

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2015-107976  
(P2015-107976A)

(43) 公開日 平成27年6月11日(2015.6.11)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C07F 9/6561 (2006.01)</b>	C07F 9/6561 CSPZ	4C086
A61K 31/661 (2006.01)	A61K 31/661	4H050
A61P 31/18 (2006.01)	A61P 31/18	

審査請求 有 請求項の数 15 O L 外国語出願 (全 18 頁)

(21) 出願番号	特願2014-258582 (P2014-258582)	(71) 出願人	511109180 シブラ・リミテッド
(22) 出願日	平成26年12月22日 (2014.12.22)		インド国ムンバイ、ローワー、パレル、ガンパトラオ、カダム、マード、ペニンシュラ、ビジネス、パーク、シブラ、ハウス
(62) 分割の表示	特願2011-505578 (P2011-505578) の分割	(74) 代理人	100097456 弁理士 石川 徹
原出願日	平成20年7月30日 (2008.7.30)	(72) 発明者	マンジンデル スイングフ プフウルル インド国 ムンバイ 400078 プハ ンドウブ プハトトイパダ ロード ゴビ ンド ニワス
(31) 優先権主張番号	917/MUM/2008	(72) 発明者	ラジェンドラ ナラヤンラオ カンカン インド国 マハラシュトラ州 ムンバイ 400 076 ポワイ ヒラナンダニ ガルデンス ヘリタゲ 1204 最終頁に続く
(32) 優先日	平成20年4月25日 (2008.4.25)		
(33) 優先権主張国	インド (IN)		

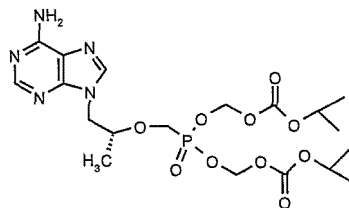
(54) 【発明の名称】 結晶形態のテノホビルジソプロキシル及びその製造方法

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 実質的に不純物を含まない、ヒト免疫不全ウイルス (HIV) 感染に対して強い活性を有する式 (I) で表されるテノホビル (9 - [2 - (R) ホスホノメトキシ] プロピル] アデニン) の経口的に活性のある結晶性テノホビルジソプロキシル形態 C の提供。

【解決手段】 6.8、23.2、25.5及び31.7° ± 0.2° にピークを含むXRPDパターンを有する、式 (I) のテノホビルジソプロキシルの結晶、形態 C。テノホビルジソプロキシル及び有機溶媒を含む溶液を塩飽和水に添加すること、該溶液を 0 未満の温度まで冷却し、それによって結晶形態 C のテノホビルジソプロキシルが沈殿すること、及び任意に該結晶形態 C のテノホビルジソプロキシルを結晶形態 C のテノホビルジソプロキシルの塩に変換することを含む結晶形態 C のテノホビルジソプロキシル又はその塩の製造方法。

10



(I)

【選択図】 なし

20

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

6.8、23.2、25.5及び31.7°2 ±0.2°2 にピークを含むXRPDパターンを有することを特徴とする、結晶形態Cのテノホビルジソプロキシル。

## 【請求項 2】

前記XRPDパターンが、8.3、17.4、18.7及び22.9°2 ±0.2°2 に更なるピークを含むことを特徴とする、請求項1記載の結晶形態Cのテノホビルジソプロキシル。

## 【請求項 3】

図1に示されるXRPDパターンを有することを特徴とする、請求項1又は2記載の結晶形態Cのテノホビルジソプロキシル。

10

## 【請求項 4】

61 ~ 66 の範囲の融点を有する、請求項1~3のいずれか一項記載の結晶形態Cのテノホビルジソプロキシル。

## 【請求項 5】

図2に示されるDSCパターンを有することを特徴とする、請求項1~4のいずれか一項記載の結晶形態Cのテノホビルジソプロキシル。

## 【請求項 6】

0.2%未満のテノホビルモノイソプロキシルを含む、請求項1~5のいずれか一項記載の結晶形態Cのテノホビルジソプロキシル。

## 【請求項 7】

結晶形態Cのテノホビルジソプロキシル又はその塩の製造方法であって、テノホビルジソプロキシル及び有機溶媒を含む溶液を塩飽和水に添加すること、該溶液を0 未満の温度まで冷却し、それによって結晶形態Cのテノホビルジソプロキシルが沈殿すること、及び任意に該結晶形態Cのテノホビルジソプロキシルを結晶形態Cのテノホビルジソプロキシルの塩に変換することを含む、前記製造方法。

20

## 【請求項 8】

前記塩飽和水が、アルカリ又はアルカリ土類金属塩で飽和された水である、請求項7記載の方法。

## 【請求項 9】

前記塩飽和水が、塩化ナトリウムで飽和された水である、請求項7又は8記載の方法。

30

## 【請求項 10】

前記有機溶媒が、水混和性有機溶媒である、請求項7、8又は9記載の方法。

## 【請求項 11】

前記有機溶媒が、N-メチルピロリドン又はジメチルスルホキシドである、請求項7~10のいずれか一項記載の方法。

## 【請求項 12】

前記テノホビルジソプロキシルを含む水溶液が、-10 未満の温度まで冷却される、請求項7~11のいずれか一項記載の方法。

## 【請求項 13】

前記結晶形態Cのテノホビルジソプロキシルが、結晶形態Cのテノホビルジソプロキシルのフマル酸塩に変換される、請求項7~12のいずれか一項記載の方法。

40

## 【請求項 14】

有機溶媒中のテノホビルジソプロキシルの溶液が、テノホビルジソプロキシルの合成から得られた反応塊である、請求項7~13のいずれか一項記載の方法。

## 【請求項 15】

前記テノホビルジソプロキシルが、有機溶媒中、トリエチルアミンの存在下で、9-[2-(R)-(ホスホノメトキシ)プロピル]アデニンをクロロメチルイソプロピルカルボナートと縮合することによって合成される、請求項14記載の方法。

## 【請求項 16】

前記テノホビルジソプロキシルの溶液が、粗製のテノホビルジソプロキシル又は任意の

50

結晶形態のテノヒビルジソプロキシルを有機溶媒に溶解させることによって製造される、請求項7～13のいずれか一項記載の方法。

【請求項17】

形態C生成物中のモノイソプロキシル不純物の量が、1%未満の量で存在している、請求項7～16のいずれか一項記載の方法。

【請求項18】

形態C生成物中のモノイソプロキシル不純物の量が、0.2%未満の量で存在している、請求項17記載の方法。

【請求項19】

請求項7～18のいずれか一項に従って製造された結晶形態Cのテノヒビルジソプロキシル 10

【請求項20】

テノヒビルジソプロキシル及びテノヒビルモノイソプロキシルを含む粗製生成物の精製方法であって、

- i) 該粗製生成物を水非混和性溶媒に溶解させること；
- ii) 該粗製生成物の溶液を塩飽和水で洗浄すること；及び
- iii) テノヒビルジソプロキシル及び溶媒の除去によって減量したテノヒビルモノイソプロキシルを含む精製生成物を単離すること；を含む、前記精製方法。

【請求項21】

前記水非混和性溶媒が、二塩化メチレンである、請求項20記載の方法。 20

【請求項22】

前記塩飽和水が、アルカリ又はアルカリ土類金属塩で飽和された水である、請求項20又は21記載の方法。

【請求項23】

前記塩飽和水が、塩化ナトリウムで飽和された水である、請求項22記載の方法。

【請求項24】

前記精製生成物が、テノヒビルジソプロキシルの塩に変換される、請求項20～23のいずれか一項記載の方法。

【請求項25】

前記塩がフマル酸塩である、請求項24記載の方法。 30

【請求項26】

前記方法が、最終生成物中に0.2%未満の量で存在するように、モノイソプロキシル不純物を除去する、請求項20～25のいずれか一項記載の方法。

【請求項27】

前記テノヒビルモノイソプロキシル及びジソプロキシルを含む粗製生成物が、テノヒビルジソプロキシルの合成から得られた反応塊である、請求項20～26のいずれか一項記載の方法。

【請求項28】

前記粗製生成物が、水非混和性溶媒中、塩基の存在下で、9-[2-(R)-(ホスホノメトキシ)プロピル]アデニン(PMPA)をクロロメチルイソプロピルカルボナートと縮合することによって製造される、請求項27記載の方法。 40

【請求項29】

水非混和性溶媒中の粗製生成物の溶液が、単離した粗製生成物を溶媒に溶解させることによって製造される、請求項28記載の方法。

【請求項30】

請求項13又は25に従って製造された結晶形態Cのテノヒビルジソプロキシルのフマル酸塩。

【請求項31】

実施例を参照して、実質的に本明細書中に記載された方法。

【請求項32】 50

実施例を参照して、実質的に本明細書中に記載された結晶形態Cのテノビルジソプロキシル。

【請求項 33】

実施例を参照して、実質的に本明細書中に記載されたフマル酸テノビルジソプロキシル。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

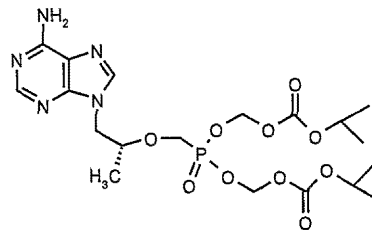
【0001】

(発明の背景)

フマル酸テノビルジソプロキシル (TDF、以前はビス(POC)-PMPAとして公知) は、非環式ヌクレオシドホスホナートテノビルのビス-エステルプロドラッグである。 10

フマル酸テノビルジソプロキシルは、経口的に活性ある形態のテノビルである。テノビルは、9-[2-(R)-(ホスホノメトキシ)プロピル]アデニン (PMPA) (I) の化学名であり、ヒトにおけるヒト免疫不全ウイルス感染に対して強い活性を有する。

【化 1】



(I)

20

【背景技術】

【0002】

US5733788には、(R)-9-[2-(ヒドロキシル)プロピル]アデニンをジエチルp-トルエンシルホニオキシメチルホスホナートと水素化リチウムの存在下で縮合させ、続いて脱アルキル化してテノビルジソプロキシルを与える、PMPAの合成方法が記載されている。

US5922695には、リチウムtert-ブトキシドを用いて縮合を行う、PMPAの合成方法が記載されている。更に、テノビルジソプロキシル塩基が、そのフマル酸塩に変換されるオイルとして得られることが開示されている。 30

【0003】

US20040018150、US6465649、US5935946、US5977089などのいくつかの特許は、テノビルジソプロキシル及びその塩の様々な合成方法を開示している。これらの方法のすべてにおいて、テノビルジソプロキシル塩基は、オイルとして記載されているか、又は該塩基を単離することなしにそのフマル酸塩に変換される。

WO2008007392には、結晶性固体としてテノビルジソプロキシル塩基が記載されている。該結晶性塩基は、IR、XRD及びDSCによって特徴付けられ、精製及び結晶化の多段工程が施された後に反応塊 (reaction mass) から単離される。最後に、結晶性テノビルジソプロキシル塩基が有機溶媒から単離される。 40

【0004】

社会の利益のために、この薬剤の合成の別法を提供する様々な試みが、文献に記載されていることから明らかなように、テノビルジソプロキシルは、HIVウイルスに対する治療のための非常に重要な候補である。本発明は、テノビルジソプロキシル塩基を単離するための簡易でかつ環境に優しい方法を提供するというそのような一つの試みである。

【発明の概要】

【0005】

(発明の目的)

本発明の目的は、結晶性のテノビルジソプロキシル塩基の簡易な単離方法を提供する 50

ことである。

本発明の別の目的は、結晶性テノヒルジソプロキシルの単離のためのいずれの有機溶媒の使用も回避した、環境に優しい方法を提供することである。

本発明の更に別の目的は、実質的に不純物を含まない、結晶性テノヒルジソプロキシル形態Cを提供することである。

【0006】

(発明の要旨)

本発明の第1の態様により、結晶形態Cのテノヒルジソプロキシルを提供する。

一実施態様において、結晶形態Cのテノヒルジソプロキシルは、 $6.8, 23.2, 25.5$ 及び $31.7^{\circ}2 \pm 0.2^{\circ}2$  にピークを含むXRPDパターンを有することと特徴付けられる。典型的には、該XRPDパターンは、 $8.3, 17.4, 18.7$ 及び $22.9^{\circ}2 \pm 0.2^{\circ}2$  に更なるピークを含む。

10

【0007】

一実施態様において、結晶形態Cのテノヒルジソプロキシルは、下記の表1に示されるピークをもつXRPDパターンを有することと特徴付けられる。

一実施態様において、結晶形態Cのテノヒルジソプロキシルは、図1に示されるXRPDパターンを有することと特徴付けられる。

【0008】

結晶形態Cのテノヒルジソプロキシルは、 $61 \sim 66$  の範囲の融点を有することができる。典型的に、結晶形態Cのテノヒルジソプロキシルは、図2に示されるDSCパターンを有することと特徴付けられる。

20

一実施態様において、結晶形態Cのテノヒルジソプロキシルは、典型的にHPLCによって測定された、0.2%未満のテノヒルモノイソプロキシルを含む。

【0009】

本発明の別の態様により、結晶形態Cのテノヒルジソプロキシル又はその塩の製造方法を提供する。該方法は、テノヒルジソプロキシル及び有機溶媒を含む溶液を塩飽和水に添加し、それによって結晶形態Cのテノヒルジソプロキシルが沈殿すること、及び任意に結晶形態Cのテノヒルジソプロキシルを結晶形態Cのテノヒルジソプロキシルの塩に変換することを含む。好適には、該方法によって製造される結晶形態Cのテノヒルジソプロキシルは、上記のものである。

30

【0010】

一実施態様において、テノヒルジソプロキシルが溶解される有機溶媒以外に有機溶媒を使用しない。これは、該方法が更なる有機溶媒を使用しないために環境に優しいので特に有利である。

一実施態様において、該塩飽和水は、アルカリ又はアルカリ土類金属塩で飽和された水である。好適には、該塩飽和水は、塩化ナトリウムで飽和された水である。

該有機溶媒は好適には、N-メチルピロリドン又はジメチルスルホキシドなどの水混和性有機溶媒である。好適には、該有機溶媒は、N-メチルピロリドンである。

【0011】

都合のよいことに、該テノヒルジソプロキシルを含む水溶液は、0 未満の温度まで冷却される。好適には、該温度は $-20 \sim 0$  の範囲である。好ましくは、該温度は $-20 \sim -10$  の範囲である。好適には、該温度は $-20 \sim -15$  の範囲である。

40

結晶形態Cのテノヒルジソプロキシルは、その塩に変換することができる。例えば、該塩は結晶形態Cのフマル酸塩とすることができる。フマル酸塩を製造するための任意の典型的試薬及び条件、例えば、WO2008/007392に開示されるものを、該変換に使用することができる。

【0012】

結晶形態Cの製造方法は、テノヒルジソプロキシル出発材料に存在する不純物を除去するのに有効である。より具体的には、それはモノイソプロキシル不純物を除去するのに役立つ。形態Cの生成物は、塩、例えばフマル酸塩の形成によって更に精製することがで

50

き、高純度の生成物をもたらす。

【0013】

一実施態様において、有機溶媒中テノビルジソプロキシルの溶液は、テノビルジソプロキシルの合成から得られる反応塊である。言い換えると、テノビルジソプロキシルを製造することができ、かつ該反応塊は、形態Cのテノビルジソプロキシルを製造するための本発明の方法に直接使用することができる。例えば、該テノビルジソプロキシルは、有機溶媒中、トリエチルアミンなどの塩基の存在下で、9-[2-(R)-(ホスホノメトキシ)プロピル]アデニン(PMPA)をクロロメチルイソプロピルカルボナートと縮合することによって製造することができる。別の実施態様において、テノビルジソプロキシルの溶液は、粗製のテノビルジソプロキシル又は任意の結晶形態のテノビルジソプロキシルを有機溶媒に溶解させることによって製造することができる。

10

【0014】

PMPA及びクロロメチルイソプロピルカルボナートの反応の間に、不純物のテノビルモノイソプロキシルが15~20%程度まで形成される。本発明の、飽和塩溶液を使用する形態Cのテノビルジソプロキシルの形成時に、該モノイソプロキシル不純物は、それが1%未満、好ましくは0.5%未満、より好ましくは0.2%未満の量で存在するように除去される。該形態Cが更にフマル酸塩などの塩に変換される場合に、モノイソプロキシルの量を更に減少することができ、高純度のテノビルジソプロキシルの塩がもたらされる。

【0015】

したがって、結晶形態Cのテノビルジソプロキシルを製造するための本発明の方法は、粗製テノビルジソプロキシルの精製方法と見なすことができる。

20

沈殿した形態Cのテノビルジソプロキシルは、単離することができるか、又はそれをその塩の製造に直接使用することができる。適当な単離技術は当業者には周知であり、濾過、続いて乾燥を含む。

上記方法に従って製造された結晶形態Cのテノビルジソプロキシルは、本発明の別の態様を形成する。

【0016】

本発明の別の態様により、テノビルジソプロキシル及びテノビルモノイソプロキシルを含む粗製生成物の精製方法を提供する。該方法は、i) 該粗製生成物を水非混和性溶媒に溶解させること；ii) 該粗製生成物の溶液を塩飽和水で洗浄すること；及びiii) テノビルジソプロキシル及び減量したテノビルモノイソプロキシルを含む精製生成物を単離すること；を含む。

30

【0017】

テノビルモノイソプロキシルは不純物であり、粗製生成物中のテノビルモノイソプロキシルの量を減らすための簡易でかつ効率的な方法を提供することは、大きな利益がある。本発明の精製方法を使用することによって、該精製生成物中のテノビルモノイソプロキシルの量は、該粗製生成物中のテノビルモノイソプロキシルの量と比べて減少する。該精製生成物は実質的に、モノイソプロキシル不純物を含まず、溶媒の除去によって単離される。該精製生成物中のテノビルモノイソプロキシルの量は、1%未満、好ましくは0.2%未満のレベルまで減少する。用語「実質的に含まない」とは、1%未満、好ましくは0.2%未満を意味する。該精製生成物は、上記の多形形態Cであってよい。あるいは、該精製生成物は、任意の多形形態であってよい。

40

【0018】

該粗製生成物の溶液に塩飽和溶液を添加すると、有機層及び水層の形成が生じる。該有機層を数回、例えば、2又は3回、塩飽和水で洗浄し、次いで水層と分離し、溶媒を除去して精製生成物を単離することができる。

該水非混和性溶媒は、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、トルエン、メチルイソブチルケトン、二塩化エチレン、又は二塩化メチレンとすることができる。好ましくは、該溶媒は二塩化メチレンである。

【0019】

50

一実施態様において、該塩飽和水は、アルカリ又はアルカリ土類金属塩で飽和された水である。好適には、該塩飽和水は、塩化ナトリウムで飽和した水である。

精製したテノビルジソプロキシルは、テノビルジソプロキシルの塩に変換することができる。該塩はフマル酸塩とすることができる。フマル酸塩を製造するための任意の典型的試薬及び条件、例えば、WO2008/007392に開示されているものを、該変換に使用することができる。

【0020】

該方法は、モノイソプロキシル不純物を、それが最終生成物中に1%未満、好ましくは0.5%未満、典型的には0.2%未満の量で存在するように除去する。該生成物は、塩、例えばフマル酸塩の形成によって更に精製することができ、非常に高純度の生成物をもたらす。

10

【0021】

一実施態様において、テノビルモノイソプロキシル及びジソプロキシルを含む粗製生成物は、テノビルジソプロキシルの合成から得られる反応塊である。言い換えると、テノビルジソプロキシルを製造することができ、かつ該反応塊は、テノビルモノイソプロキシルを除去するための本発明の方法に直接使用することができる。例えば、該テノビルジソプロキシルは、有機溶媒中、トリエチルアミンなどの塩基の存在下で、9-[2-(R)-(ホスホノメトキシ)プロピル]アデニン(PMPA)をクロロメチルイソプロピルカルボナートと縮合することによって製造することができる。別の実施態様において、テノビルジソプロキシルの溶液は、粗製のテノビルジソプロキシル又は任意の結晶形態のテノビルジソプロキシルを有機溶媒に溶解させることによって製造される。

20

【0022】

PMPA及びクロロメチルイソプロピルカルボナートの反応の間に、不純物のテノビルモノイソプロキシルが15~20%程度まで形成される。本発明の除去方法を使用して、該モノイソプロキシル不純物は、それが1%未満、好ましくは0.5%未満、より好ましくは0.2%未満の量で存在するように除去される。該生成物が更にフマル酸塩などの塩に変換される場合に、モノイソプロキシルの量を更に減少することができ、高純度のテノビルジソプロキシルの塩がもたらされる。

【0023】

該精製されたテノビルジソプロキシルは、その塩の製造に直接使用することができる。適当な単離技術は当業者に周知であり、かつ濾過、続いて乾燥を含む。

30

上記方法に従って製造されたテノビルジソプロキシルのフマル酸塩は、本発明の別の態様を形成する。

【0024】

本発明の別の態様により、本発明のフマル酸テノビルジソプロキシル及び1つ以上の医薬として許容し得る賦形剤を含む医薬組成物を提供する。

本発明の医薬組成物に使用される該医薬として許容し得る賦形剤は、当業者には周知である。

【0025】

本発明の別の態様により、薬剤に使用するための本発明のフマル酸テノビルジソプロキシルを提供する。

40

本発明の別の態様により、HIVの治療に使用するための本発明のフマル酸テノビルジソプロキシルを提供する。

【0026】

本発明の別の態様により、HIVの治療のための薬剤の製造に使用する、本発明のフマル酸テノビルジソプロキシルの使用を提供する。

本発明の別の態様により、本発明のフマル酸テノビルジソプロキシルを、それを必要とする患者に投与することを含むHIVの治療方法を提供する。

【図面の簡単な説明】

【0027】

【図1】結晶性テノビルジソプロキシル形態CのX線回折図形である。

50

【図2】結晶性テノビルジソプロキシル形態CのDSCである。

【発明を実施するための形態】

【0028】

(発明の詳細な説明)

一態様において、本発明は、水を使用して反応塊からテノビルジソプロキシルを単離するための簡易で、かつ環境に優しい方法を提供する。

テノビルジソプロキシルは水混和性有機溶媒、好ましくはN-メチルピロリドン中、トリエチルアミンの存在下で、9-[2-(R)-(ホスホノメトキシ)プロピル]アデニンをクロロメチルイソプロピルカルボナートと縮合することによって合成することができる。反応完了後、アルカリ又はアルカリ土類金属塩で飽和された水中、好ましくは塩化ナトリウムで飽和された水中で該反応塊をクエンチし、該飽和水溶液を0未満～-20、好ましくは-15

10

【0029】

反応塊を水中で単純にクエンチすることによって、固体形態のテノビルジソプロキシル塩基を単離することはできない：それを行うことによって、該反応塊はオイルを形成し、かつ有機溶媒からの更なる精製及び単離がない限り、固体には変換しない。

本発明の方法において、該反応塊は、塩飽和水中、0 未満の温度でゆっくりとクエンチされる。これらのパラメータは、結晶性固体であるテノビルジソプロキシルの沈殿を促進する準安定領域を提供するのに役立つ。

【0030】

20

本発明の方法は、テノビルジソプロキシルの単離のための有機溶媒の使用を回避し、それどころか、結晶性テノビルジソプロキシル塩基が水から単離される。

本発明の方法において、該反応で形成される主要な不純物、特にテノビルモノイソプロキシルは、飽和水の使用によって効果的に除去され、それはまた結晶形態のテノビルジソプロキシル塩基を沈殿するのに役立つ。

【0031】

本発明の方法によって得られた結晶性固体を、以下、テノビルジソプロキシル形態Cと呼ぶ。一実施態様において、テノビルジソプロキシル形態Cは、実質的にモノイソプロキシル不純物を含まない。好ましくは、該モノイソプロキシル不純物は、HPLCで1%未満、より好ましくは0.2%未満の量で存在する。本発明のテノビルジソプロキシル塩基形態Cは、XRD及びDSCによって特徴付けられる。

30

【0032】

更に別の態様において、結晶性テノビルジソプロキシル形態Cはまた、粗製のテノビルジソプロキシル塩基又は任意の結晶形態のテノビルジソプロキシル塩基を、水混和性有機溶媒に溶解させること、及びアルカリ又はアルカリ土類金属塩で飽和された水中、好ましくは塩化ナトリウムで飽和された水中でクエンチすること、該飽和水溶液を0未満～-20、好ましくは-15 未満、より好ましくは-10 未満の温度まで冷却すること、及び水から結晶性固体を単離することによって製造される。該温度及び飽和溶液は、該固体を固化するのに役立つ。

【0033】

40

本発明のテノビルジソプロキシル形態Cは、そのフマル酸塩に更に変換することができる。

本発明のテノビルジソプロキシル形態Cは、図1に示された粉末X線回折スペクトルによって特徴付けることができ、ここで縦軸は強度であり、横軸は2θ角(度)である。

【0034】

テノビルジソプロキシル形態CのXRPDは、Rigaku社miniflex最新の粉末X線粉末回折計でCu K $\alpha$ -1放射線源を使用して測定した。

【表 1】

表 1

回折角 ( $2\theta^\circ$ )	相对強度 (I/I <sub>0</sub> )
6.19	9
6.79	70
8.28	31
11.15	7
12.38	10
12.66	13
13.54	21
14.13	10
15.47	24
16.39	25
17.40	33
17.74	18
18.72	35
19.82	20
20.44	14
20.99	10
21.49	23
21.71	24
22.87	49
23.17	47

10

20

30

23.97	10
24.44	21
24.91	13
25.53	26
26.51	21
26.8	23
27.31	18
27.7	13
28.09	15
28.65	15
29.47	13
29.55	14
29.82	16
30.17	12
30.53	13
30.89	10
31.23	13
31.67	100
33.16	13
33.94	11
34.15	13

10

20

30

また、本発明のテノホビルジソプロキシル形態Cは、融点によって特徴付けることができる。好ましくは、該融点は61～66 の範囲である（DSC：オンセット、オープンカプセル）。

本発明は下記の非限定的な実施例によって例示されるであろう。

【実施例】

【0035】

（実施例1）

テノホビル（25kg）及び1-メチル2-ピロリジノン（100kg）を25～30 で攪拌した。トリエチルアミン（25kg）をゆっくりと添加し、該反応塊を50～55 で30分間加熱した。クロロメチルイソプロピルカルボナート（65kg）を該反応塊に約15～20分に渡って徐々に添加した。次いで該反応塊を65～70 まで過熱し、4時間攪拌し、次に25～30 まで冷却した。

40

別の反応容器で、300kgの塩化ナトリウム、200kgの水及び300kgの粉碎した氷を含む飽和溶液を、-15 未満の温度まで攪拌した。

第1の工程から得られた反応塊を、0 未満の温度に保った冷飽和溶液中でクエンチし、12～15時間攪拌した。得られた固体を濾過し、冷水で洗浄し、1時間遠心乾燥した。該固体を真空で更に乾燥させて25～30kgのテノホビルジソプロキシル形態Cを得た。

【0036】

（実施例2）

50

テノホビルジソプロキシル (25kg) を25~30 でイソプロピルアルコール (100リッター) に溶解させた。フマル酸 (10kg) を添加し、該混合物を50~55 まで1時間加熱し、25~30 まで徐々に冷却し、更に10 まで冷却し、4時間攪拌した。得られた固体を濾過し、冷イソプロピルアルコールで洗浄した。湿潤したケーキを酢酸イソプロピル (200リッター) 中、10~15 で4時間攪拌した。該固体を濾過し、冷酢酸イソプロピルで洗浄し、真空下で乾燥させて30kgのフマル酸テノホビルジソプロキシルを得た。

【 0 0 3 7 】

( 実施例3 )

粗製テノホビルジソプロキシル (5kg) をジメチルスルホキシド (20kg) に溶解させ、該反応塊を25~30 で攪拌し、-15 未満の温度で300kgの塩化ナトリウム、200kgの水及び300kgの粉碎した氷を含有する飽和溶液を含む反応容器中でクエンチした。該懸濁液を12~15時間攪拌した。得られた固体を濾過し、冷水で洗浄し、1時間遠心乾燥した。該固体を真空で更に乾燥させて4.5kgの純粋な結晶性テノホビルジソプロキシル形態Cを得た。

【 0 0 3 8 】

( 実施例4 )

粗製テノホビルジソプロキシル (1kg) を二塩化メチレン (10リッター) に溶解させて、透明な溶液を得た。該透明溶液を1リッターの飽和塩化ナトリウム溶液で3回洗浄した。有機相を分離し、硫酸ナトリウムで攪拌しながら乾燥させ、濾過した。溶媒を蒸留によって除去した。10リッターのヘプタンを添加し、得られたスラリーを30分間攪拌し、濾過して、モノイソプロキシル不純物を0.2%未満で有する800gmsのテノホビルジソプロキシルを得た。

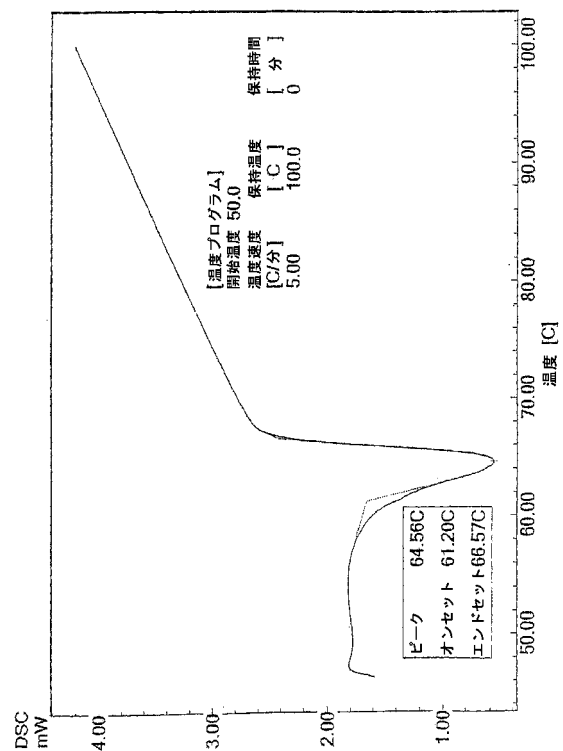
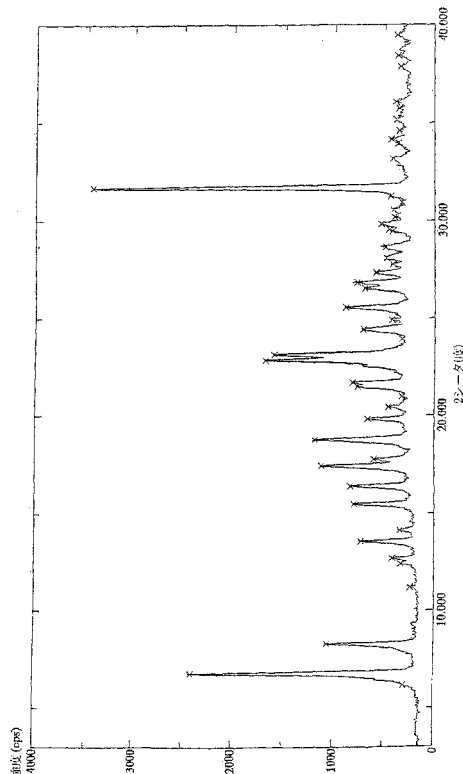
本発明が添付の特許請求の範囲の範囲内で修正され得ることは明らかであろう。

【 図 1 】

【 図 2 】

図 1

図 2



## 【手続補正書】

【提出日】平成27年1月20日(2015.1.20)

## 【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項1】

6.8、23.2、25.5及び31.7° $2 \pm 0.2^\circ 2$  にピークを含むXRPDパターンを有することを特徴とする、テノヒルジソプロキシルの結晶、形態C。

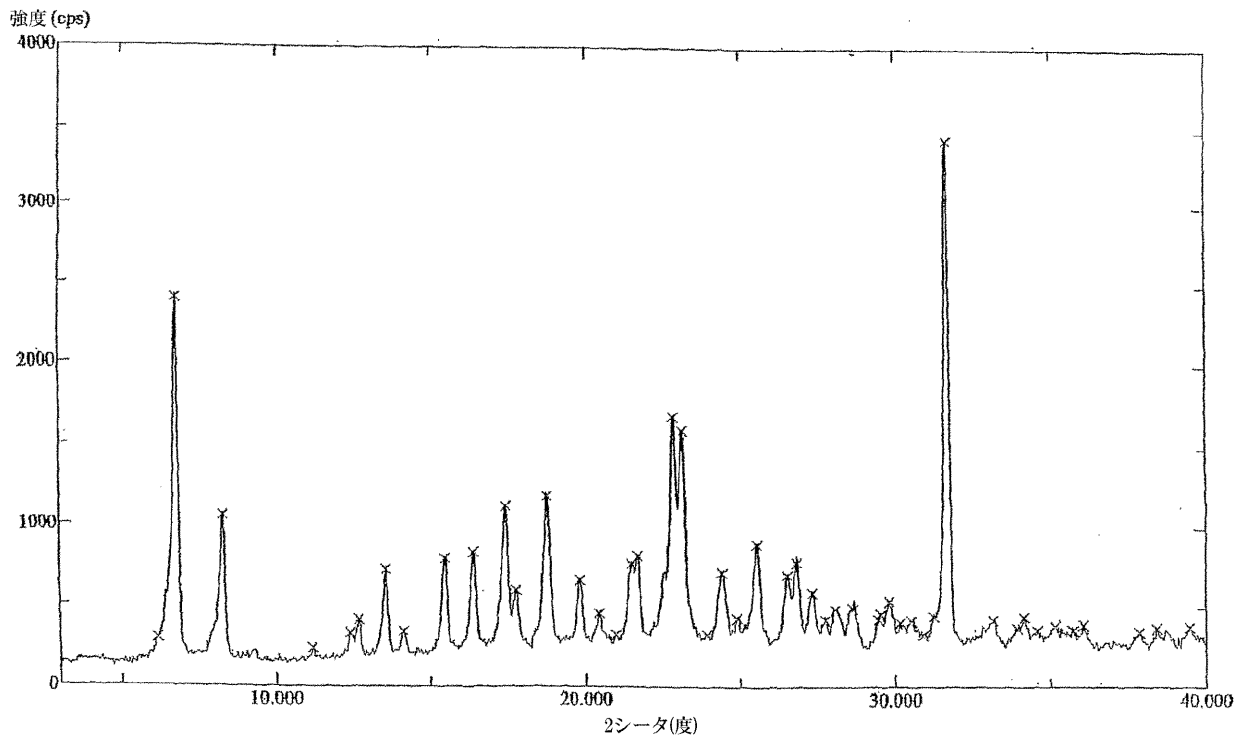
## 【請求項2】

前記XRPDパターンが、8.3、17.4、18.7及び22.9° $2 \pm 0.2^\circ 2$  に更なるピークを含むことを特徴とする、請求項1記載のテノヒルジソプロキシルの結晶、形態C。

## 【請求項3】

下記に示されるXRPDパターンを有することを特徴とする、請求項1又は2記載のテノヒルジソプロキシルの結晶、形態C

## 【表1】



。

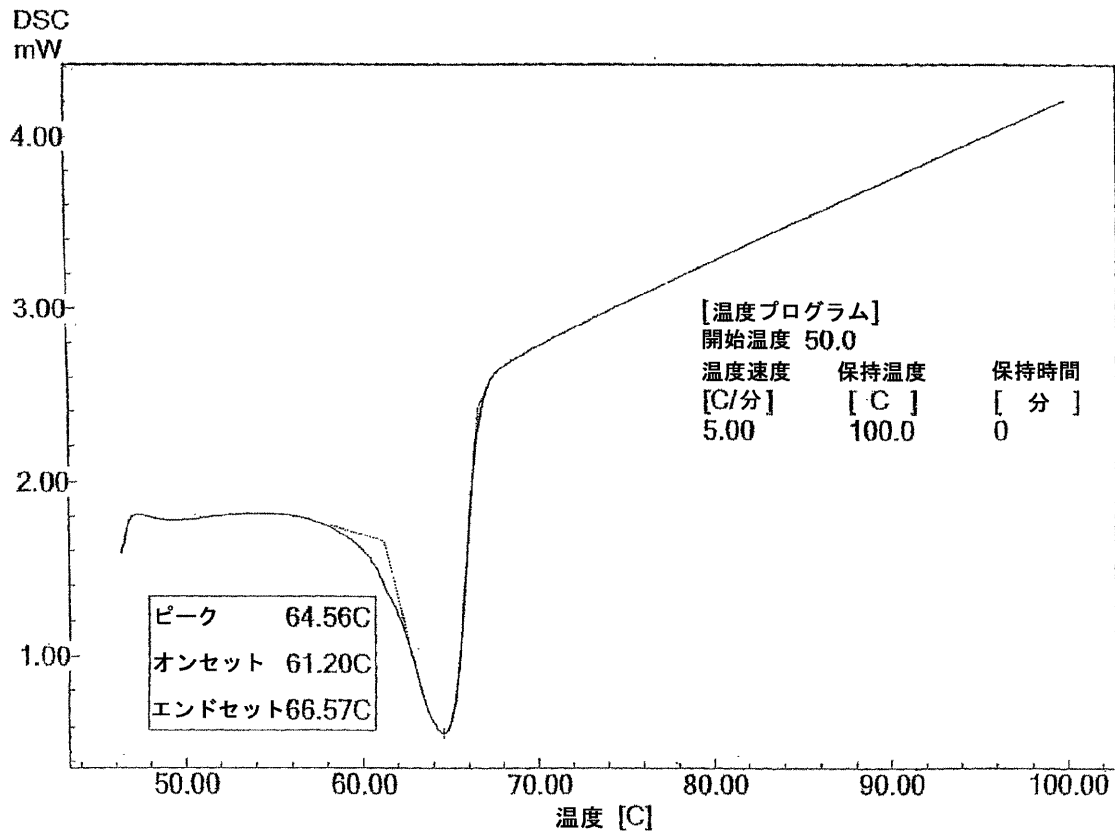
## 【請求項4】

61 ~ 66 の範囲の融点を有する、請求項1 ~ 3のいずれか一項記載のテノヒルジソプロキシルの結晶、形態C。

## 【請求項5】

下記に示されるDSCパターンを有することを特徴とする、請求項1 ~ 4のいずれか一項記載のテノヒルジソプロキシルの結晶、形態C

【表 2】



## 【請求項 6】

0.2%未満のテノヒビルモノイソプロキシルを含む、請求項1～5のいずれか一項記載のテノヒビルジソプロキシルの結晶、形態C。

## 【手続補正書】

【提出日】平成27年3月30日(2015.3.30)

## 【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

6.8、23.2、25.5及び31.7°2 ±0.2°2 にピークを含むXRPDパターンを有することを特徴とする、テノヒビルジソプロキシルの結晶、形態C。

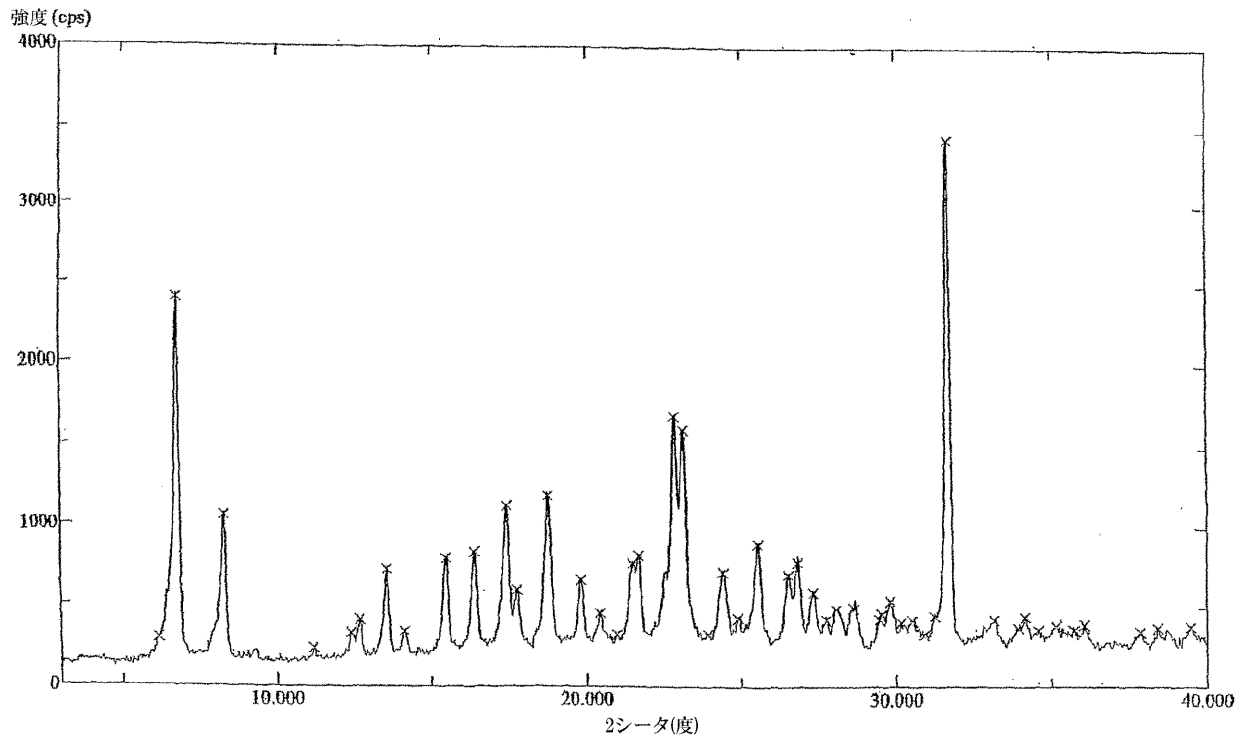
## 【請求項 2】

前記XRPDパターンが、8.3、17.4、18.7及び22.9°2 ±0.2°2 に更なるピークを含むことを特徴とする、請求項1記載のテノヒビルジソプロキシルの結晶、形態C。

## 【請求項 3】

下記に示されるXRPDパターンを有することを特徴とする、請求項1又は2記載のテノヒビルジソプロキシルの結晶、形態C

【表 1】



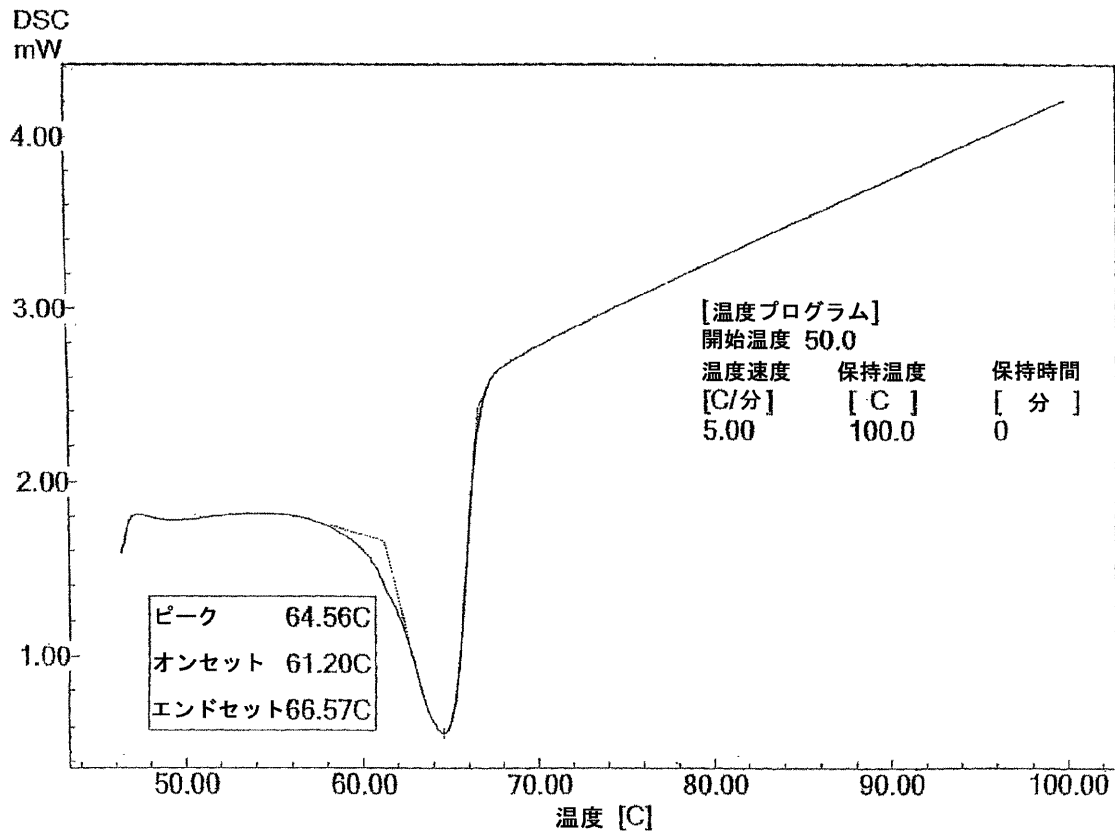
## 【請求項 4】

61 ~ 66 の範囲の融点を有する、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項記載のテノヒルジソプロキシルの結晶、形態C。

## 【請求項 5】

下記に示されるDSCパターンを有することを特徴とする、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項記載のテノヒルジソプロキシルの結晶、形態C

【表 2】



## 【請求項 6】

0.2%未満のテノヒビルモノイソプロキシルを含む、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項記載のテノヒビルジソプロキシルの結晶、形態C。

## 【請求項 7】

テノヒビルジソプロキシル及びテノヒビルモノイソプロキシルを含む粗製生成物の精製方法であって、

i) 該粗製生成物を水非混和性溶媒に溶解させること；

ii) 該粗製生成物の溶液をアルカリ又はアルカリ土類金属塩で飽和された水で洗浄すること；及び

iii) テノヒビルジソプロキシル及び溶媒の除去によって減量したテノヒビルモノイソプロキシルを含む精製生成物を単離すること；を含む、前記精製方法。

## 【請求項 8】

前記水非混和性溶媒が、二塩化メチレンである、請求項 7 記載の方法。

## 【請求項 9】

前記アルカリ金属塩が、塩化ナトリウムである、請求項 7 又は 8 記載の方法。

## 【請求項 10】

前記精製生成物が、テノヒビルジソプロキシルの塩に変換される、請求項 7 ~ 9 のいずれか一項記載の方法。

## 【請求項 11】

前記塩がフマル酸塩である、請求項 10 記載の方法。

## 【請求項 12】

前記方法が、最終生成物中に0.2%未満の量で存在するように、モノイソプロキシル不純物を除去する、請求項 7 ~ 11 のいずれか一項記載の方法。

## 【請求項 13】

前記テノヒルモノイソプロキシル及びジソプロキシルを含む粗製生成物が、テノヒルジソプロキシルの合成から得られた反応塊である、請求項 7 ~ 12 のいずれか一項記載の方法。

【請求項 14】

前記粗製生成物が、水非混和性溶媒中、塩基の存在下で、9-[2-(R)-(ホスホノメトキシ)プロピル]アデニン (PMPA) をクロロメチルイソプロピルカルボナートと縮合することによって製造される、請求項 13 記載の方法。

【請求項 15】

水非混和性溶媒中の粗製生成物の溶液が、単離した粗製生成物を溶媒に溶解させることによって製造される、請求項 14 記載の方法。

---

フロントページの続き

(72)発明者 ドハルマラジェ ラマチャンドラ ラオ

インド国 マハラシュトラ州 トハネ (ダブリュー) ムンバイ 400 601 ポクフラン  
ロード 2 ガルデン エンクラベ 4 / 4 0 3

Fターム(参考) 4C086 AA03 DA38 GA15 MA01 MA04 ZB33

4H050 AA01 AA03 AB29

【外国語明細書】

2015107976000001.pdf