험은 다음 기구 중 하나를 사용하여 수행되었다:
- [0074] DSC 연구는 TA Instruments DSC 2920 (냉장 냉각을 구비함)를 사용하여 수행되었다. 대략 5-mg 샘플을 밀봉된 알루미늄 팬 내에 두었다. DSC 세포를 30-ml/분 질소로 퍼징시켰다. 가열속도는 다른 언급이 없는 한 10 °C/분 이었다. 온도 및 열 흐름 보정이 동일 실험 조건에서 인디움 표준품을 사용하여 수행되었다.
- [0075] DSC 측정은 데이터 분석기를 구비한 (STAR[®], Mettler Instrument) Mettler DSC30, (Mettler Instrument, Hightstown, NJ) 내에서 행해졌다. 샘플(약 2-5 mg)을 표준 40 µL 알루미늄팬 내에서 뚜껑에 하나의 구멍이 있게하여 밀봉시켰다. 샘플 타입의 빈 팬이 기준물질로서 사용되었다. 샘플을 1-10 °C/분에서 50 mL/min 건조 질소 퍼지시키면서 주사되었다. DSC는 열 흐름 및 온도에 대해 보정되었다.
- [0076] *열 중량 분석 (TGA)* : TGA 연구는 TA Instruments TGA 2950으로 수행되었다. 대략 5-mg 샘플을 개방된 백금 팬 내에 두고 샘플을 10 °C/분의 가열 속도에 노출시켰다.
- [0077] *가변-온도 PXRD* : 회절분석기(diffractometer) (XDS 2000, Scintag, Sunnyvale, CA)는 Cu 음극 튜브를 구비한 4-kW 발생기(전압 45 kV 및 전류 40 mA), 액체 질소 냉각된 Ge 검출기 (GLP-10195/07-S, EG & G ORTEC, Oak Ridge, TN), 데이터 분석기 (MicroVax 3100, Digital Equipment Corporation, Ontario, Canada), 가열 스테이지 (Scintag) 및 온도 제어기(Microstar, Research Inc., Minneapolis, MN)로 구성되었다. 샘플을 샘플 홀더 상에 박막으로 배치시키고, 회전없이 분당 1도의 속도에서 주사시켰다.
- [0078] *핫-스테이지 현미경검사(HSM)* : 편광 현미경 검사가 Mettler-toledo FP82HT 핫 스테이지를 구비한 Olympus BX60 현미경을 사용하여 수행되었다. 샘플의 박막은 슬라이드 상에 배치시키고 10 °C/분에서 가열시켰다. 열적 이벤트가 ImagePro 소프트웨어 상에서 캡처되었다.
- [0079] *재결정화* ; 약 5 그램의 (-)-시스-FTC를 둥근-바닥 플라스크 내에 두고 155 내지 160°C 온도 범위에서 30분간 교반시키면서 가열시켰다. 샘플을 플라스크 내에서 주변 조건에서 실온까지 냉각시켰다.
- [0080] *평형 용해도*: 평형 용해도 값이 52시간 동안 25°C에서 온도-제어된 수욕 내에서 흔든 뚜껑달린 플라스크 내의 과량의 고체를 사용하여 얻어졌다. 잔류 고체 물질은 핫-스테이지 현미경 검사 및 PXRD에 의해 후평형된 것으로 확인되었다. 상청액은 HPLC 분석을 위해 회석하기 이전에 0.45-µM 막 필터를 통해 여과시켰다.
- [0081] *분쇄*: (-)-시스-FTC를 고속(4000 RPM)에서 Fitzpatrick 밀, 000-밴드 스크린을 가진 망치 내에서 분쇄하였다. 상기 의약을 필터를 통해 통과시키고 플라스틱 백 내에 수집하였다.
- [0082] *수화물 형성*: I 형의 과포화된 용액 (0.5g/ml)을 50°C에서 제조하였다. 이 용액을 이후 약 2시간 동안 교반하면서 실온까지 냉각시켰다. 침전된 고체를 진공 여과하고 공기 건조시켰다. 이 고체를 HPLC, DSC, PXRD 및 TGA에 의해 분석하였다. 이 분석결과 고체는 (±)-시스-FTC의 1.5수화물인 것으로 확인되었다.
- [0083] *결정화*: (-)-시스-FTC를 다음 용매 중 하나에 용해시켰다: 메탄올, 에틸 아세테이트, 물, 테트라히드로후란, 및 아세톤. 각 현탁액을 15분간 끓이고 0.45-µM 나일론 필터를 통해 바로 여과시켰다. 상청액을 결정화할 때까지 실온에서 교반시켰다. 결정화 순간에, 현탁액을 여과하여 필터 케이크를 수집하였다. 필터 케이크를 유리 접시 상에 위치시키고, 린트-없는 종이 타올로 덮고 주변 조건에서 2일동안 후드 내에 두었다.
- [0084] **실시예 1: (-)-시스-FTC I 형 및 II의 DSC 특성화**

- [0085] (-)-시스-FTC 다형 I 형의 열적 이벤트를 10, 1, 2, 및 5 °C/분의 가열 속도에서 관찰하였다. 이들 DSC 열 분석도는 도 1,2,3, 및 4에 각각 나타나 있다. 샘플 크기는 각각 6.8400mg, 5.290mg, 5.0430mg, 또는 5.1500 mg이었다.
- [0086] 151 °C에서 엔도텀은 I 형 (-)-시스-FTC의 용점에 상응한다. 이 엔도텀은 연구된 모든 가열 속도에서 존재하였다. 이 상의 용융과 관련된 융합열은 25 kJ/mol이었다. 이 용융에 뒤이어 더 높은 용점 고체, II 형으로 재결정화한다. 고온 엔도텀(162 °C)의 존재는 가열 속도에 의존한다. 특히, 가열 속도가 감소할수록, 고온 엔도텀이 나타날 가능성이 증가한다. 또한 고온 엔도텀에 대한 융합열 값은 가열 속도가 감소할수록 증가한다. 이러한 관찰결과는 가열 속도가 느릴수록 액체가 더 많이 재결정화한다는 사실과 일치한다. 이 가열-속도-의존적 엔도텀은 I 형이 151°C에서 용융 후 재결정화를 겪고, 결과적인 결정형은 약 162 °C에서 용융한다는 점을 암시한다. 162°C에서 용융하는 상은 " (-)-시스-FTC II 형"로 지칭되었다.
- [0087] **실시예 2: (-)-시스-FTC II 형 및 III 형의 DSC 특성화**
- [0088] 용융 및 연이은 실온까지의 냉각으로 인한 I 형 (-)-시스-FTC에 대한 열적 이벤트가 DSC에 의해 관찰되었다. I 형 (-)-시스-FTC의 5.5500 mg 샘플을 160 °C까지 가열시켰고, 이는 I 형에 대한 용점보다 약간 높고, 이후 25°C까지 다시 냉각시켰다. 10 °C/분의 가열 속도를 사용하여 DSC 내에서 재가열시킬 때, I 형 (-)-시스-FTC에 대한 151 °C에서의 엔도텀은 존재하지 않았다. 그렇지만, 엔도텀이 도 5에서 도시된 바와 같이 102 °C 및 162 °C에서 나타났다. 102 °C에서 엔도텀은 도 6에 나타난 바와 같이 III 형 (-)-시스-FTC의 II 형 (-)-시스-FTC로의 고체 상태 전이었다. 102 °C 아래위에서 수집된 PXRD 데이터 (도 7 및 9)는 DSC 해석을 확인하였다. 162 °C에서의 엔도텀은 II 형 (-)-시스-FTC의 용융물이었다. HPLC는 이들 열적 이벤트와 관련된 강도에 변화가 없음을 확인하였다.
- [0089] **실시예 3: 무정형 (-)-시스-FTC의 DSC 특성화**
- [0090] 7.315 mg의 I 형 FTC을 DSC에서 180 °C 까지 5 °C/분에서 가열시켰다. 이후 샘플을 -20 °C/분에서 -20 °C까지 종결 냉각시켰다. 이 샘플은 10 °C/분에서 재가열될 때 -67°C에서 유리 전이와 관련된 기준선에서 시프트를 나타내었다. 기준선에서의 이 시프트는 가열 및 냉각 사이클 모두에서 발생하여 이는 유리 전이에 기인하였음을 확인시켜주었다. 무정형 (-)-시스-FTC의 DSC 열분석도가 도 15에 포함되어 있다.
- [0091] **실시예 4: I 형, II, 및 III (-)-시스-FTC의 HSM 관찰**
- [0092] DSC 분석 도중에 관찰된 열적이벤트에 기초한 I 형, II 및 III의 지정은 HSM 관찰과 일치하였다. 현미경 하에서, I 형 물질은 실온에서 평판같이 보였다. 10 °C/분에서 160°C까지 가열시켜, I 형은 맑은 액체로 용융되었다. 이 액체를 냉각시키자마자, 침상 결정들이 용융물로부터 재결정화하였고, 이는 I 형과 비교하여 외관이 더 어두웠다. 재가열하자마자, 이들 침상 고체는 약 102°C에서 시작하여 약 115 °C에서 끝나는 복굴절 변화를 거쳤다. 이 침상 고체는 166 °C에서 최종적으로 용융하였다.
- [0093] **실시예 5: 결정형에 대한 밀링의 효과**
- [0094] 두개의 배취의 분쇄된 I 형 (-)-시스-FTC가 제조되었다: 하나는 막자 및 막자사발 내에서 5분간 손으로 분쇄하여, 다른 하나는 Fitzpatrick 밀 내에서 분쇄시켜서. 비록 정량한 것은 아니지만, 광현미경 검사 결과 손으로 분쇄된 (-)-시스-FTC의 입자 크기가 가장 작고 Fitzpatrick 밀을 사용하여 얻어진 것이 그 다음이고 분쇄되지 않은 (-)-시스-FTC인 것이 그 다음인 것으로 나타났다. Fitzpatrick 밀에 의해 분쇄된 샘플 및 비분쇄된 (-)-시스-FTC의 DSC 열분석도는 151 °C에서 단지 하나의 엔도텀을 가졌다. 손으로 분쇄된 (-)-시스-FTC는 151°C 및 162°C에서 두 개의 엔도텀을 가졌다. 손으로 분쇄된 (-)-시스-FTC의 실온에서의 PXRD 패턴은 I 형에 대한 패턴과 같았고, 이는 DSC 실험 도중 I 형이 II로 전환됨을 의미한다. 이들 데이터는 함께 모으면 상기한 조건에 따른 밀링은 I 형으로 시작할 때 (-)-시스-FTC의 결정형에 영향을 주지 않음을 나타낸다.
- [0095] **실시예 6: 결정형에 대한 열의 효과**
- [0096] 25 °C 및 95 °C에서 III 형의 PXRD은 도 9에 나타난다.
- [0097] 그렇지만, 120 °C에서 얻어진 이 샘플의 PXRD 패턴은 95 °C에서 얻어진 패턴과 달랐다. 이 온도 범위에 걸친 PXRD 패턴 변화는 약 102 °C에서 DSC 열분석도 분석에 의해 얻어진 엔도텀과 일치하였고 (도 6), 102 °C 엔도텀이 결정 구조에서 고상 전이 또는 변화에 의해 유발되었음을 확인한다.
- [0098] 120 °C에서 측정된 PXRD 패턴은 160°C에서 측정된 것과 같았다. 그렇지만, 샘플을 25°C까지 다시 냉각시키면, PXRD 패턴은 III 형 (-)-시스-FTC와 같았다. 약 102 °C 이상에서 존재하고 162°C에서 용융하는

결정형은 II 형으로서 확인되었다. I 형 물질에 대한 PXRD 패턴은 151 °C의 용융 온도까지 변하지 않았다.

[0099] **실시예 7: 열동력학 안정성 분석**

[0100] I, II, 및 III 형, (-)-시스-FTC에 대한 용융 데이터는 표 1에 요약된다. 이 데이터에 기초하여 I 형 및 II 사이의 열동력학 관계가 확립되었다. 이들 형태는 에난티오토피적으로 관련되어 있고 계산된 전이 온도는 130°C이다.

[0101] **표1: (-)-시스-FTC의 네 개이 결정형에 대한 전이 온도 데이터.**

형태	전이 온도 (°C)	융합열 (kJ/mol)
I	151	25
II	166	18
III*	102	—
라세미 시스-FTC	186	22.8

[0102]

[0103] * III 형은 용융을 거치지 않고 약 112°C에서 고체-상태 전이를 거쳤고, 따라서 융합열은 알수 없다.

[0104] **실시예 8: 용해도**

[0105] 130 °C이하에서, I 형은 가장 안정한 상임이 도 14로부터 명백하다. 그러므로, 130°C 이하에서, I 형은 가장 적게 용해하는 상이다. 25°C에서 I 형의 수 내 평형 용해도는 0.482 M (119 mg/mL)이었다. 100mg/mL보다 큰 용해도 값을 갖는 화합물은 고 용해성이고 I 형 (-)-시스-FTC 은 이 부류에 속한다. 본명세서에서 기술된 다른 형태의 I 형 (-)-시스 FTC 보다 더 큰 용해도를 가진다.

[0106] **실시예 9: 결정화 연구**

[0107] 모든 결정화 연구에 대한 (-)-시스-FTC 출발 물질은 PXRD에 의해 결정된 바와 같이 I 형 (-)-시스-FTC였다. I 형 (-)-시스-FTC은 물, 메탄올, 테트라히드로후란, 에틸 아세테이트, 및 아세톤의 용액으로부터 재결정화되었다. 결정화 실험으로부터의 모든 샘플은 PXRD 및 DSC에 의해 분석되었다. 에틸 아세테이트 및 아세톤으로부터 결정화된 (-)-시스-FTC은 151 °C 및 162°C에서 엔도텀을 나타내었고, PXRD 패턴은 I 형 (-)-시스-FTC에 대한 패턴과 동일하였다.

[0108] I 형의 과포화된 용액 (0.5g/mL)은 50 °C에서 제조되었다. 이 용액은 이후 약 2시간 동안 교반하면서 실온까지 냉각시켰다. 침전된 고체는 진공여과되고 공기 건조되었다. 이 고체는 HPLC, DSC, PXRD 및 TGA에 의해 분석되었다. 이 분석은 고체가 (±)-시스-FTC의 1.5 수화물임을 밝혀내었다. 25°C에서 1.5 수화물의 평형 용해도는 0.34 M (93 mg/mL)이었다. 수화물의 DSC 열분석도는 도 12에 나타난 바와 같다.

[0109] 저온에서 많은 엔도텀은 (±)-시스-FTC 1.5 수화물로부터의 수화된 물의 소실 때문이고, 이는 TGA에 의해 확인되었다 (도 13). 190°C에서의 엔도텀은 탈수화된 수화물의 용융 때문이다. 탈수화된 수화물은 약 190 °C의 고유의 용융 온도가 연이어 할당되었다, 도 12. 고유한 PXRD 패턴은 탈수화된 수화물에 대해서도 수집되었다. (도 11 참조).

[0110] **약제학적 조성물**

[0111] HIV 및 HBV를 겪는 사람은 충분한 양의 본발명의 다양한 화합물(즉, II 형 및 III 형 (-)-시스 FTC, 라세미 시스-FTC 1.5수화물, 및 라세미 시스-FTC 1.5수화물의 탈수형) 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 프로드럭 또는 염을 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제의 존재 하에서 투여하여 치료될 수 있다. 활성 물질은 적절한 경로, 예를 들면, 경구적, 비경구적, 또는 정맥 내로 액체 또는 고체 형태로 투여될 수 있다.

[0112] HIV 또는 HBV에 대한 화합물의 바람직한 투여량은 하루에 체중당 약 1 내지 75 mg/kg, 바람직하게는 1 내지 50 또는 20 mg/kg, 더욱 일반적으로는 환자 체중 1kg당 0.1 내지 약 100 mg의 범위이다. 약제학적으로 허용가능한 염 및 프로드럭의 유효 용량 범위는 송달되는 모 누클레오티드의 중량에 기초하여 계산될 수 있다. 염 또는 프로드럭은 그 자체가 활성을 나타내면, 유효 투여량은 염 또는 프로드럭의 중량을 사용하여, 또는 당업계에 공지된 기타 수단에 의해 계산될 수 있다.

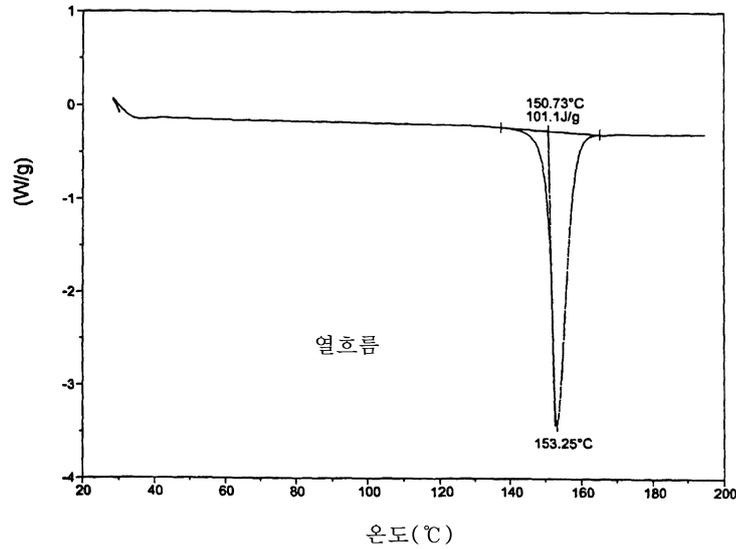
- [0113] 이 화합물은 어떠한 적절한 투여 단위 형태로 편리하게 투여되는데, 7 내지 3000 mg, 바람직하게는 70 내지 1400 mg의 활성 성분을 단위 투여 형태당 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 50-1000 mg의 경구 투여량은 통상 편리하다.
- [0114] 이상적으로 활성 성분은 약 0.2부터 70 μM 까지, 바람직하게는 약 1.0 내지 10 μM 의 활성 화합물의 피크 혈장 농도가 얻어지도록 투여되어야 한다. 이는 예를 들면 임의로 식염수 내의 0.1 내지 5% 활성성분 용액을 정맥내 주사함으로써, 또는 활성 성분의 불루스로서 투여된다.
- [0115] 의약 조성물 내의 활성 성분의 농도는 흡수율, 불활성화, 의약 배설율과 더불어 당업계에 공지된 기타 인자에 의존한다. 투여량 값은 치료될 병적 이상의 경중에 따라 달라 질 수 있음에 주목해야 한다. 어떤 특정 환자에 대해, 특이적 투여 계획이 개별적 필요 및 조성물을 투여하거나 투여를 감독하는 전문가의 판단에 따라 시간에 걸쳐 조정되어야 하고 여기서 규정한 농도 범위는 단지 예시적인 것이고 청구된 조성물의 범위 또는 사용을 제한하고자 하는 의도가 아니다. 활성 성분은 한번에 투여되거나 또는 다양한 시간 간격에서 투여되는 다수개의 더 작은 용량으로 나뉘질 수 있다.
- [0116] 활성 화합물의 투여의 바람직한 형태는 경구이다. 경구 조성물은 불활성 희석제 또는 식용 담체를 일반적으로 포함한다. 경구 조성물은 젤라틴 캡슐 내에 포함되거나 정제 내로 압축된다. 경구 치료적 투여 목적으로, 활성 성분은 부형제와 함께 포함될 수 있고, 정제, 트로키, 또는 캡셀제 형태로 사용될 수 있다. 정제, 필, 캡셀제, 트로키 등은 다음 성분 중 하나, 또는 유사한 특성의 화합물을 함유할 수 있다: 미세결정 셀룰로스, 검 트라가칸트 또는 젤라틴과 같은 결합제; 전분 또는 락토스같은 부형제, 알긴산, Primogel, 또는 옥수수 전분과 같은 붕해제; 마그네슘 스테아레이트 또는 Sterotes와 같은 활택제; 콜로이드성 실리콘 디옥사이드와 같은 윤활제; 수크로스 또는 사카린같은 감미제; 페퍼민트, 메틸 살리실레이트, 또는 오렌지 향과 같은 향료. 투여 단위 형태가 캡셀제인 경우, 상기한 타입의 물질에 부가하여, 지방 오일과 같은 액체 담체를 함유할 수 있다. 부가적으로, 투여 단위 형태는 투여 단위의 물리적 형태를 변형시키는 다양한 기타 물질, 예를 들면 당 코팅, 셀락 또는 기타 장용성 물질을 함유할 수 있다.
- [0117] 본화합물은 엘릭서, 현탁액, 시럽, 웨이퍼, 츄잉 검 등의 성분으로서 투여될 수 있다. 시럽은 활성성분에 부가하여, 감미제로서 수크로스 및 특정 방부제, 염료 및 안료 및 향료를 함유할 수 있다.
- [0118] 본화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 프로드럭 또는 염은 원하는 작용을 손상시키지 않는 기타 활성 물질, 또는 원하는 작용을 보충하는 물질, 예를 들면 항생제, 항진균제, 항염증제, 또는 기타 누클레오시드 화합물을 포함하는 기타 항바이러스제와도 혼합될 수 있다. 비경구, 경피, 피하, 또는 외용 적용을 위해 사용되는 용액 또는 현탁액은 다음 성분을 포함할 수 있다: 주사용 물, 식염수 용액, 고정된 오일, 폴리에틸렌 글리콜, 글리세린, 프로필렌 글리콜 또는 기타 합성 용매와 같은 살균 희석제; 벤질 알콜 또는 메틸 파라벤과 같은 살균제; 아스코르브산 또는 소듐 비설파이트와 같은 항산화제; 에틸렌디아민테트라아세트산과 같은 킬레이트제; 아세테이트, 시트레이트 또는 인산과 같은 버퍼 및 염하 나트륨 또는 텍스트로스와 같은 등장도 조정용 물질. 주사용 제제는 앰플, 일회용 시린지 또는 유리 또는 플라스틱으로 제조된 다용량 바이알 내에 포함될 수 있다.
- [0119] 정맥내 투여되면, 바람직한 담체는 생리 식염수 또는 인산 완충된 식염수(PBS)이다.
- [0120] 바람직한 구체예에서, 활성 성분은 이식 및 마이크로캡슐화된 송달 시스템을 포함하는 제어된 방출 제제와 같이, 본 화합물이 신체로부터 급속 제거되는 것을 방지하는 담체와 함께 제조된다. 에틸렌 비닐 에세테이트, 폴리안하이드라이드, 폴리글리콜산, 콜라겐, 폴리오르토에스테르, 및 폴리락트산과 같은 생분해성, 생체적합성 폴리머가 사용될 수 있다. 그러한 제제에 대한 제조방법은 당업자에게 명백하다. 이 물질들은 Alza Corporation로부터 상업적으로 구입할 수도 있다.
- [0121] 리포솜 현탁액(바이러스 항원에 대해 단클론 항체로 감염된 세포된 대한 리포솜을 포함)은 약제학적으로 허용 가능한 담체로서도 또한 바람직하다. 이들은 당업자에게 공지된 방법에 따라 제조될 수 있는데, 예를 들면 U. S. 특허 번호 4,522,811 (전체로서 참고문헌으로 본명세서에 포함됨)에 기술된 바와 같다. 예를 들면, 리포솜 제제는 적절한 액체(스테아로일 포스파티딜 에타놀아민, 스테아로일 포스파티딜 콜린, 아라카도일 포스파티딜 콜린, 및 콜레스테롤과 같은)를 이후 증발될 무기 용매 내에 용해시키고, 용기의 표면상에 건조된 액체의 박막을 남김으로써 제조될 수 있다. 활성 성분 또는 그의 모노포스페이트, 디포스페이트, 및/또는 트리포스페이트 유도체의 수성 용액은 이후 용기 내로 도입된다. 용액은 이후 손으로 저어 용기 측면으로부터 지방 물질을 제거하고 지방 응집물을 분산시키고, 이에 의해 리포솜 현탁액을 형성시킨다.

[0122] 본 출원 전체를 통해, 다양한 간행물이 참고문헌으로 실린다. 이들 간행물의 기재사항은 전체로서 본 발명에 관한 기술 수준을 더욱 완전히 기술하기 위해 이 출원에 대한 참고문헌으로서 본 명세서에 포함된다.

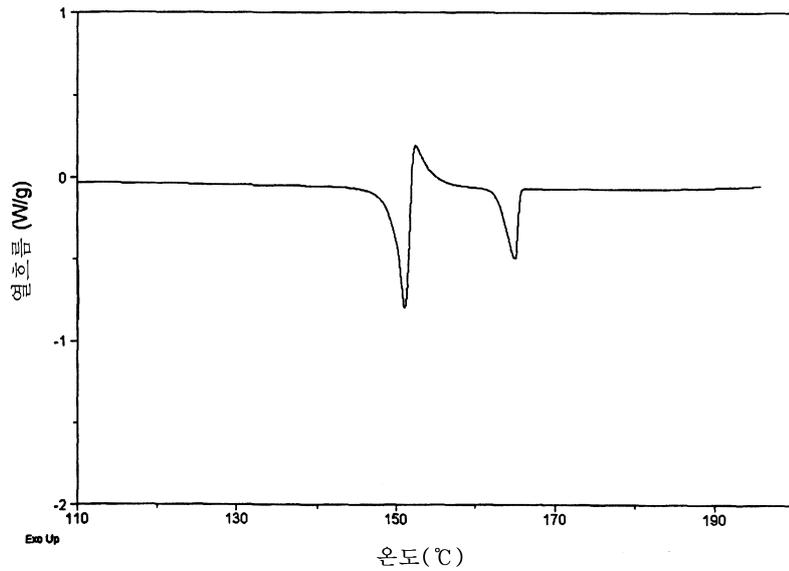
[0123] 본 발명의 범위 또는 사상으로부터 벗어나지 않고 다양한 변형이 본발명 내에서 행해질 수 있음은 당업자에게 명백하다. 본발명의 기타 구체예는 본명세서 및 여기에 개시된 본 발명의 연습을 고려하여 당업자에게 명백하다. 명세서 및 실시예는 단지 예시적인 것일 뿐 본발명의 진정한 범위 및 사상은 다음 청구범위에 의해 표시된 것이 의도된다.

도면

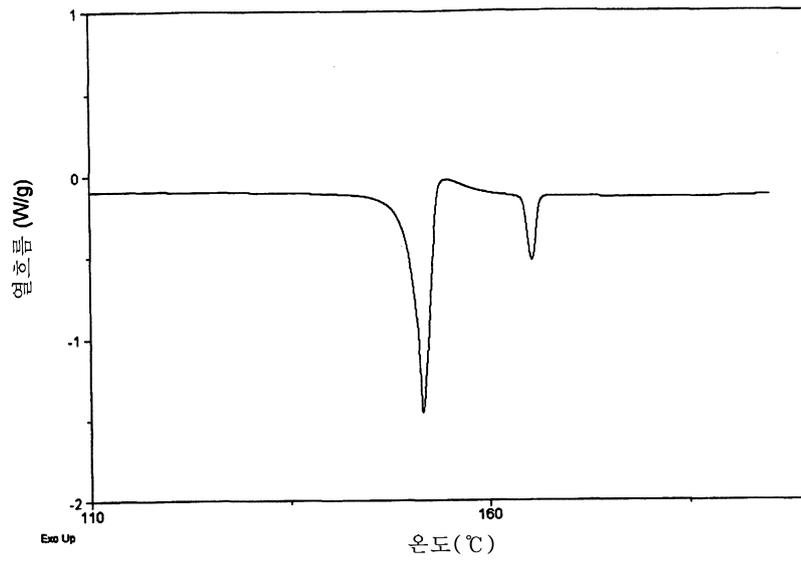
도면1



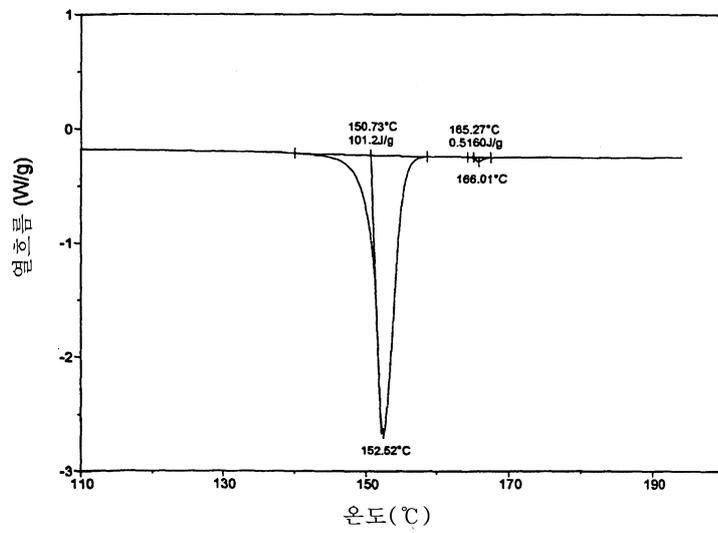
도면2



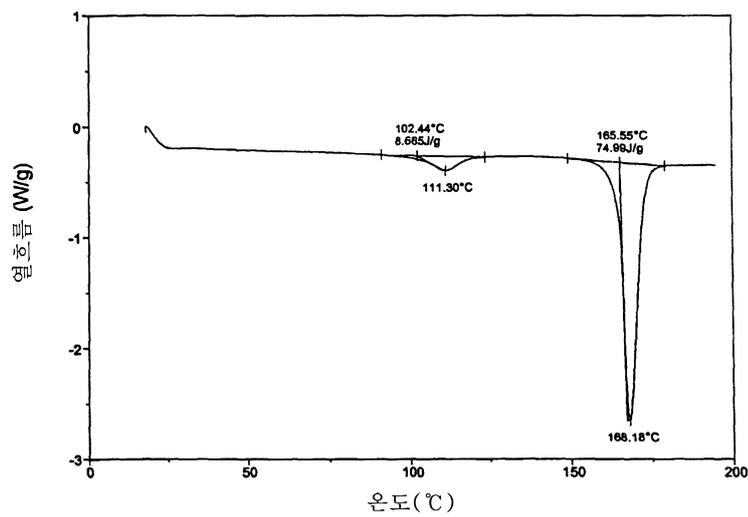
도면3



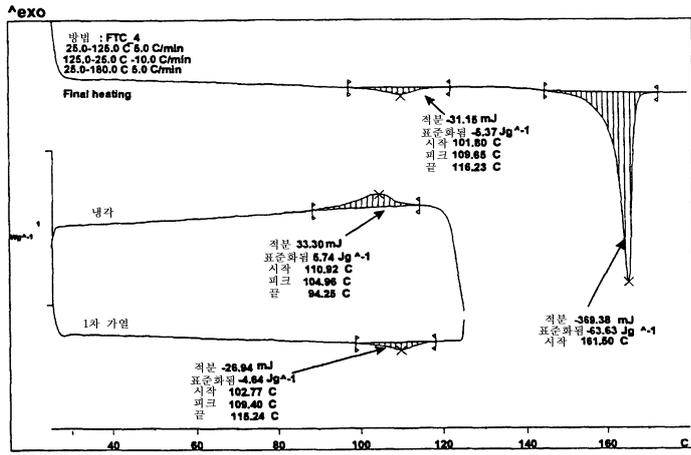
도면4



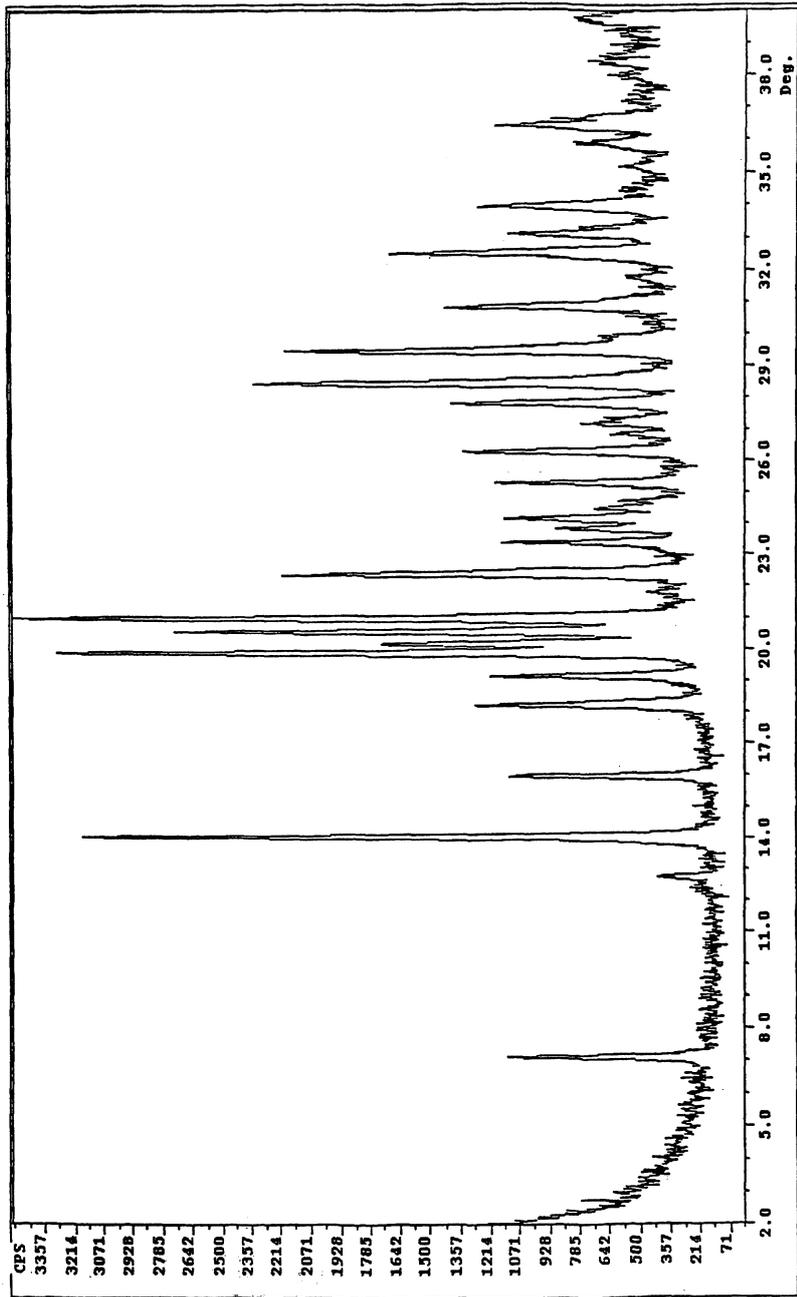
도면5



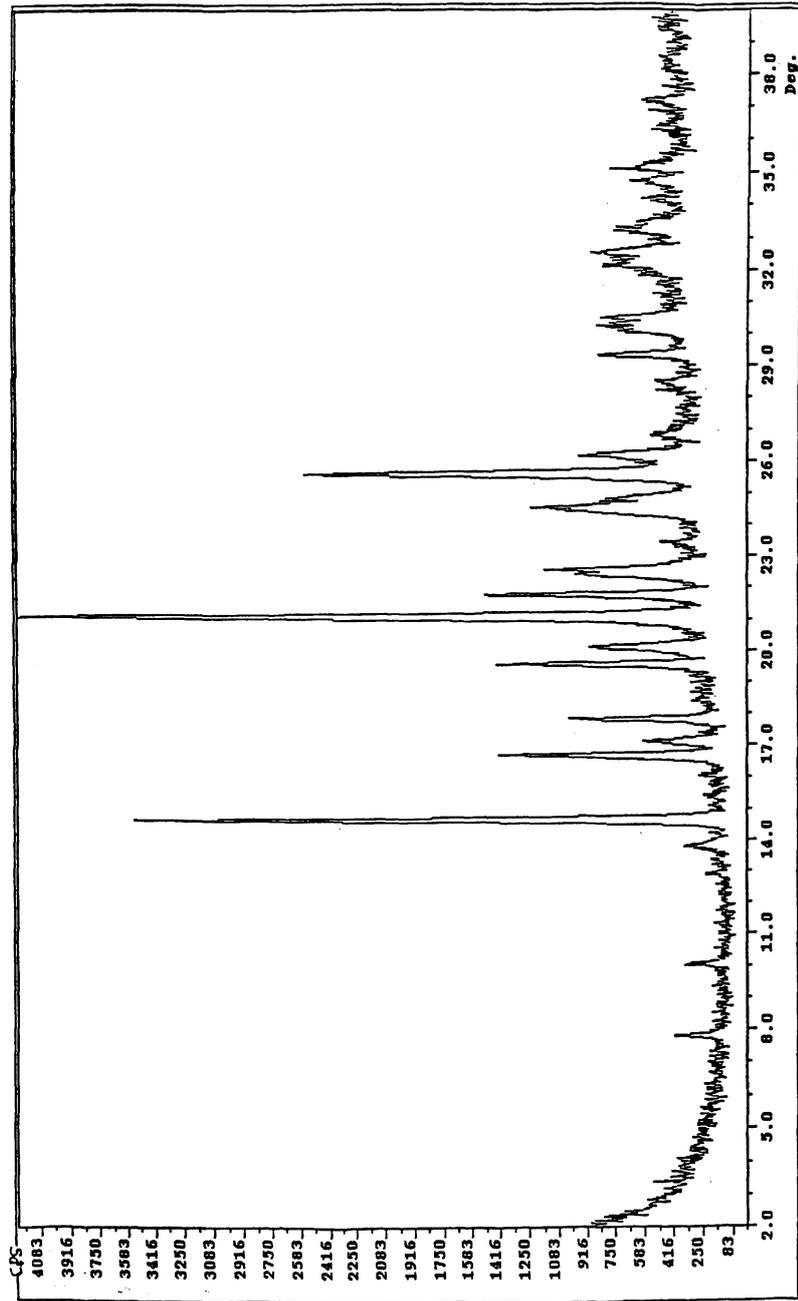
도면6



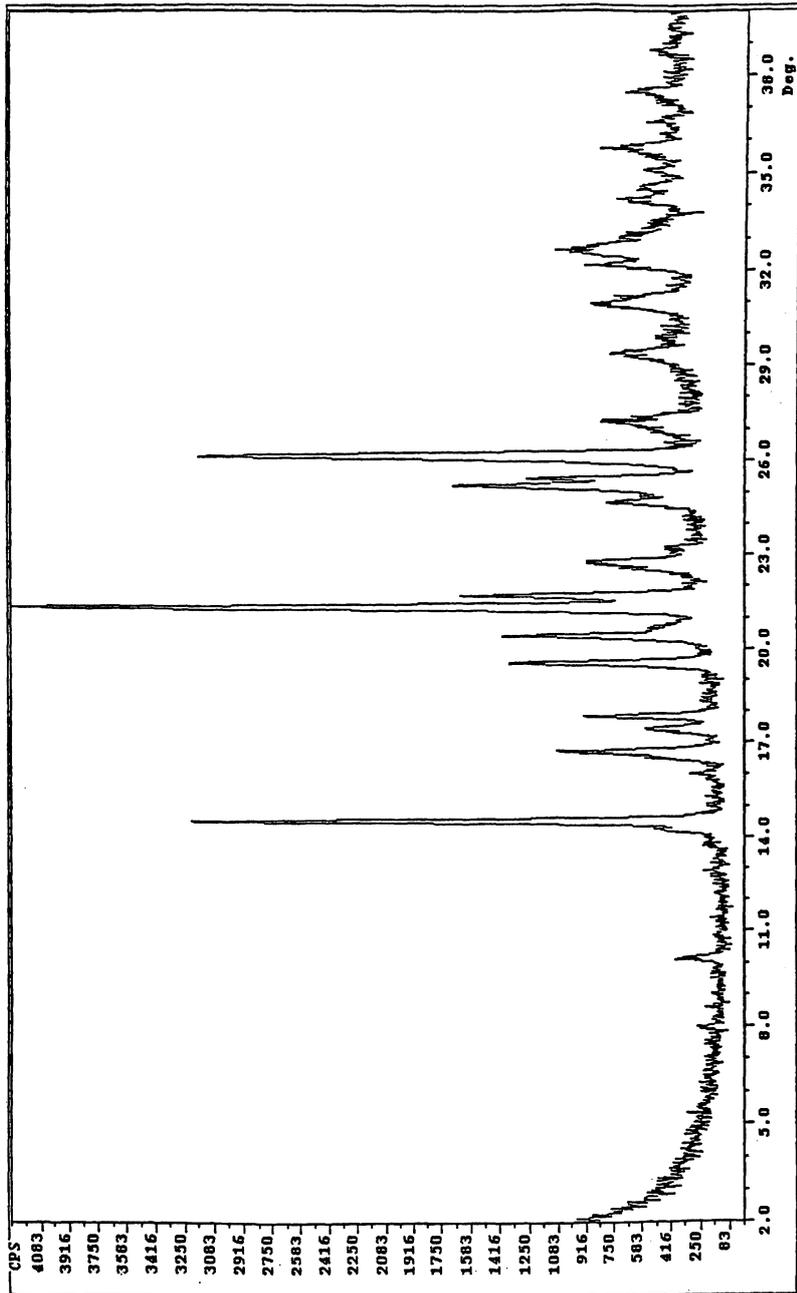
도면7



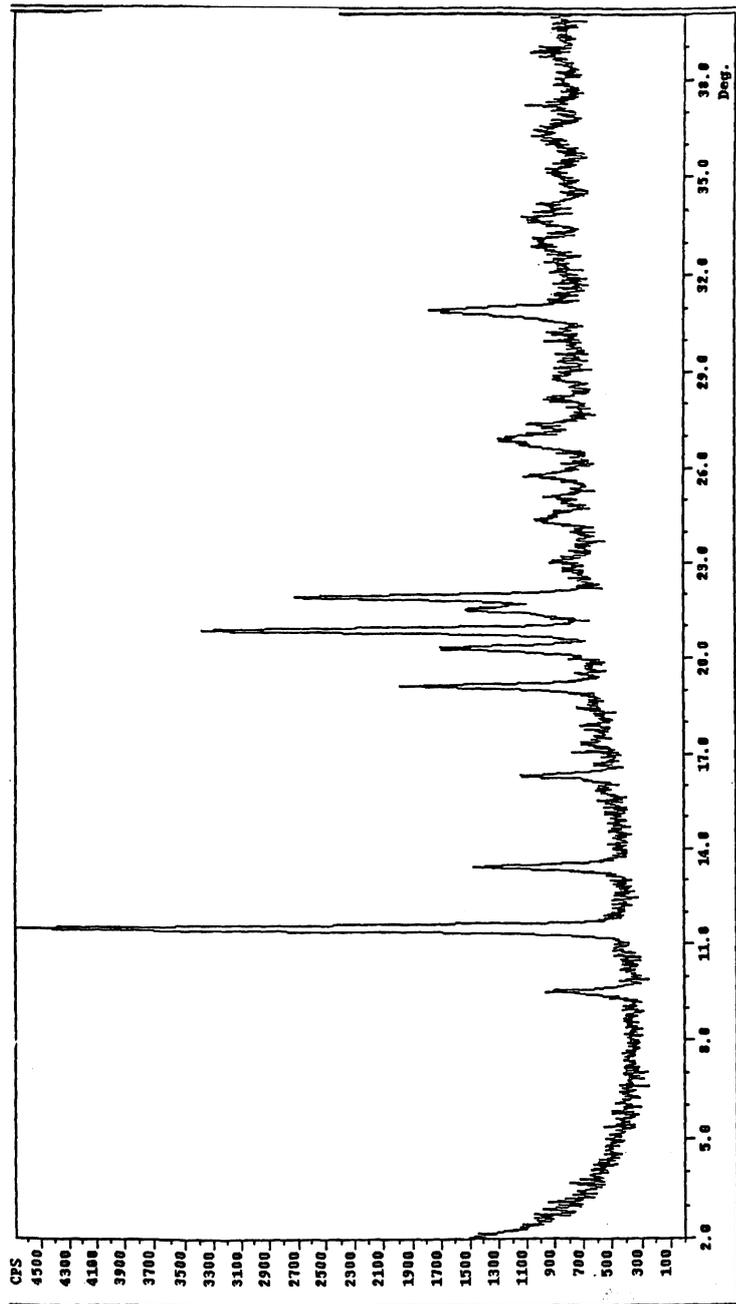
도면8



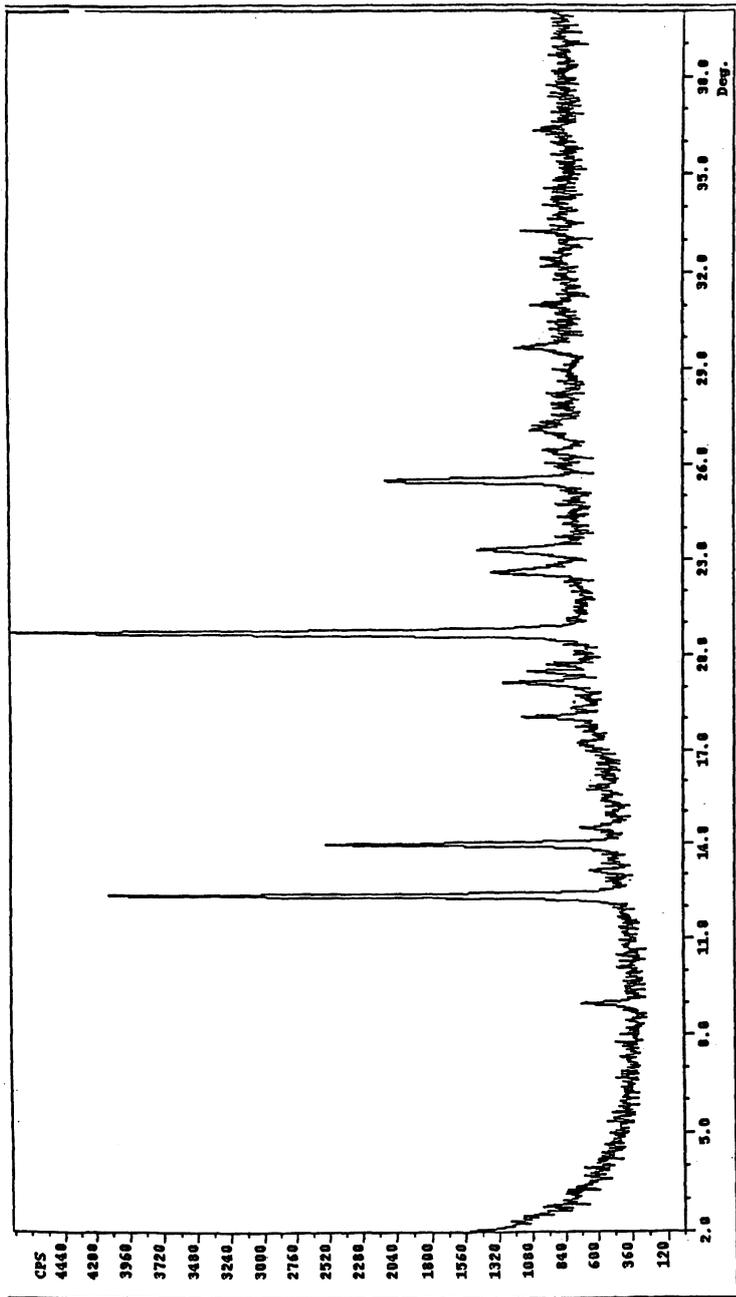
도면9



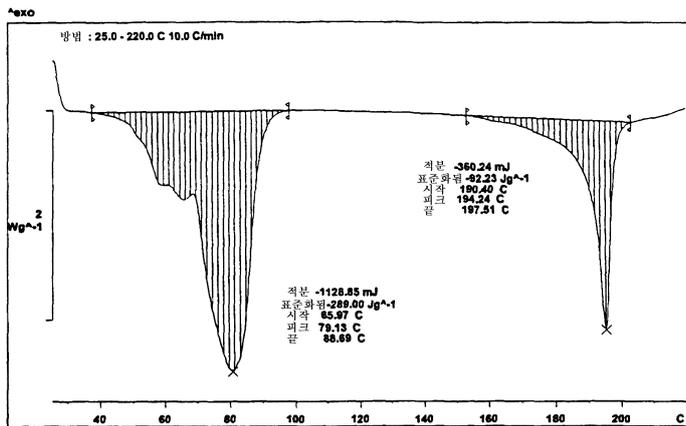
도면10



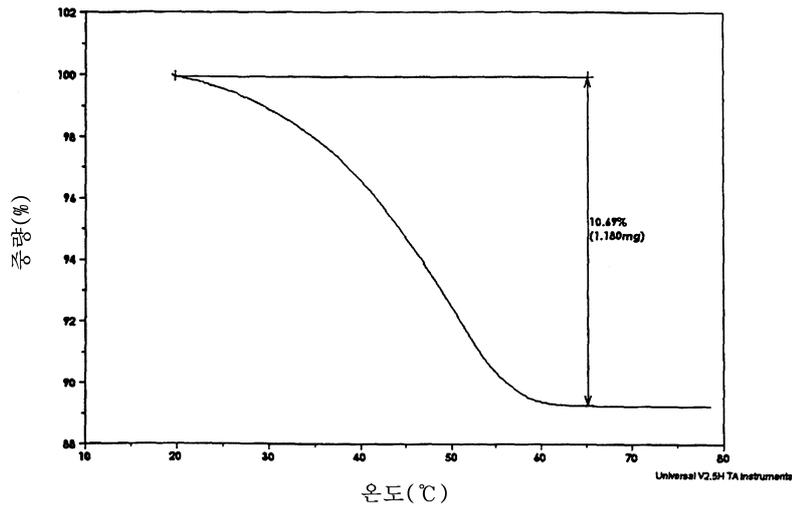
도면11



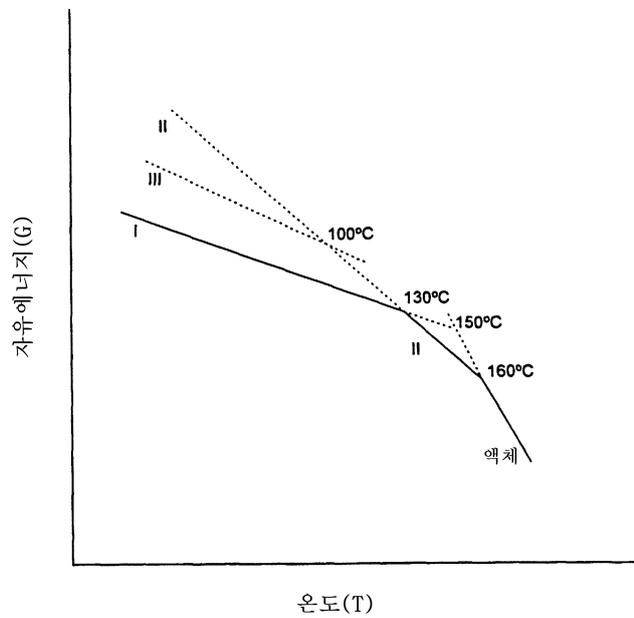
도면12



도면13



도면14



도면15

