



**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 공개특허공보(A)**

(11) 공개번호 10-2014-0054068  
(43) 공개일자 2014년05월08일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
C07D 473/34 (2006.01) A61K 31/52 (2006.01)  
A61P 31/18 (2006.01) A61P 31/20 (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2014-7003886
- (22) 출원일자(국제) 2012년08월15일  
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2014년02월14일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2012/050920
- (87) 국제공개번호 WO 2013/025788  
국제공개일자 2013년02월21일
- (30) 우선권주장  
61/524,224 2011년08월16일 미국(US)

- (71) 출원인  
길리어드 사이언스, 인코포레이티드  
미국 캘리포니아 94404 포스터 시티 레이크사이드 드라이브 333
- (72) 발명자  
리우, 다즈한  
미국 캘리포니아 94404 포스터 시티 레이크사이드 드라이브 333 길리어드 사이언스, 인코포레이티드 내  
쉬, 빙  
미국 캘리포니아 94404 포스터 시티 레이크사이드 드라이브 333 길리어드 사이언스, 인코포레이티드 내  
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인  
김영, 양영준

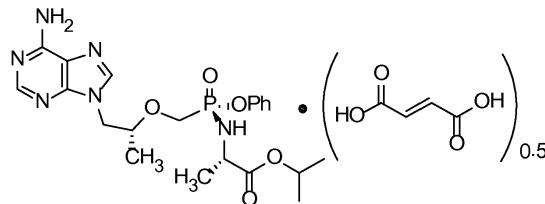
전체 청구항 수 : 총 67 항

(54) 발명의 명칭 테노포비어 알라펜아미드 헤미푸마레이트

**(57) 요약**

본 발명은 9-[(R)-2-[[[S]-[[[S]-1-(이소프로폭시카르보닐)에틸]아미노]페녹시포스피닐]메톡시]프로필]아데닌 (테노포비어 알라펜아미드)의 헤미푸마레이트 형태, 및 테노포비어 알라펜아미드 헤미푸마레이트를 사용하는 항바이러스 요법(예컨대, 항-HIV 및 항-HBV 요법)에 관한 것이다.

**대표도**



(72) 발명자

**왕, 팡**

미국 캘리포니아 94404 포스터 시티 레이크사이드  
드라이브 333 길리어드 사이언시즈, 인코포레이티  
드 내

**유, 리차드, 홍 치우**

미국 캘리포니아 94404 포스터 시티 레이크사이드  
드라이브 333 길리어드 사이언시즈, 인코포레이티  
드 내

---

**특허청구의 범위**

**청구항 1**

테노포비어 알라펜아미드 헤미푸마레이트.

**청구항 2**

푸마르산 대 테노포비어 알라펜아미드의 비가  $0.5 \pm 0.1$ 인 테노포비어 알라펜아미드 헤미푸마레이트.

**청구항 3**

제2항에 있어서, 푸마르산 대 테노포비어 알라펜아미드의 비가  $0.5 \pm 0.05$ 인 테노포비어 알라펜아미드 헤미푸마레이트.

**청구항 4**

제2항에 있어서, 푸마르산 대 테노포비어 알라펜아미드의 비가  $0.5 \pm 0.01$ 인 테노포비어 알라펜아미드 헤미푸마레이트.

**청구항 5**

제2항에 있어서, 푸마르산 대 테노포비어 알라펜아미드의 비가 약 0.5인 테노포비어 알라펜아미드 헤미푸마레이트.

**청구항 6**

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 고체인 테노포비어 알라펜아미드 헤미푸마레이트.

**청구항 7**

X-선 분말 회절(XRPD) 패턴이  $6.9 \pm 0.2^\circ$  및  $8.6 \pm 0.2^\circ$ 의 2세타(theta) 값을 포함하는 것인 테노포비어 알라펜아미드 헤미푸마레이트.

**청구항 8**

제7항에 있어서, XRPD 패턴이  $6.9 \pm 0.2^\circ$ ,  $8.6 \pm 0.2^\circ$ ,  $11.0 \pm 0.2^\circ$ ,  $15.9 \pm 0.2^\circ$ , 및  $20.2 \pm 0.2^\circ$ 의 2세타 값을 포함하는 것인 테노포비어 알라펜아미드 헤미푸마레이트.

**청구항 9**

제1항에 있어서,  $131 \pm 2^\circ\text{C}$ 의 시차 주사 열량 측정법(DSC) 개시 흡열을 갖는 테노포비어 알라펜아미드 헤미푸마레이트.

**청구항 10**

제9항에 있어서,  $131 \pm 1^\circ\text{C}$ 의 DSC 개시 흡열을 갖는 테노포비어 알라펜아미드 헤미푸마레이트.

**청구항 11**

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항의 테노포비어 알라펜아미드 헤미푸마레이트 및 제약상 허용가능한 부형제를 포함하는 제약 조성물.

**청구항 12**

제11항에 있어서, 추가 치료제를 더 포함하는 제약 조성물.

**청구항 13**

제12항에 있어서, 추가 치료제가 인간 면역결핍 바이러스(HIV) 프로테아제 억제 화합물, 역전사효소의 HIV 비뉴클레오시드 억제제, 역전사효소의 HIV 뉴클레오시드 억제제, 역전사효소의 HIV 뉴클레오티드 억제제, HIV 인테

그라제 억제제, 및 CCR5 억제제로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 제약 조성물.

**청구항 14**

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항의 테노포비어 알라펜아미드 헤미푸마레이트의 치료 유효량을 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 인간 면역결핍 바이러스(HIV) 감염의 치료 방법.

**청구항 15**

제11항의 제약 조성물의 치료 유효량을 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 HIV 감염의 치료 방법.

**청구항 16**

제14항 또는 제15항에 있어서, HIV 프로테아제 억제 화합물, 역전사효소의 HIV 비뉴클레오시드 억제제, 역전사효소의 HIV 뉴클레오시드 억제제, 역전사효소의 HIV 뉴클레오티드 억제제, HIV 인테그라제 억제제, 및 CCR5 억제제로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 추가 치료제를 대상체에게 투여하는 것을 더 포함하는 HIV 감염의 치료 방법.

**청구항 17**

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항의 테노포비어 알라펜아미드 헤미푸마레이트의 치료 유효량을 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 B형 간염 바이러스(HBV) 감염의 치료 방법.

**청구항 18**

제11항의 제약 조성물의 치료 유효량을 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 HBV 감염의 치료 방법.

**청구항 19**

제약 조성물을 제공하기 위해 제1항 내지 제10항 중 어느 한 항의 테노포비어 알라펜아미드 헤미푸마레이트 및 제약상 허용가능한 부형제를 조합하는 것을 포함하는 제약 조성물의 제조 방법.

**청구항 20**

a) 적합한 용매; b) 푸마르산; c) 테노포비어 알라펜아미드; 및, d) 테노포비어 알라펜아미드 헤미푸마레이트의 하나 이상의 시드(seed)를 포함하는 용액이 푸마르산 및 테노포비어 알라펜아미드의 결정화를 제공하는 조건이 되게 하는 것을 포함하는 테노포비어 알라펜아미드 헤미푸마레이트의 제조 방법.

**청구항 21**

제20항에 있어서, 용매가 아세트니트릴을 포함하는 것인 방법.

**청구항 22**

제20항에 있어서, 용액이 약 0 °C 내지 약 75 °C 범위의 온도가 되게 하는 것인 방법.

**청구항 23**

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 의료 요법에 사용하기 위한 테노포비어 알라펜아미드 헤미푸마레이트.

**청구항 24**

HIV 감염의 예방적 또는 치유적 치료를 위한 제1항 내지 제10항 중 어느 한 항의 테노포비어 알라펜아미드 헤미푸마레이트의 용도.

**청구항 25**

HIV 감염을 치료하기 위한 제1항 내지 제10항 중 어느 한 항의 테노포비어 알라펜아미드 헤미푸마레이트의

용도.

**청구항 26**

HIV 감염의 치료용 의약의 제조 또는 제작을 위한 제1항 내지 제10항 중 어느 한 항의 테노포비어 알라펜아미드 헤미푸마레이트의 용도.

**청구항 27**

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, HIV 감염을 치료하는데 사용하기 위한 테노포비어 알라펜아미드 헤미푸마레이트.

**청구항 28**

HBV 감염의 예방적 또는 치유적 치료를 위한 제1항 내지 제10항 중 어느 한 항의 테노포비어 알라펜아미드 헤미푸마레이트의 용도.

**청구항 29**

HBV 감염을 치료하기 위한 제1항 내지 제10항 중 어느 한 항의 테노포비어 알라펜아미드 헤미푸마레이트의 용도.

**청구항 30**

인간의 HBV 감염의 치료용 의약의 제조 또는 제작을 위한 제1항 내지 제10항 중 어느 한 항의 테노포비어 알라펜아미드 헤미푸마레이트의 용도.

**청구항 31**

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, HBV 감염을 치료하는데 사용하기 위한 테노포비어 알라펜아미드 헤미푸마레이트.

**청구항 32**

제14항에 있어서, 테노포비어 알라펜아미드 헤미푸마레이트가 다중 1일 용량으로 투여되는 HIV 감염의 치료 방법.

**청구항 33**

제14항에 있어서, 테노포비어 알라펜아미드 헤미푸마레이트가 단일 1일 용량으로 투여되는 HIV 감염의 치료 방법.

**청구항 34**

제17항에 있어서, 테노포비어 알라펜아미드 헤미푸마레이트가 다중 1일 용량으로 투여되는 HBV 감염의 치료 방법.

**청구항 35**

제17항에 있어서, 테노포비어 알라펜아미드 헤미푸마레이트가 단일 1일 용량으로 투여되는 HBV 감염의 치료 방법.

**청구항 36**

테노포비어 알라펜아미드 헤미푸마레이트를 본질적으로 포함하는 조성물.

**청구항 37**

푸마르산 대 테노포비어 알라펜아미드의 비가  $0.5 \pm 0.1$ 인 테노포비어 알라펜아미드 헤미푸마레이트를 본질적으로 포함하는 조성물.

**청구항 38**

제37항에 있어서, 푸마르산 대 테노포비어 알라펜아미드의 비가  $0.5 \pm 0.05$ 인 조성물.

**청구항 39**

제37항에 있어서, 푸마르산 대 테노포비어 알라펜아미드의 비가  $0.5 \pm 0.01$ 인 조성물.

**청구항 40**

제37항에 있어서, 푸마르산 대 테노포비어 알라펜아미드의 비가 약 0.5인 조성물.

**청구항 41**

제36항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 고체인 조성물.

**청구항 42**

XRPD 패턴이  $6.9 \pm 0.2^\circ$  및  $8.6 \pm 0.2^\circ$  의 2세타 값을 포함하는 것인 테노포비어 알라펜아미드 헤미푸마레이트를 본질적으로 포함하는 조성물.

**청구항 43**

제42항에 있어서, XRPD 패턴이  $6.9 \pm 0.2^\circ$ ,  $8.6 \pm 0.2^\circ$ ,  $11.0 \pm 0.2^\circ$ ,  $15.9 \pm 0.2^\circ$ , 및  $20.2 \pm 0.2^\circ$  의 2세타 값을 포함하는 것인 조성물.

**청구항 44**

제36항에 있어서,  $131 \pm 2^\circ\text{C}$ 의 DSC 개시 흡열을 갖는 조성물.

**청구항 45**

제44항에 있어서,  $131 \pm 1^\circ\text{C}$ 의 DSC 개시 흡열을 갖는 조성물.

**청구항 46**

제36항 내지 제45항 중 어느 한 항의 조성물 및 제약상 허용가능한 부형제를 포함하는 제약 조성물.

**청구항 47**

제46항에 있어서, 추가 치료제를 추가로 포함하는 제약 조성물.

**청구항 48**

제47항에 있어서, 추가 치료제가 HIV 프로테아제 억제 화합물, 역전사효소의 HIV 비뉴클레오시드 억제제, 역전사효소의 HIV 뉴클레오시드 억제제, 역전사효소의 HIV 뉴클레오티드 억제제, HIV 인테그라제 억제제, 및 CCR5 억제제로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 제약 조성물.

**청구항 49**

제36항 내지 제45항 중 어느 한 항의 조성물의 치료 유효량을 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 HIV 감염의 치료 방법.

**청구항 50**

제46항의 제약 조성물의 치료 유효량을 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 HIV 감염의 치료 방법.

**청구항 51**

제49항 또는 제50항에 있어서, HIV 프로테아제 억제 화합물, 역전사효소의 HIV 비뉴클레오시드 억제제, 역전사효소의 HIV 뉴클레오시드 억제제, 역전사효소의 HIV 뉴클레오티드 억제제, HIV 인테그라제 억제제, 및 CCR5 억

제제로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 추가 치료제를 대상체에게 투여하는 것을 추가로 포함하는 HIV 감염의 치료 방법.

**청구항 52**

제36항 내지 제45항 중 어느 한 항의 조성물의 치료 유효량을 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 HBV 감염의 치료 방법.

**청구항 53**

제46항의 제약 조성물의 치료 유효량을 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 HBV 감염의 치료 방법.

**청구항 54**

제약 조성물을 제공하기 위해 제36항 내지 제45항 중 어느 한 항의 조성물 및 제약상 허용가능한 부형제를 조합하는 것을 포함하는 제약 조성물의 제조 방법.

**청구항 55**

제36항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, 의료 요법에 사용하기 위한 조성물.

**청구항 56**

HIV 감염의 예방적 또는 치유적 치료를 위한 제36항 내지 제45항 중 어느 한 항의 조성물의 용도.

**청구항 57**

HIV 감염을 치료하기 위한 제36항 내지 제45항 중 어느 한 항의 조성물의 용도.

**청구항 58**

HIV 감염의 치료용 의약의 제조 또는 제작을 위한 제36항 내지 제45항 중 어느 한 항의 조성물의 용도.

**청구항 59**

제36항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, HIV 감염을 치료하는데 사용하기 위한 조성물.

**청구항 60**

HBV 감염의 예방적 또는 치유적 치료를 위한 제36항 내지 제45항 중 어느 한 항의 조성물의 용도.

**청구항 61**

HBV 감염을 치료하기 위한 제36항 내지 제45항 중 어느 한 항의 조성물의 용도.

**청구항 62**

인간의 HBV 감염의 치료용 의약의 제조 또는 제작을 위한 제36항 내지 제45항 중 어느 한 항의 조성물의 용도.

**청구항 63**

제36항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, HBV 감염을 치료하는데 사용하기 위한 조성물.

**청구항 64**

제49항에 있어서, 상기 헤미푸마레이트가 다중 1일 용량으로 투여되는 HIV 감염의 치료 방법.

**청구항 65**

제49항에 있어서, 상기 헤미푸마레이트가 단일 1일 용량으로 투여되는 HIV 감염의 치료 방법.

**청구항 66**

제52항에 있어서, 상기 헤미푸마레이트가 다중 1일 용량으로 투여되는 HBV 감염의 치료 방법.

**청구항 67**

제52항에 있어서, 상기 헤미푸마레이트가 단일 1일 용량으로 투여되는 HBV 감염의 치료 방법.

**명세서**

**기술분야**

[0001] 관련 출원에 대한 상호-참조

[0002] 본 출원은 2011년 8월 16일에 출원된 미국 특허 가출원번호 61/524,224로부터 우선권의 이익을 청구하고, 그 내용의 전체가 본원에 참조로 포함된다.

**배경기술**

[0003] 관련 기술의 설명

[0004] 미국 특허 번호 7,390,791 및 7,803,788(각 내용의 전체가 본원에 참조로 포함됨)은 치료에 유용한 포스포네이트 뉴클레오티드 유사체의 특정 전구약물을 기술한다. 이러한 하나의 전구약물은 9-[(R)-2-[[[(S)-[(S)-1-(이소프로폭시카르보닐)에틸]아미노]페녹시포스포닐]메톡시]프로필]아데닌이다. 또한, 이 화합물은 케미컬 앵스트랙트(Chemical Abstract) 명칭 L-알라닌, N-[(S)-[[[(1R)-2-(6-아미노-9H-퓨린-9-yl)-1-메틸에톡시]메틸]페녹시포스포닐]-, 1-메틸에틸 에스테르로 알려져 있다. 또한, 미국 특허 번호 7,390,791 및 7,803,788은 이 화합물의 모노푸마레이트 형태 및 그의 제조 방법을 개시한다(예컨대, 실시예 4 참조).

**발명의 내용**

[0005] 9-[(R)-2-[[[(S)-[(S)-1-(이소프로폭시카르보닐)에틸]아미노]페녹시포스포닐]메톡시]프로필]아데닌의 헤미푸마레이트 형태가 기술된다. 9-[(R)-2-[[[(S)-[(S)-1-(이소프로폭시카르보닐)에틸]아미노]페녹시포스포닐]메톡시]프로필]아데닌에 대한 명칭은 테노포비어 알라펜아미드이다. 또한, 테노포비어 알라펜아미드의 헤미푸마레이트 형태는 본원에서 테노포비어 알라펜아미드 헤미푸마레이트로 지칭된다.

[0006] 본 발명의 한 실시양태에서, 테노포비어 알라펜아미드 헤미푸마레이트가 제공된다.

[0007] 또 다른 실시양태에서, 푸마르산 대 테노포비어 알라펜아미드의 비가 0.5 ± 0.1, 또는 0.5 ± 0.05, 또는 0.5 ± 0.01, 또는 약 0.5인 테노포비어 알라펜아미드 헤미푸마레이트가 제공된다.

[0008] 한 실시양태에서, 고체 형태의 테노포비어 알라펜아미드 헤미푸마레이트가 제공된다.

[0009] 한 실시양태에서, 6.9 ± 0.2 ° 및 8.6 ± 0.2 ° 의 2세타(theta) 값을 갖는 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 갖는 테노포비어 알라펜아미드 헤미푸마레이트가 제공된다. 또 다른 실시양태에서, XRPD 패턴이 6.9 ± 0.2 °, 8.6 ± 0.2 °, 11.0 ± 0.2 °, 15.9 ± 0.2 °, 및 20.2 ± 0.2 ° 의 2세타 값을 포함하는 것인 테노포비어 알라펜아미드 헤미푸마레이트가 제공된다.

[0010] 한 실시양태에서, 131 ± 2 °C, 또는 131 ± 1 °C의 시차 주사 열량측정법(DSC) 개시 흡열을 갖는 테노포비어 알라펜아미드 헤미푸마레이트가 제공된다.

[0011] 한 실시양태에서, 테노포비어 알라펜아미드 헤미푸마레이트 및 제약상 허용가능한 부형제를 포함하는 제약 조성물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, 추가 치료제를 추가로 포함하는 제약 조성물이 제공된다. 추가 실시양태에서, 추가의 치료제는 인간 면역결핍 바이러스(HIV) 프로테아제 억제 화합물, 역전사효소의 HIV 비뉴클레오시드 억제제, 역전사효소의 HIV 뉴클레오시드 억제제, 역전사효소의 HIV 뉴클레오티드 억제제, HIV 인테그라제 억제제, 및 CCR5 억제제로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0012] 한 실시양태에서, 테노포비어 알라펜아미드 헤미푸마레이트의 치료 유효량을 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 인간 면역결핍 바이러스(HIV) 감염의 치료 방법이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, 테노포비어 알라펜아미드 헤미푸마레이트를 포함하는 제약 조성물의 치료 유효량을 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 HIV 감염의 치료 방법이 제공된다. 추가 실시양태에서, 이 방법은 HIV 프로테아제 억제 화합물, 역전사효소의 HIV 비뉴클레오시드 억제제, 역전사효소의 HIV 뉴클레오시드 억제제, 역전사효소의

HIV 뉴클레오티드 억제제, HIV 인테그라제 억제제, 및 CCR5 억제제로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 추가 치료제를 대상체에게 투여하는 것을 포함한다.

- [0013] 한 실시양태에서, 테노포비어 알라펜아미드 헤미푸마레이트의 치료 유효량을 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 B형 간염 바이러스(HBV) 감염의 치료 방법이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, 테노포비어 알라펜아미드 헤미푸마레이트를 포함하는 제약 조성물의 치료 유효량을 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 HBV 감염의 치료 방법이 제공된다.
- [0014] 한 실시양태에서, 제약 조성물을 제공하기 위해 테노포비어 알라펜아미드 헤미푸마레이트 및 제약상 허용가능한 부형제를 조합하는 것을 포함하는 제약 조성물의 제조 방법이 제공된다.
- [0015] 한 실시양태에서, 적합한 용매; 푸마르산; 테노포비어 알라펜아미드; 및, 임의로, 테노포비어 알라펜아미드 헤미푸마레이트의 하나 이상의 시드(seed)를 포함하는 용액이 푸마르산 및 테노포비어 알라펜아미드의 결정화를 제공하는 조건이 되게 하는 것을 포함하는 테노포비어 알라펜아미드 헤미푸마레이트의 제조 방법이 제공된다. 한 실시양태에서, 용매는 아세트니트릴을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 용액은 약 0 °C 내지 약 75 °C 범위의 온도가 되게 한다.
- [0016] 한 실시양태에서, 의료 요법에 사용하기 위한 테노포비어 알라펜아미드 헤미푸마레이트가 제공된다.
- [0017] 한 실시양태에서, HIV 감염의 예방적 또는 치유적 치료를 위한 테노포비어 알라펜아미드 헤미푸마레이트의 용도가 제공된다. 또 다른 실시양태에서, HIV 감염을 치료하기 위한 테노포비어 알라펜아미드 헤미푸마레이트의 용도가 제공된다. 추가 실시양태에서, HIV 감염의 치료용 의약의 제조 또는 제작을 위한 테노포비어 알라펜아미드 헤미푸마레이트의 용도가 제공된다. 또 다른 추가 실시양태에서, HIV 감염을 치료하는데 사용하기 위한 테노포비어 알라펜아미드 헤미푸마레이트가 제공된다.
- [0018] 한 실시양태에서, HBV 감염의 예방적 또는 치유적 치료를 위한 테노포비어 알라펜아미드 헤미푸마레이트의 용도가 제공된다. 또 다른 실시양태에서, HBV 감염을 치료하기 위한 테노포비어 알라펜아미드 헤미푸마레이트의 용도가 제공된다. 추가 실시양태에서, HBV 감염의 치료용 의약의 제조 또는 제작을 위한 테노포비어 알라펜아미드 헤미푸마레이트의 용도가 제공된다. 또 다른 추가 실시양태에서, HBV 감염을 치료하는데 사용하기 위한 테노포비어 알라펜아미드 헤미푸마레이트가 제공된다.
- [0019] 본 발명의 일부 실시양태에서, 치료 등의 방법은 다중 1일 용량의 투여를 포함한다. 다른 실시양태에서, 치료 등의 방법은 단일 1일 용량의 투여를 포함한다.
- [0020] 본 발명의 한 실시양태에서, 테노포비어 알라펜아미드 헤미푸마레이트를 본질적으로 포함하는 조성물이 제공된다.

**도면의 간단한 설명**

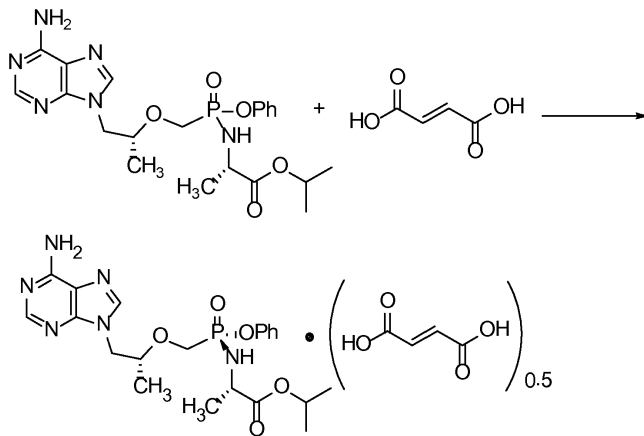
- [0021] 도 1은 테노포비어 알라펜아미드 헤미푸마레이트의 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 도시한다.
- 도 2는 테노포비어 알라펜아미드 헤미푸마레이트의 DSC 분석 그래프를 도시한다.
- 도 3은 테노포비어 알라펜아미드 헤미푸마레이트에 대한 열중량 분석(TGA) 데이터의 그래프를 도시한다.
- 도 4는 테노포비어 알라펜아미드 헤미푸마레이트의 동적 증기 흡착(DVS) 분석 그래프를 도시한다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

- [0022] 라디칼, 치환기, 및 범위에 대해 본 서술 내에 기재된 구체적인 값은 단지 예시를 위한 것이고; 이것은 다른 정의된 값 또는 라디칼 및 치환기에 대한 정의된 범위 내의 다른 값을 배제하지 않는다.
- [0023] 한 실시양태에서, 테노포비어 알라펜아미드의 헤미푸마레이트 형태(즉, 테노포비어 알라펜아미드 헤미푸마레이트)가 제공된다. 이 형태는 0.5 ± 0.1, 0.5 ± 0.05, 0.5 ± 0.01, 또는 약 0.5 등의 푸마르산 대 테노포비어 알라펜아미드의 비(즉, 화학량론적 비 또는 몰비)를 가질 수 있다.
- [0024] 한 실시양태에서, 테노포비어 알라펜아미드 헤미푸마레이트는 0.5 ± 0.1의 비인 푸마르산 및 테노포비어 알라펜아미드로 이루어진다.
- [0025] 한 실시양태에서, 테노포비어 알라펜아미드 헤미푸마레이트는 0.5 ± 0.1의 비인 푸마르산 및 테노포비어 알라

펜아미드를 필수적으로 포함한다.

- [0026] 한 실시양태에서, 테노포비어 알라펜아미드 헤미푸마레이트는  $6.9 \pm 0.2^\circ$ ,  $8.6 \pm 0.2^\circ$ ,  $10.0 \pm 0.2^\circ$ ,  $11.0 \pm 0.2^\circ$ ,  $12.2 \pm 0.2^\circ$ ,  $15.9 \pm 0.2^\circ$ ,  $16.3 \pm 0.2^\circ$ ,  $20.2 \pm 0.2^\circ$ , 및  $20.8 \pm 0.2^\circ$  의 2세타 값을 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다.
- [0027] 한 실시양태에서, 테노포비어 알라펜아미드 헤미푸마레이트는  $6.9 \pm 0.2^\circ$ ,  $8.6 \pm 0.2^\circ$ ,  $10.0 \pm 0.2^\circ$ ,  $11.0 \pm 0.2^\circ$ ,  $12.2 \pm 0.2^\circ$ ,  $15.9 \pm 0.2^\circ$ ,  $16.3 \pm 0.2^\circ$ ,  $20.2 \pm 0.2^\circ$ , 및  $20.8 \pm 0.2^\circ$  로부터 선택된 4개 이상의 2세타 값을 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다.
- [0028] 한 실시양태에서, 테노포비어 알라펜아미드 헤미푸마레이트는  $131 \pm 2^\circ\text{C}$ , 또는  $131 \pm 1^\circ\text{C}$ 의 DSC 개시 흡열을 갖는다.
- [0029] 한 실시양태에서, 테노포비어 알라펜아미드 헤미푸마레이트 조성물은 테노포비어 알라펜아미드 모노푸마레이트 약 5 중량% 미만을 포함한다.
- [0030] 한 실시양태에서, 테노포비어 알라펜아미드 헤미푸마레이트 조성물은 테노포비어 알라펜아미드 모노푸마레이트 약 1 중량% 미만을 포함한다.
- [0031] 한 실시양태에서, 테노포비어 알라펜아미드 헤미푸마레이트 조성물은 테노포비어 알라펜아미드 모노푸마레이트 약 0.5 중량% 미만을 포함한다.
- [0032] 한 실시양태에서, 테노포비어 알라펜아미드 헤미푸마레이트 조성물은 검출할 수 없는 테노포비어 알라펜아미드 모노푸마레이트를 포함한다.
- [0033] 테노포비어 알라펜아미드(즉, 화합물 9-[(R)-2-[(S)-[(S)-1-(이소프로폭시카르보닐)에틸]아미노]페녹시포스포닐]메톡시]프로필)아데닌)는 미국 특허 번호 7,390,791에 기술된 바와 같이 제조될 수 있다.
- [0034] 선택적 결정화
- [0035] 한 실시양태에서, 테노포비어 알라펜아미드 헤미푸마레이트는 선택적 결정화를 사용하여 제조될 수 있다. 이 제조 방법에 대한 반응식의 예는 하기와 같다.



- [0036] 이 방법은 a) 적합한 용매; b) 푸마르산; c) 테노포비어 알라펜아미드; 및, 임의로, d) 테노포비어 알라펜아미드 헤미푸마레이트를 포함하는 하나 이상의 시드를 포함하는 용액이 푸마르산 및 테노포비어 알라펜아미드의 결정화를 제공하는 조건이 되게하여 수행될 수 있다. 출발 용액은 테노포비어 알라펜아미드의 단일 부분입체이성질체, 또는 테노포비어 알라펜아미드 및 하나 이상의 이것의 다른 부분입체이성질체의 혼합물(예컨대, 미국 특허 번호 7,390,791에 기술된 GS-7339)을 함유할 수 있다.
- [0037] 이 방법은 a) 적합한 용매; b) 푸마르산; c) 테노포비어 알라펜아미드; 및, 임의로, d) 테노포비어 알라펜아미드 헤미푸마레이트를 포함하는 하나 이상의 시드를 포함하는 용액이 푸마르산 및 테노포비어 알라펜아미드의 결정화를 제공하는 조건이 되게하여 수행될 수 있다. 출발 용액은 테노포비어 알라펜아미드의 단일 부분입체이성질체, 또는 테노포비어 알라펜아미드 및 하나 이상의 이것의 다른 부분입체이성질체의 혼합물(예컨대, 미국 특허 번호 7,390,791에 기술된 GS-7339)을 함유할 수 있다.
- [0038] 선택적 결정화는 임의의 적합한 용매에서 수행될 수 있다. 예를 들면, 이것은 양성자성 용매 또는 비양성자성 유기 용매, 또는 이들의 혼합물에서 수행될 수 있다. 한 실시양태에서, 용매는 양성자성 용매(예컨대, 물 또는 이소프로필 알콜)를 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 용매는 비양성자성 유기 용매(예컨대, 아세톤, 아세토니트릴(ACN), 톨루엔, 에틸 아세테이트, 이소프로필 아세테이트, 헵탄, 테트라히드로푸란(THF), 2-메틸 THF, 메틸 에틸 케톤, 또는 메틸 이소부틸 케톤, 또는 이들의 혼합물)를 포함한다. 한 실시양태에서, 용매는 ACN 또는 ACN 및 약 50% 이하의 메틸렌 클로라이드(부피기준)의 혼합물을 포함한다. 또한, 선택적 결정화는 임의의 적합한

한 온도, 예를 들면, 약 0 °C 내지 약 70 °C 범위의 온도에서 수행될 수 있다. 한 구체적 실시양태에서, 분할은 약 0 °C의 온도에서 수행된다.

- [0039] 모노푸마레이트 형태에 비해 테노포비어 알라켄아미드의 헤미푸마레이트 형태의 한가지 주요 장점은 활성 제약 성분 내 주요 부분입체이성질체 불순물인, GS-7339(즉, 9-[(R)-2-[[[R)-[(S)-1-(이소프로폭시카르보닐)에틸]아미노]페녹시포스포닐]메톡시]프로필]아데닌; 예컨대, 미국 특허 번호 7,390,791에 기술됨)을 피징하는 우수한 능력이다. 따라서, 테노포비어 알라켄아미드의 헤미푸마레이트 형태는 모노푸마레이트 형태보다 불순물로부터 더 용이하고 쉽게 분리될 수 있다. 모노푸마레이트에 비해 테노포비어 알라켄아미드 헤미푸마레이트의 다른 주요 장점은 향상된 열역학적 및 화학적 안정성(장기간 저장 안정성을 비롯하여), 우수한 과정 재현 재현성, 우수한 약물 제품 함량 균일성, 및 더 높은 용점을 포함한다.
- [0040] 테노포비어 알라켄아미드 헤미푸마레이트는 DNA 바이러스, RNA 바이러스, 헤르페스바이러스(예컨대, CMV, HSV 1, HSV 2, VZV), 레트로바이러스, 헤파드나바이러스(예컨대, HBV), 유두종바이러스, 한타바이러스, 아데노바이러스 및 HIV로 인한 감염을 비롯하여, 인간 또는 동물의 하나 이상의 바이러스 감염의 치료 및/또는 예방에 유용하다. 미국 특허 번호 6,043,230(본원에 그 전체가 참조로 포함됨) 및 다른 공보는 뉴클레오티드 유사체, 예컨대 테노포비어 디소프록실의 항바이러스 특이성을 기술한다. 테노포비어 디소프록실과 마찬가지로, 테노포비어 알라켄아미드는 테노포비어의 또 다른 전구약물 형태이고, 동일한 상태의 치료 및/또는 예방에 사용될 수 있다.
- [0041] 테노포비어 알라켄아미드 헤미푸마레이트는 치료할 상태에 적절한 임의의 경로에 의해 투여될 수 있다. 적합한 경로는 경구, 직장, 코, 국소(안구, 협측, 및 설하 포함), 질, 및 비경구(피하, 근육내, 정맥내, 피내, 척수강내, 및 경막외 포함)를 포함한다. 일반적으로, 테노포비어 알라켄아미드 헤미푸마레이트는 경구로 투여되지만, 본원에 언급된 다른 경로 중 어떤 것으로도 투여될 수 있다.
- [0042] 이에 따라, 제약 조성물은 경구, 직장, 코, 협측, 설하, 질, 또는 비경구(피하, 근육내, 정맥내, 피내, 척수강내, 및 경막외 포함) 투여를 비롯하여, 국소 또는 전신 투여에 대해 적합한 것을 포함한다. 제형은 단위 투여 형태이고 제약 업계에 잘 알려진 임의의 방법에 의해 제조된다.
- [0043] 경구 요법 투여의 경우, 테노포비어 알라켄아미드 헤미푸마레이트는 하나 이상의 부형제와 조합되고 섭취가능한 정제, 구강정, 트로키, 캡슐, 엘릭시르, 현탁액, 시럽, 웨이퍼 등의 형태로 사용될 수 있다. 이러한 제약 조성물 및 제제는 전형적으로 테노포비어 알라켄아미드 헤미푸마레이트 0.1 % 이상을 함유할 것이다. 조성물 및 제제 내 이 활성 화합물의 백분율은 당연히 각기 다를 수 있고, 알맞게는 주어진 단위 투여량 형태의 중량 중 약 2 % 내지 약 60 % 또는 그 이상일 수 있다. 이러한 치료적으로 유용한 제약 조성물 내 활성 화합물의 양은 유효 투여량 수준이 단일-단위 투여량(예컨대, 정제)의 투여시 얻어지도록 하는 것이 바람직하다. 다른 투여량 제형은 테노포비어 알라켄아미드 헤미푸마레이트의 치료적 유효량을 준임상적 유효량의 동일 물질을 반복 투여시에 제공할 수 있다. 바람직한 단위 투여 제형은 테노포비어 알라켄아미드 헤미푸마레이트의 1일 용량(예컨대, 단일 1일 용량)을 함유하는 것뿐 아니라 단위 1일 준임상 용량을 함유하는 것, 또는 그의 적절한 분할(예컨대, 다중 1일 용량)을 포함한다.
- [0044] 경구 투여에 대해 적합한 제약 조성물은 테노포비어 알라켄아미드 헤미푸마레이트의 소정량을 각각 함유하는 캡슐, 카세트, 또는 정제와 같은 별개의 단위로; 분말 또는 과립으로; 수성 액체 또는 비수성 액체 중에서의 용액 또는 현탁액으로; 또는 수중유 액체 에멀전 또는 유중수 액체 에멀전으로 제시될 수 있다. 또한, 테노포비어 알라켄아미드 헤미푸마레이트는 볼루스, 연약, 또는 페이스트로 제시될 수 있다.
- [0045] 테노포비어 알라켄아미드 헤미푸마레이트는 바람직하게는 제약 조성물 또는 제형의 일부로 투여된다. 이러한 제약 조성물 또는 제형은 하나 이상의 제약상 허용가능한 담체 / 부형제, 및 임의로 다른 치료 성분과 함께 테노포비어 알라켄아미드 헤미푸마레이트를 포함한다. 부형제(들) / 담체(들)는 제형의 다른 성분과 양립할 수 있고 환자에게 유해하지 않다는 점으로 "허용가능"하여야 한다. 부형제는 테노포비어 알라켄아미드 헤미푸마레이트에 대한 비히클 또는 매질(예컨대, 희석제 담체)로 사용할 수 있는 물질을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 이것은 경질 또는 연질 쉘 젤라틴 캡슐로 둘러싸여 있을 수 있거나, 정제로 압축될 수 있거나, 환자의 식사의 음식으로 바로 혼입될 수 있다.
- [0046] 이에 따라, 정제, 트로키, 환제, 캡슐 등은 또한 하기: 결합제(들), 예컨대 히드록시프로필 셀룰로스, 포비돈, 또는 히드록시프로필 메틸셀룰로스; 충전제(들), 예컨대 미세결정질 셀룰로스, 예비젤라틴화 전분, 전분, 만니톨, 또는 락토스 1수화물; 붕해제(들), 예컨대 크로스카르멜로스 나트륨, 가교결합된 포비돈, 또는 나트륨 전분

글리콜레이트; 윤활제(들), 예컨대 스테아르산마그네슘, 스테아르산, 또는 다른 금속 스테아레이트; 감미제(들), 예컨대 수크로스, 프룩토스, 락토스, 또는 아스파르탐; 및/또는 향미제(들), 예컨대 페퍼민트, 윈터그린 오일, 또는 체리 향미제를 함유하나 이에 제한되지 않는다. 단위 투여 형태가 캡슐이면, 이것은 상기 유형의 물질 외에, 액체 담체, 예컨대 식물성 오일 또는 폴리에틸렌 글리콜을 함유할 수 있다. 다양한 다른 물질이 코팅으로 또는 그렇지 않으면 고체 단위 투여 형태의 물리적 형태를 개질시키는 것으로 존재할 수 있다. 예를 들면, 정제, 환제, 또는 캡슐은 젤라틴, 중합체, 왁스, 셀락, 또는 당 등으로 코팅될 수 있다. 당연히, 임의의 단위 투여 형태를 제조하는데 사용된 임의의 물질은 전형적으로 사용된 양에서 제약상 허용가능하고 실질적으로 비독성일 것이다. 추가로, 테노포비어 알라켄아미드 헤미푸마레이트는 지속-방출 제제 및 디바이스 내로 혼입될 수 있다.

[0047] 눈 또는 다른 외부 조직, 예컨대, 구강 및 피부의 감염의 경우, 제약 조성물은 바람직하게는 예를 들면, 0.01 내지 10 % w/w(0.1% w/w씩 증가하는 0.1% 내지 5% 범위, 예컨대 0.6 % w/w, 0.7 % w/w의 활성 성분을 포함), 바람직하게는 0.2 내지 3 % w/w, 가장 바람직하게는 0.5 내지 2 % w/w의 양으로 테노포비어 알라켄아미드 헤미푸마레이트를 함유하는 국소 연고 또는 크림으로 적용될 수 있다. 연고로 제제화되면, 활성 성분은 파라핀계 또는 수산화성 연고 베이스 중 하나와 함께 사용될 수 있다. 별법으로, 활성 성분은 수중유 크림 베이스와 함께 크림으로 제제화될 수 있다.

[0048] 구강에서 국소 투여에 대해 적합한 제약 조성물은 예를 들면, 수크로스 및 아카시아 또는 트라가칸트의 향이 나는 기재에서 테노포비어 알라켄아미드 헤미푸마레이트를 포함하는 로렌지; 불활성 기재, 예컨대 젤라틴 및 글리세린, 또는 수크로스 및 아카시아에서 활성 성분을 포함하는 파스틸; 및 적합한 액체 담체에서 활성 성분을 포함하는 구강세정제를 포함한다.

[0049] 직장 투여를 위한 제형은 예를 들면, 코코아 버터 또는 살리실레이트를 포함하는 적합한 베이스와 함께 좌제로 제시될 수 있다.

[0050] 비경구 투여에 대해 적합한 제약 제형은 멸균이고 항산화제, 완충제, 정박테리아제, 및 제형을 목적된 수용자의 혈액과 등장성으로 만드는 용질을 함유할 수 있는 수성 및 비수성 주사 용액; 및 현탁화제 및 증점제를 포함할 수 있는 수성 및 비수성 멸균 현탁액을 포함한다. 제형은 단위-용량 또는 다중-용량 용기, 예를 들면, 탄성 마개가 있는 밀봉된 앰플 및 바이알로 제시될 수 있고, 사용하기 전에 즉시 멸균 액체 담체(예컨대, 주사용수)의 추가만을 요구하는 냉동-건조(동결건조) 상태로 저장될 수 있다. 주사 용액 및 현탁액은 이미 기술된 종류의 멸균 분말, 과립, 및 정제로부터 제조될 수 있다.

[0051] 상기 구체적으로 언급된 성분 외에, 제약 조성물 / 제형은 해당 제형의 유형에 대한 당업계에 통상적인 다른 성분을 포함할 수 있다.

[0052] 또 다른 실시양태에서, 테노포비어 알라켄아미드 헤미푸마레이트와 함께 이를 위한 수의학적 담체를 포함하는 수의학적 조성물이 제공된다. 수의학적 담체는 고양이, 개, 말, 토끼, 및 다른 동물에게 조성물을 투여하는 목적을 위한 유용한 물질이고, 그렇지 않으면 불활성이거나 수의학 업계에서 허용가능하고 활성 성분과 양립가능한 고체, 액체, 또는 기체상 물질일 수 있다. 이 수의학적 조성물은 경구로, 비경구로, 또는 임의의 다른 원하는 경로에 의해 투여될 수 있다.

[0053] 테노포비어 알라켄아미드 헤미푸마레이트는 매트릭스 또는 흡수제 물질 및 본 발명의 활성 성분을 함유하는 제어 방출 제약 제제를 제공하는데 사용될 수 있고, 여기서 활성 성분의 방출은 적은 빈도의 투여를 가능케 하거나 화합물의 약동학 또는 독성 프로파일을 향상시키기 위해 제어되고 조절될 수 있다. 본 발명의 화합물을 포함하는 별개의 단위로 경구 투여에 알맞은 제어 방출 제형은 통상의 방법에 따라 제조될 수 있다.

[0054] 테노포비어 알라켄아미드 헤미푸마레이트의 유용한 투여량은 동물 모델에서 시험관 내 활성과 생체 내 활성을 비교하여 결정될 수 있다. 마우스 및 다른 동물에 대한 유효량 / 투여량 대 인간에서의 치료 유효량 / 투여량의 외삽법에 대한 방법은 당업계에 알려져 있다.

[0055] 치료에 사용하기 위해 요구되는 테노포비어 알라켄아미드 헤미푸마레이트의 양은 투여 경로, 치료할 상태의 본질, 및 환자의 나이 및 상태를 포함하나 이에 제한되지 않는 몇 개의 요인에 따라 변할 수 있고; 궁극적으로, 투여되는 양은 담당 의사 또는 임상사의 판단에 의할 것이다. 테노포비어 알라켄아미드 헤미푸마레이트의 치료 유효량 / 용량은 적어도, 치료할 상태의 본질, 임의의 독성 또는 약물 상호작용 문제, 화합물이 예방을 위해 사용되는 것(예컨대, 때로는 더 낮은 용량을 필요로 한다)인지, 또는 활성 질환 또는 상태를 치료하는 것인지 여부, 전달 방법, 및 제약 제형에 의존하고, 통상적인 용량 증가 연구를 사용하여 임상사에 의해 결정될 수 있다.

- [0056] 한 실시양태에서, 테노포비어 알라펜아미드 헤미푸마레이트의 경구 용량은 1일 당 약 0.0001 내지 약 100 mg/kg 체중, 예를 들면, 1일 당 약 0.01 내지 약 10 mg/kg 체중, 1일 당 약 0.01 내지 약 5 mg/kg 체중, 1일 당 약 0.5 내지 약 50 mg/kg 체중, 1일 당 약 1 내지 약 30 mg/kg 체중, 1일 당 약 1.5 내지 약 10 mg/kg 체중, 또는 1일 당 약 0.05 내지 약 0.5 mg/kg 체중 범위일 수 있다. 비제한적 예로써, 약 70 kg 체중의 성인 인간을 위한 1일 후보 용량은 약 0.1 mg 내지 약 1000 mg, 또는 약 1 mg 내지 약 1000 mg, 또는 약 5 mg 내지 약 500 mg, 또는 약 1 mg 내지 약 150 mg, 또는 약 5 mg 내지 약 150 mg, 또는 약 5 mg 내지 약 100 mg 범위일 것이고, 단일 또는 다중 용량 형태를 취할 수 있다.
- [0057] 본원에 기술된 제약 조성물은 테노포비어 알라펜아미드 헤미푸마레이트 외에 하나 이상의 치료제를 추가로 포함할 수 있다. 본 발명의 한 구체적 실시양태에서, 추가 치료제는 HIV 프로테아제 억제 화합물, 역전사효소의 HIV 비뉴클레오사이드 억제제, 역전사효소의 HIV 뉴클레오사이드 억제제, 역전사효소의 HIV 뉴클레오티드 억제제, HIV 인테그라제 억제제, 및 CCR5 억제제로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.
- [0058] 치료 방법은 치료적이거나 예방적인 치료로서 필요로 하는 대상체 / 환자에게 테노포비어 알라펜아미드 헤미푸마레이트를 투여하는 것을 포함한다. 따라서, 테노포비어 알라펜아미드 헤미푸마레이트는 질병이 있는 대상체 / 환자에게 또는 장애를 가질 수 있는 대상체에게 투여될 수 있다. 당업자는, 이러한 치료가 장애(계속 발생하는 장애)의 증상 또는 증상군의 중증도를 개선, 예방, 지연, 치유 및/또는 감소시키기 위해 주어진다 것을 이해할 것이다. 또한, 치료가 대상체의 생존을 연장시키기 위해, 예컨대, 이러한 치료의 부재하에서 예상되는 생존 시간을 넘기기 위해 주어질 것이다. 테노포비어 알라펜아미드 헤미푸마레이트로 치료될 수 있는 질병은 HIV 감염 및 HBV 감염을 포함하나 이에 제한되지 않고, 본원에서 논의된 것을 포함한다.
- [0059] 하기는 비제한적이고 예시적인 실시예이다.
- [0060] 실시예 1
- [0061] 테노포비어 알라펜아미드 모노푸마레이트 고체(5.0 g) 및 9-[(R)-2-[[[(S)-1-(이소프로폭시카르보닐)에틸]아미노]페녹시포스피닐]메톡시]프로필]아데닌(GS-7339) 모노푸마레이트 고체(0.75 g)을 22 °C에서 35 g MTBE 내에 채웠고 이 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 슬러리를 형성하였고 회전증발기에서 건조하였다. 58 g 아세토니트릴(ACN)을 이 고체 내에 채웠고 이 혼합물을 환류 가열하여 이 고체를 용해하였다. 생성된 용액을 휘저으면서 자연적으로 냉각시키게 하였다. 슬러리를 형성하였고, 이 슬러리를 얼음-수조에 의해 추가로 냉각시켰다. 이 고체를 여과로 단리하였고 5 g ACN으로 세척하였다. 이 고체를 40 °C에서 하룻밤동안 진공 오븐에서 건조시켰다. 5.52 g 황백색 고체가 얻어졌다. 이 고체를 XRPD에 의해 분석하였고 테노포비어 알라펜아미드 모노푸마레이트, GS-7339 모노푸마레이트, 및 테노포비어 알라펜아미드 헤미푸마레이트를 함유하는 것이 발견되었다.
- [0062] 실시예 2: 선택적 결정화를 통한 테노포비어 알라펜아미드 헤미푸마레이트의 제조
- [0063] ACN 내 슬러리(9.7 kg 슬러리, 13.8 wt%)로서의 9-[(R)-2-[[[(S)-1-(이소프로폭시카르보닐)에틸]아미노]페녹시포스피닐]메톡시]프로필]아데닌, 9-[(R)-2-[[[(S)-1-(이소프로폭시카르보닐)에틸]아미노]페녹시포스피닐]메톡시]프로필]아데닌 1.0 kg(2.10 mol, 1 mol 당량) 및 9-[(R)-2-[[[(S)-1-(이소프로폭시카르보닐)에틸]아미노]페녹시포스피닐]메톡시]프로필]아데닌 0.35 kg의 부분입체이성질체 혼합물을 반응기 내에 채웠고 및 앞에서 디클로로메탄(5 kg)으로 행구었다. 혼합물을 40 °C 미만의 재킷 온도로 진공하에서 약 3 L로 농축시켰다. 이어서, 40 °C 미만의 재킷 온도로 진공하에서 약 3 L로 ACN(6 Kg)과 같이 공증발시켰다. 농축물을 ACN(8.5 kg)으로 희석하였고 40-46 °C로 가온하였다. 따뜻한 혼합물을 두 번째 반응기로 여과하였고 여과물을 19-25 °C로 냉각시켰다.
- [0064] 푸마르산(0.13 kg, 1.12 mol, 0.542 mol 당량)에 이어 ACN(1 kg)을 상기 용액에 채웠고, 이 혼합물을 67-73 °C로 가열하였다. 뜨거운 혼합물을 연마 필터를 통해 반응기 내로 전달시켜서 54-60 °C로 맞췄다. 테노포비어 알라펜아미드의 헤미푸마레이트 형태의 시드 결정(5 g)을 채웠고(예를 들면, 혼합물은 실시예 1에서 형성된 테노포비어 알라펜아미드 헤미푸마레이트 또는 후속 생성물로 뿌려질 수 있다), 생성된 혼합물을 약 30분 동안 54-60 °C에서 휘저었다. 혼합물을 0-6 °C로 최소 4시간에 걸쳐 냉각시켰고, 이어서 최소 1시간 동안 0-6 °C에서 휘저었다. 생성된 슬러리를 여과시켰고 냉각된(0-6 °C) ACN(2 kg)로 행구었다. 테노포비어 알라펜아미드의 헤미푸마레이트 형태의 최종 화합물을 백색 내지 황백색 분말로 산출하기 위해(전형적인 수득량은 약 0.95 kg이다) 건조 감량(LOD) 및 유기 휘발성 불순도(OVI) 제한이 충족될 때까지(LOD ≤ 1.0%, 디클로로메탄 함량 ≤ 0.19%, 아세토니트릴 함량 ≤ 0.19%) 생성물을 45 °C 미만으로 진공하에서 건조시켰다. <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, d6

DMSO):  $\delta$  1.06(d,  $J = 5.6$  Hz, 3H), 1.12-1.16(m, 9H), 3.77(dd,  $J = 10.4, 11.6$  Hz, 1H), 3.84-3.90(m, 2H), 3.94(m, 1H), 4.14(dd,  $J = 6.8, 14.8$  Hz, 1H), 4.27(m, 1H), 4.85(칠중선,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 5.65(t,  $J = 11.2$  Hz, 1H), 6.63(s, 1H), 7.05(d,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.13(t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.24(s, 2H), 7.29(t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 8.13(t,  $J = 13.6$  Hz, 2H),  $^{31}\text{P}$  NMR(162 MHz, d6 DMSO):  $\delta$  23.3.

[0065] 실시예 3: 테노포비어 알라펜아미드 헤미푸마레이트의 제조

[0066] 오버헤드 교반기를 구비한 재킷된 반응기에 9-[(R)-2-[[[(S)-[(S)-1-(이소프로폭시카르보닐)에틸]아미노]페녹시포스피닐]메톡시]프로필]아데닌(10 g), 푸마르산(1.22 g), 및 ACN(100 mL)을 채웠다. 이 혼합물을 70-75 °C로 가열하여 이 고체를 용해시켰다. 임의의 용해되지 않은 미립자를 카트리지 필터를 통한 여과에 의해 제거하였다. 여과된 용액을 60-65 °C로 냉각시켰고, 테노포비어 알라펜아미드 헤미푸마레이트 1 %(중량기준)를 시딩(seeding)했다. 슬러리를 30분 동안 숙성시켰고 2시간에 걸쳐 0-5 °C로 냉각시켰다. 이 온도를 1-18시간 동안 유지하였고, 생성된 슬러리를 여과하였고 차가운 ACN(0-5 °C) 2 ml로 세척하였다. 이 고체를 50 °C의 진공하에서 건조시켜 테노포비어 알라펜아미드의 헤미푸마레이트 형태를 제공하였고, 이것은 하기 기술된 바와 같이 특성화되었다.

[0067] 실시예 3에서의 테노포비어 알라펜아미드 헤미푸마레이트의 특성화

[0068] 실시예 3에서의 테노포비어 알라펜아미드 헤미푸마레이트는 9-[(R)-2-[[[(S)-[(S)-1-(이소프로폭시카르보닐)에틸]아미노]페녹시포스피닐]메톡시]프로필]아데닌 및 이분의 일 당량의 푸마르산으로 이루어진다. 테노포비어 알라펜아미드 헤미푸마레이트는 무수성, 비흡습성이고 약 131 °C의 DSC 개시 흡열을 갖는다.

[0069] X-선 분말 회절

[0070] 테노포비어 알라펜아미드 헤미푸마레이트의 XRPD 패턴을 하기 실험 설정에서 얻었다: 45 KV, 45 mA,  $K\alpha$  1=1.5406 Å, 스캔 범위 2. - 40 °, 단계 크기 0.0084 °, 계수 시간: 8.25초. 테노포비어 알라펜아미드 헤미푸마레이트에 대한 XRPD 패턴은 도 1에 도시된다. 특징적인 피크는 하기를 포함한다:  $6.9 \pm 0.2^\circ$ ,  $8.6 \pm 0.2^\circ$ ,  $10.0 \pm 0.2^\circ$ ,  $11.0 \pm 0.2^\circ$ ,  $12.2 \pm 0.2^\circ$ ,  $15.9 \pm 0.2^\circ$ ,  $16.3 \pm 0.2^\circ$ ,  $20.2 \pm 0.2^\circ$ , 및  $20.8 \pm 0.2^\circ$ .

[0071] 단일-결정 X-선 회절

[0072] 결정 크기는  $0.32 \times 0.30 \times 0.20 \text{ mm}^3$ 였다. 샘플을 123 K로 유지하였고 데이터를 1.59 내지  $25.39^\circ$ 의 세타 범위에서 0.71073 Å의 파장인 방사선원을 사용하여 수집하였다. 단일-결정 X-선 회절의 조건 및 이로부터 수집된 데이터가 표 1에 도시된다.

[0073] 표 1. 단일-결정 X-선 회절

실험식	$\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_6\text{O}_7\text{P}$	
화학식량	534.50	
온도	123(2) K	
결정 크기	$0.32 \times 0.30 \times 0.20 \text{ mm}^3$	
데이터 수집에 대한 세타 범위	1.59 내지 $25.39^\circ$	
파장	0.71073 Å	
결정계	정방 정계	
공간군	P4(2)2(1)2	
단위 격자 치수	a = 18.1185(12) Å	$\alpha = 90^\circ$
	b = 18.1185(12) Å	$\beta = 90^\circ$
	c = 17.5747(11) Å	$\gamma = 90^\circ$
부피	$5769.4(6) \text{ \AA}^3$	
Z	8	
밀도(계산됨)	$1.231 \text{ g/cm}^3$	

[0074]

[0075] DSC 분석

[0076] DSC 분석을 테노포비어 알라펜아미드 헤미푸마레이트 2.517 mg을 사용하여 수행하였다. 이것을 40-200 °C의 범

위에 걸쳐 10 °C/분으로 가열하였다. 개시 흡열이 약 131 °C인 것으로 밝혀졌다(도 2).

[0077] TGA 데이터

[0078] TGA 데이터를 테노포비어 알라펜아미드 헤미푸마레이트 4.161 mg을 사용하여 얻었다. 이것을 25-200 °C의 범위에 걸쳐 10 °C/분으로 가열하였다. 샘플은 용융전에 0.3% 중량을 손실하였다(도 3). 이것은 무수 형태인 것으로 결정되었다.

[0079] DVS 분석

[0080] DVS 분석을 테노포비어 알라펜아미드 헤미푸마레이트 4.951 mg을 사용하여 수행하였다. 이 물질을 10 % 내지 90 % 상대 습도 범위의 습도의 질소에서 25 °C로 유지하였고; 각 단계를 120분 동안 평형화하였다. 흡습 등온선이 도 4에 도시된다. 이 물질은 비흡습성이고, 90 %의 상대 습도에서 0.65 % 물을 흡수하는 것으로 밝혀졌다.

[0081] 부분입체이성질체 불순물의 퍼징

[0082] 테노포비어 알라펜아미드의 이전 합성에서, 주요 불순물 중 하나는 전형적으로 부분입체이성질체 9-[(R)-2-[[[R)-[(S)-1-(이소프로폭시카르보닐)에틸]아미노]페녹시포스피닐]메톡시]프로필]아데닌이다. 실시예 3에서의 테노포비어 알라펜아미드의 헤미푸마레이트 형태는 모노푸마레이트 형태의 능력과 비교하여, 이 부분입체이성질체 불순물을 퍼징하는 특출난 능력을 갖는다(미국 특허 번호 7,390,791에 기술됨). 표 2(하기)의 데이터는 테노포비어 알라펜아미드의 모노푸마레이트 형태(배치(Batch) 1)가 부분입체이성질체 불순물을 단지 약간 퍼징한 반면, 테노포비어 알라펜아미드 헤미푸마레이트(배치 2)는 부분입체이성질체 불순물을 시작 농도의 10분의 1 미만으로 퍼징하였다는 것을 입증한다.

[0083] 표 2. 퍼징 능력 비교

배치	시작 물질 내 부분입체이성질체 불순물	용매	푸마르산 충전 (불 당량)	얻어진 생성물	생성물 내 부분입체이성질체 불순물
1	9.3%	ACN	0.9	모노푸마레이트 형태	7.6%
2	10.0%	ACN	0.5	헤미푸마레이트 형태	0.65%

[0084] 화학적 안정성

[0086] 테노포비어 알라펜아미드의 헤미푸마레이트 형태의 화학적 안정성을 모노푸마레이트 형태와 비교하였다. 도 3(하기)에 도시된 바와 같이, 동일한 조건 하에서, 테노포비어 알라펜아미드의 헤미푸마레이트 형태는 모노푸마레이트 형태보다 화학적으로 더 안정하였고, 상당히 적은 분해(총 생성물 분해 %)와 함께 더 나은 장기간 저장 안정성을 나타내었다. 평가된 조건은 온도, 상대 습도(RH), 및 용기 캡의 개폐상태를 포함한다.

[0087] 표 3. 화학적 안정성 비교

저장 조건	시점 (주)	모노푸마레이트 형태		헤미푸마레이트 형태	
		% TA* 정규화된 영역	% 총 생성물 분해	% TA 정규화된 영역	% 총 생성물 분해
40°C / 75% RH 닫힌 캡	0	97.1	0.69	98.4	0.05
	1	97.0	0.87	98.4	0.14
	2	96.6	1.18	98.5	0.14
	4	96.4	1.49	98.4	0.25
	8	95.4	2.36	98.0	0.49
40°C / 75% RH 열린 캡	0	97.1	0.69	98.4	0.05
	1	96.9	0.90	98.5	0.15
	2	96.6	1.10	98.5	0.14
	4	96.2	1.67	98.4	0.26
	8	95.0	2.74	98.1	0.50
70°C 닫힌 캡	0	97.1	0.69	98.4	0.05
	2	96.2	1.83	98.5	0.22
	4	93.3	4.78	98.4	0.33

[0088] \*TA는 테노포비어 알라펜아미드이다

[0089] 열역학적 안정성

[0090] 테노포비어 알라켄아미드 헤미푸마레이트의 안정형 스크리닝은, 이것이 대부분의 용매, 예컨대 ACN, 톨루엔, 에틸 아세테이트, 메틸 tert-부틸 에테르(MTBE), 아세톤, THF, 및 2-메틸 THF에서 열역학적으로 안정하다는 것을 보여주었다. 모노푸마레이트 형태의 비슷한 안정형 스크리닝은 이 형태가 상기 기재된 용매에서 열역학적으로 안정하지 않다는 것을 보여주었다. 이 용매에 현탁될 때, 테노포비어 알라켄아미드의 모노푸마레이트 형태는 상온에서도, THF 및 2-메틸 THF에서 헤미푸마레이트 형태로 완전히 전환되고, ACN, 에틸 아세테이트, MTBE, 및 아세톤에서 헤미푸마레이트 형태로 부분적으로 전환된다.

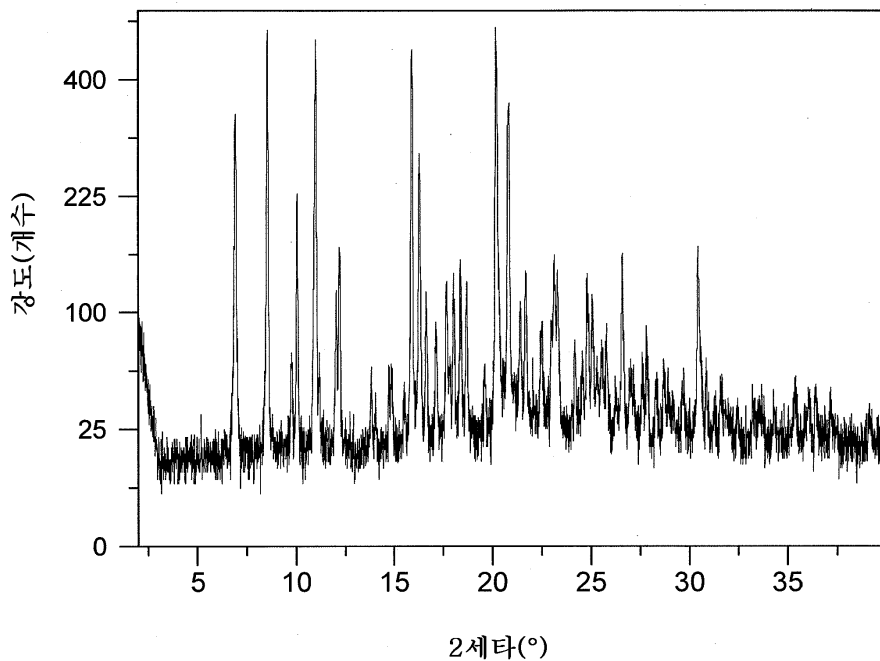
[0091] 열 안정성

[0092] DSC 데이터에 의해 도시된 바와 같이, 테노포비어 알라켄아미드의 헤미푸마레이트 형태는 모노푸마레이트 형태의 용점보다 약 10 °C 더 높은 용점을 가져서, 헤미푸마레이트 형태가 모노푸마레이트 형태와 비교할 때 향상된 열 안정성을 갖는 것을 나타낸다.

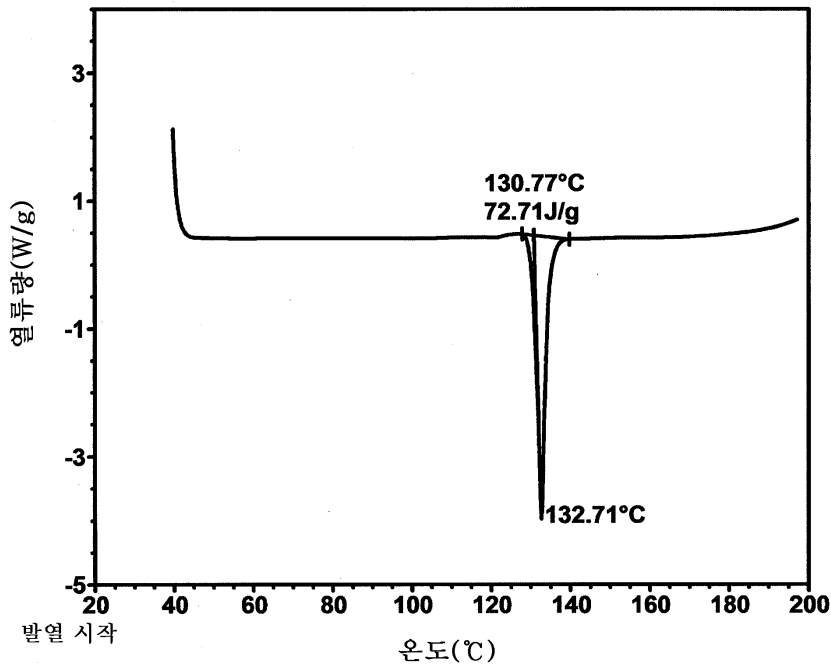
[0093] 모든 공보, 특허 및 특허 문헌은 개별적으로 참조로 포함되는 것과 같이 본원에 참조로 포함된다. 본 발명은 다양한 특정하고 바람직한 실시양태 및 기술과 관련하여 기재되었다. 그러나, 본 발명의 취지 및 범주 내에 유지되면서 수많은 변경 및 변형이 이루어질 수 있음이 이해되어야 한다.

도면

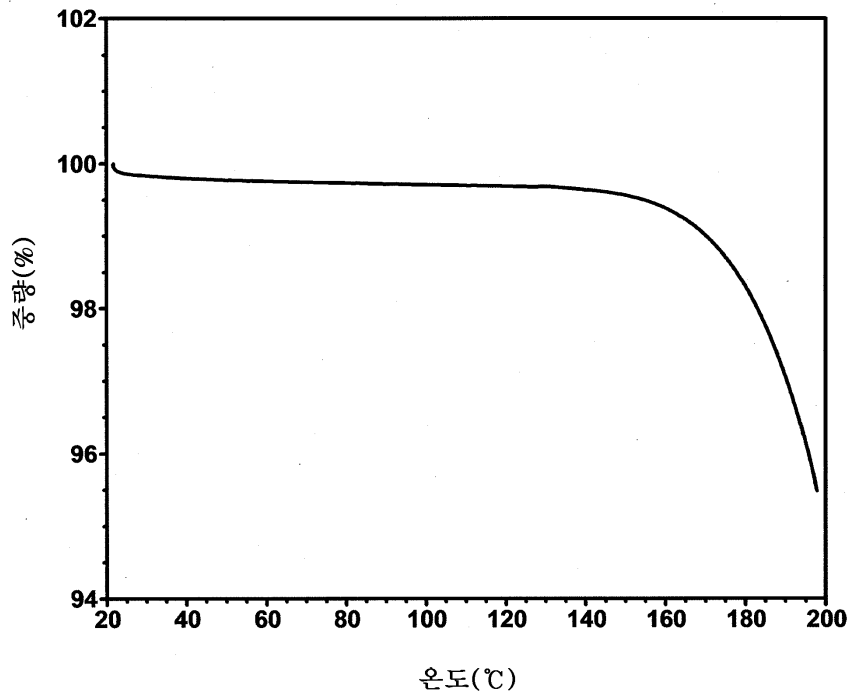
도면1



도면2



도면3



도면4

