

요약

유력한 역전사 효소 억제제인 에파비렌즈는 결정형으로 제조된다. 결정성 에파비렌즈는 결정형 1, 2, 3, 4 및 5로 표시되는 수 개의 물리적 형태로 존재하며, x-선 분말 회절 및 시차 주사 열량법으로 특성화된다. 상기 화합물을 포함하는 제약 조성물 및 그의 제조 방법은 인간 면역결핍 바이러스(HIV)의 치료에 유용하다.

대표도

도 1

색인어

역전사 효소, 단백질 분해 효소, 에파비렌즈, x-선 분말 회절, 시차 주사 열량법

명세서

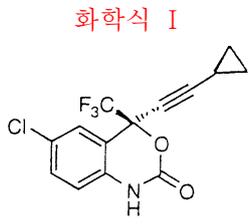
기술분야

유력한 역전사 효소(reverse transcriptase) 억제제인 에파비렌즈는 결정형으로 제조된다. 결정성 에파비렌즈는 결정형 1, 2, 3, 4 및 5로 표시되는 수 개의 물리적 형태로 존재하며, x-선 분말 회절 및 시차 주사 열량법으로 특성화된다. 상기 화합물을 포함하는 제약 조성물 및 그의 제조 방법은 인간 면역결핍 바이러스(Human Immunodeficiency Virus, HIV)의 치료에 유용하다.

배경기술

역전사는 레트로바이러스 복제의 통상적인 특징이다. 바이러스 복제는 바이러스의 RNA 게놈의 역전사에 의해 바이러스 서열의 DNA 카피를 생성하는, 바이러스에 의해 코딩되는 역전사 효소를 필요로한다. 따라서, 역전사 효소는 레트로바이러스 감염의 화학요법을 위한 임상 관련 목표인데, 그 이유는 바이러스에 의해 코딩되는 역전사 효소를 억제하면 바이러스 복제를 방해하기 때문이다.

에파비렌즈는 인간 면역계의 점진적 파괴와 그에 따른 AIDS의 발병을 초래하는 레트로바이러스인 인간 면역결핍 바이러스(HIV)의 치료에 있어 효과적이다. HIV 역전사 효소의 억제를 통한 효과적인 치료는 뉴클레오시드 기제 억제제, 예를 들어, 아지도티미딘 및 비-뉴클로오시드 기제 억제제를 사용하는 경우에 나타났다. 벤즈옥사진은, 예를 들어, 에파비렌즈는 HIV 역전사 효소의 유용한 비-뉴클레오시드 기제 억제제인 것으로 밝혀졌다. 에파비렌즈의 화학명은 화학식 (I)로 표시되는 (S)-6-클로로-4-시클로프로필에티닐-4-트리플루오로메틸-1,4-디히드로-2H-3,1-벤즈옥사진-2-온으로 공지되어 있다.



에파비렌즈는 매우 유력한 역전사 효소 억제제일뿐 아니라, HIV 역전사 효소의 내성에 대해서도 효과가 있다. 역전사 효소 억제제로서 (S)-6-클로로-4-시클로프로필에티닐-4-트리플루오로메틸-1,4-디히드로-2H-3,1-벤즈옥사진-2-온의 중요성 때문에, 제조, 정제 및 제제화에 있어 화학적이며 물리적인 장점을 보이는 결정형이 필요하다.

상기 질환의 치료 또는 예방은 상기 질환의 치료 또는 예방을 필요로하는 인간 또는 동물 환자에 치료 유효량의 에파비렌즈를 투여함으로써 달성된다. 에파비렌즈에 의한 치료는 단일 화합물로서, 제약 조성물 성분으로서, 또는 다른 항바이러스제, 면역조절제, 항생제 및 백신과 배합하여 사용함으로써 달성될 수 있다. 화합물은 고상 또는 액상 투여형으로 장내 또는 비경구적으로 투여할 수 있다.

에파비렌즈는 종래에 안정한 결정성 다형 형태로 존재하는 것으로 공지되어 있지 않았다. 따라서, 약물의 안정한 결정형 및 신용할만하며 재생산가능한 제조 방법이 필요하다.

<발명의 요약>

한 측면에 있어서, 본 발명은 결정형 에파비렌즈에 관한 것이다. 관련된 측면은 결정형 1, 2, 3, 4 및 5로 표시되는 에파비렌즈의 신규 결정형에 있다. 이들 결정형은 시차 주사 열량법(Differential Scanning Calorimetry, DSC) 및 x-선 분말 회절 분석법(X-ray Powder Differential Analysis)으로 특성화되며, 서로 구별된다.

본 발명의 또다른 측면은 결정형 에파비렌즈 및 그의 5 개의 결정형을 포함하는 제약 조성물과 관련되어 있다. 본 발명의 결정성 생성물은 통상의 고상 제약 투여형으로 제제화할 수 있거나, 또는 치료 유효량의 결정형 약물을 제약상 허용가능한 담체와 배합하여 액상 투여형을 제조하는데 사용할 수 있다. 결정성 생성물은 다른 항바이러스제, 면역조절제, 항생제 또는 백신과 배합될 수 있는 제약 조성물로 투여할 수 있다.

또다른 측면에 있어서, 본 발명은 역전사 효소가 유효 억제량의 활성 약물과 접촉하도록 하기에 충분한 양의 결정성 에파비렌즈를 투여하는 것을 포함하는, 역전사 효소를 억제하는 방법과 관련되어 있다.

특별 측면에 있어서, 본 발명은 본 발명의 에파비렌즈의 신규 결정형을 포함하는 치료 유효량의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 인간 면역결핍 바이러스와 같은 레트로 바이러스 감염 및 바이러스 복제와 관련된 질환을 치료하는 방법과 관련되어 있다.

본 발명의 목적은 HIV 감염 치료가 필요한 숙주에 결정형 1, 2, 3, 4 및 5 에파비렌즈와 HIV 역전사 효소 억제제 및 HIV 단백질 분해 효소(protease) 억제제로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 화합물과의 치료상 유효한 배합물을 투여하는 것을 포함하는, HIV 감염을 치료하는 신규 방법을 제공한다.

<도면의 간단한 설명>

본 발명은 하기한 바와 같은 첨부된 도면을 참고로 하여 예시하였다.

도 1은 (S)-6-클로로-4-시클로프로필에티닐-4-트리플루오로메틸-1,4-디히드로-2H-3,1-벤즈옥사진-2-온의 결정형 1의 분말 x-선 회절도를 보여주는 것이다.

도 2는 (S)-6-클로로-4-시클로프로필에티닐-4-트리플루오로메틸-1,4-디히드로-2H-3,1-벤즈옥사진-2-온의 결정형 2의 분말 x-선 회절도를 보여주는 것이다.

도 3은 (S)-6-클로로-4-시클로프로필에티닐-4-트리플루오로메틸-1,4-디히드로-2H-3,1-벤즈옥사진-2-온의 결정형 3의 분말 x-선 회절도를 보여주는 것이다.

도 4는 (S)-6-클로로-4-시클로프로필에티닐-4-트리플루오로메틸-1,4-디히드로-2H-3,1-벤즈옥사진-2-온의 결정형 4의 분말 x-선 회절도를 보여주는 것이다.

도 5는 (S)-6-클로로-4-시클로프로필에티닐-4-트리플루오로메틸-1,4-디히드로-2H-3,1-벤즈옥사진-2-온의 결정형 1의 시차 열량 측정법 열분석도를 보여주는 것이다.

도 6은 (S)-6-클로로-4-시클로프로필에티닐-4-트리플루오로메틸-1,4-디히드로-2H-3,1-벤즈옥사진-2-온의 결정형 2의 시차 열량 측정법 열분석도를 보여주는 것이다.

도 7은 (S)-6-클로로-4-시클로프로필에티닐-4-트리플루오로메틸-1,4-디히드로-2H-3,1-벤즈옥사진-2-온의 결정형 3의 시차 열량 측정법 열분석도를 보여주는 것이다.

도 8은 (S)-6-클로로-4-시클로프로필에티닐-4-트리플루오로메틸-1,4-디히드로-2H-3,1-벤즈옥사진-2-온의 결정형 4의 시차 열량 측정법 열분석도를 보여주는 것이다.

삭제

삭제

발명의 상세한 설명

제1 실시양태에 있어서, 본 발명은 결정성 에파비렌즈의 결정형 1을 제공한다.

바람직한 실시양태에 있어서, 결정성 에파비렌즈의 결정형 1은 실질적으로 순수한 형태이다.

또다른 바람직한 실시양태에 있어서, 결정성 에파비렌즈의 결정형 1는 6.0 ± 0.2 , 6.3 ± 0.2 , 10.3 ± 0.2 , 10.8 ± 0.2 , 14.1 ± 0.2 , 16.8 ± 0.2 , 20.0 ± 0.2 , 20.5 ± 0.2 , 21.1 ± 0.2 및 24.8 ± 0.2 로 이루어진 군으로부터 선택되는 4 개 이상의 2θ 값을 포함하는 x-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.

또다른 바람직한 실시양태에 있어서, 결정성 에파비렌즈의 결정형 1은 실질적으로 도 1에 나타난 것과 일치하는 x-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.

또다른 실시양태에 있어서, 결정성 에파비렌즈의 결정형 1은 약 138 °C 내지 약 140 °C에 피크가 있는 시차 주사 열량 측정법 열분석도를 특징으로 한다.

또다른 바람직한 실시양태에 있어서, 결정성 에파비렌즈의 결정형 1은 실질적으로 도 5에 나타난 것과 일치하는 시차 주사 열량 측정법 열분석도를 특징으로 한다.

더욱 바람직한 실시양태에 있어서, 결정형 1의 결정성 에파비렌즈는 6.0 ± 0.2 , 6.3 ± 0.2 , 10.3 ± 0.2 , 10.8 ± 0.2 , 14.1 ± 0.2 , 16.8 ± 0.2 , 20.0 ± 0.2 , 20.5 ± 0.2 , 21.1 ± 0.2 및 24.8 ± 0.2 로 이루어진 군으로부터 선택되는 4 개 이상의 2θ 값을 포함하는 x-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하며, 추가로 약 138 °C 내지 약 140 °C에 피크가 있는 시차 주사 열량 측정법 열분석도를 특징으로 한다.

더욱 바람직한 또다른 실시양태에 있어서, 결정성 에파비렌즈의 결정형 1은 실질적으로 도 1에 나타난 것과 일치하는 x-선 회절 패턴을 특징으로 하며, 추가로 약 138 °C 내지 약 140 °C에 피크가 있는 시차 주사 열량 측정법 열분석도를 특징으로 한다.

제2 실시양태에 있어서, 본 발명은 치료 유효량의 결정성 에파비렌즈의 결정형 1 및 제약상 허용가능한 담체를 포함하는 제약 조성물을 기재한다.

바람직한 실시양태에 있어서, 제약 조성물은 캡슐에 함유되거나 정제 투여형으로 압착되며, 치료 유효량은 결정성 에파비렌즈의 결정형 1 약 1 mg 내지 약 1000 mg이다.

더욱 바람직한 실시양태에 있어서, 제약 조성물은 캡슐에 함유되거나 정제 투여형으로 압착되며, 치료 유효량은 결정성 에파비렌즈의 결정형 1 약 50 mg 내지 약 200 mg이다.

더욱 바람직한 또다른 실시양태에 있어서, 캡슐에 함유되거나 정제 투여형으로 압착된 제약 조성물은 투여형의 총 건조 중량에 대하여 방해제를 약 10 중량% 넘게 함유한다.

또다른 바람직한 실시양태에 있어서, 제약 조성물은 액상형이다.

더욱 바람직한 실시양태에 있어서, 액상형은 결정성 에파비렌즈의 결정형 1 약 0.1 내지 약 15 중량%, 및 중쇄 지방산의 폴리올 에스테르 약 50 내지 약 99 중량%를 포함하는 액상 부형제를 포함한다.

더욱 더 바람직한 실시양태에 있어서, 조성물은 연질 젤라틴 캡슐에 함유되며, 중쇄 지방산의 폴리올 에스테르는 C_8 내지 C_{10} 지방산 트리글리세리드를 주성분으로 한다.

더욱 바람직한 또다른 실시양태에 있어서, 결정성 에파비렌즈의 결정형 1 약 0.1 내지 약 15 중량%, 및 중쇄 지방산의 폴리올 에스테르 약 50 내지 약 99 중량%를 포함하는 액상 부형제를 포함하는 액상형은 감미제를 약 0.1 내지 약 50 중량% 범위로 함유한다.

더욱 바람직한 또다른 바람직한 실시양태에 있어서, 액상형 제약 조성물은 결정성 에파비렌즈의 결정형 1 약 0.1 내지 약 10 중량%, 및 식물성유 약 50 내지 약 99 중량%를 포함하는 액상 부형제를 포함한다.

더욱 더 바람직한 실시양태에 있어서, 제약 조성물은 연질 젤라틴 캡슐에 함유되며, 식물성유는 대두유 또는 땅콩유이다.

더욱 바람직한 또다른 실시양태에 있어서, 결정성 에파비렌즈의 결정형 1 약 0.1 내지 약 10 중량%, 및 식물성유 약 50 내지 약 99 중량%를 포함하는 액상 부형제를 포함하는 액상형 제약 조성물은 감미제를 약 1.0 내지 약 50 중량% 범위로 함유한다.

제3 실시양태에 있어서, 캡슐 또는 압착된 정제 제약 투여형은

- (a) 치료 유효량의 결정성 에파비렌즈의 결정형 1,
- (b) 계면활성제,
- (c) 붕해제,
- (d) 결합제, 및
- (e) 윤활제를 포함한다.

바람직한 실시양태에 있어서, 치료 유효량은 결정성 에파비렌즈의 결정형 1 약 50 mg 내지 약 200 mg이며, 계면활성제는 라우릴 황산나트륨이며, 붕해제는 나트륨 전분 글리콜레이트이고, 결합제는 락토스이며, 윤활제는 스테아르산 마그네슘이다.

제4 실시양태에 있어서, 본 발명은 HIV 역전사 효소가 유효 억제량의 활성 약물과 접촉하도록 하기에 충분한 양으로 결정성 에파비렌즈의 결정형 1을 제공하는 것을 포함하는, 바이러스에 의해 코딩되는 역전사 효소에 의한 바이러스 복제를 억제하는 방법을 제공한다.

바람직한 실시양태에 있어서, 생체내 HIV 역전사 효소를 억제하기 위해 인간 또는 동물 환자에 화합물을 제공한다.

제5 실시양태에 있어서, 본 발명은 인간 면역결핍 바이러스 감염의 치료가 필요한 숙주에 치료 유효량의 결정성 에파비렌즈의 결정형 1을 투여하는 것을 포함하는, 인간 면역결핍 바이러스 감염의 치료 방법을 기재한다.

바람직한 실시양태에 있어서, 결정성 에파비렌즈의 결정형 1은 용량 당 약 1 내지 약 1000 mg의 투여량으로 투여한다.

더욱 바람직한 실시양태에 있어서, 결정성 에파비렌즈의 결정형 1은 용량 당 약 50 내지 약 200 mg의 투여량으로 투여한다.

제6 실시양태에 있어서, 결정성 에파비렌즈의 결정형 1은 탄화수소 용매로부터 에파비렌즈를 재결정하여 제조한다.

제7 실시양태에 있어서, 결정성 에파비렌즈의 결정형 1은

- 1) 적합한 용매로부터 에파비렌즈를 재결정하는 단계,
- 2) 결정을 단리하는 단계, 및
- 3) 결정을 적절한 온도에서 건조시켜 실질적으로 순수한 형태의 결정성 에파비렌즈의 결정형 1을 얻는 단계

를 포함하는 방법으로 제조한다.

더욱 바람직한 실시양태에 있어서, 적합한 용매는 헵탄 또는 테트라히드로푸란 및 헵탄의 혼합물이며, 결정은 여과하여 분리하며, 적절한 온도는 약 70 °C 내지 약 95 °C이고, 실질적으로 순수하다는 것은 순도가 90%를 넘는 것이다.

제8 실시양태에 있어서, 결정성 에파비렌즈의 결정형 1은 결정형 2, 3, 4 또는 5 에파비렌즈 또는 이들의 혼합물을 가열하여 제조한다.

제9 실시양태에 있어서, 결정성 에파비렌즈의 결정형 1은 결정형 2 에파비렌즈, 결정형 3 에파비렌즈 또는 이들의 혼합물의 슬러리를 탄화수소 용매에서 교반하여 제조한다.

제10 실시양태에 있어서, 본 발명은 결정성 에파비렌즈의 결정형 2를 기재한다.

바람직한 실시양태에 있어서, 결정성 에파비렌즈의 결정형 2는 실질적으로 순수한 형태이다.

또다른 바람직한 실시양태에 있어서, 결정성 에파비렌즈의 결정형 2는 6.8 ± 0.2 , 9.2 ± 0.2 , 12.3 ± 0.2 , 16.2 ± 0.2 , 21.4 ± 0.2 , 22.7 ± 0.2 , 24.1 ± 0.2 및 28.0 ± 0.2 로 이루어진 군으로부터 선택되는 4 개 이상의 2 θ 값을 포함하는 x-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.

또다른 바람직한 실시양태에 있어서, 결정성 에파비렌즈의 결정형 2는 실질적으로 도 2에 나타난 것과 일치하는 x-선 회절 패턴을 특징으로 한다.

또다른 바람직한 실시양태에 있어서, 결정성 에파비렌즈의 결정형 2는 약 116 °C 내지 약 119 °C에 피크가 있는 시차 주사 열량 측정법 열분석도를 특징으로 한다.

또다른 바람직한 실시양태에 있어서, 결정성 에파비렌즈의 결정형 2는 실질적으로 도 6에 나타난 것과 일치하는 시차 주사 열량 측정법 열분석도를 특징으로 한다.

더욱 바람직한 실시양태에 있어서, 결정성 에파비렌즈의 결정형 2는 6.8 ± 0.2 , 9.2 ± 0.2 , 12.3 ± 0.2 , 16.2 ± 0.2 , 21.4 ± 0.2 , 22.7 ± 0.2 , 24.1 ± 0.2 및 28.0 ± 0.2 로 이루어진 군으로부터 선택되는 4 개 이상의 2 θ 값을 포함하는 x-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하며, 추가로 약 116 °C 내지 약 119 °C에 피크가 있는 시차 주사 열량 측정법 열분석도를 특징으로 한다.

더욱 바람직한 또다른 실시양태에 있어서, 결정성 에파비렌즈의 결정형 2는 실질적으로 도 2에 나타난 것과 일치하는 시차 주사 열량 측정법 열분석도를 특징으로 하며, 추가로 약 116 °C 내지 약 119 °C에 피크가 있는 시차 주사 열량 측정법 열분석도를 특징으로 한다.

제11 실시양태에 있어서, 본 발명은 치료 유효량의 결정형 2의 결정성 에파비렌즈 및 제약상 허용가능한 담체를 포함하는 제약 조성물을 기재한다.

바람직한 실시양태에 있어서, 제약 조성물은 캡슐에 함유되거나 정제 투여형으로 압착되며, 치료 유효량은 결정성 에파비렌즈의 결정형 2 약 1 mg 내지 약 1000 mg이다.

또다른 바람직한 실시양태에 있어서, 제약 조성물은 액상형이며, 치료 유효량은 결정성 에파비렌즈의 결정형 2 약 0.1 내지 약 15%이다.

제12 실시양태에 있어서, 본 발명은 HIV 역전사 효소가 유효 억제량의 활성 약물과 접촉하도록 하기에 충분한 양으로 결정성 에파비렌즈의 결정형 2를 제공하는 것을 포함하는, 바이러스에 의해 코딩되는 역전사 효소에 의한 바이러스 복제를 억제하는 방법을 기재한다.

제13 실시양태에 있어서, 본 발명은 인간 면역결핍 바이러스와 같은 바이러스의 질환 및 다른 질환의 치료 또는 예방이 필요한 숙주에 치료 유효량의 결정성 에파비렌즈의 결정형 2를 투여하는 것을 포함하는, 상기 질환의 치료 방법을 기재한다.

바람직한 실시양태에 있어서, 결정성 에파비렌즈의 결정형 2는 용량 당 약 1 내지 약 1000 mg의 투여량으로 투여한다.

제14 실시양태에 있어서, 결정성 에파비렌즈의 결정형 2는 에파비렌즈의 포화 알칸 용액으로부터의 신속 재결정 방법으로 제조한다.

바람직한 실시양태에 있어서, 신속 재결정은

- 1) 적합한 온도에서 에파비렌즈를 적합한 용매에 용해하여 포화 용액을 얻는 단계,
- 2) 포화 용액을 여과하는 단계, 및
- 3) 포화 용액을 신속히 냉각하여 결정성 에파비렌즈의 결정형 2를 생성하는 단계를 포함한다.

더욱 바람직한 실시양태에 있어서, 적합한 용매는 헵탄이며, 적합한 온도는 약 70 °C 내지 80 °C이고, 포화 용액을 신속히 냉각하는 것은 포화 용액을 냉표면과 접촉시키는 것을 포함한다.

제15 실시양태에 있어서, 본 발명은 실질적으로 순수한 형태의 결정성 에파비렌즈의 결정형 3을 기재한다.

또다른 바람직한 실시양태에 있어서, 결정성 에파비렌즈의 결정형 3은 7.1 ± 0.2 , 7.3 ± 0.2 , 11.0 ± 0.2 , 13.8 ± 0.2 , 20.9 ± 0.2 , 23.3 ± 0.2 , 27.9 ± 0.2 및 33.5 ± 0.2 로 이루어진 군으로부터 선택되는 4 개 이상의 2 θ 값을 포함하는 x-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.

또다른 바람직한 실시양태에 있어서, 결정성 에파비렌즈의 결정형 3은 실질적으로 도 3에 나타난 것과 일치하는 x-선 회절 분말 패턴을 특징으로 한다.

또다른 실시양태에 있어서, 결정성 에파비렌즈의 결정형 3은 약 108 °C 내지 약 110 °C에 피크가 있는 시차 주사 열량 측정법 열분석도를 특징으로 한다.

또다른 바람직한 실시양태에 있어서, 결정성 에파비렌즈의 결정형 3은 실질적으로 도 7에 나타난 것과 일치하는 시차 주사 열량 측정법 열분석도를 특징으로 한다.

더욱 바람직한 실시양태에 있어서, 결정성 에파비렌즈의 결정형 3은 7.1 ± 0.2 , 7.3 ± 0.2 , 11.0 ± 0.2 , 13.8 ± 0.2 , 20.9 ± 0.2 , 23.3 ± 0.2 , 27.9 ± 0.2 및 33.5 ± 0.2 로 이루어진 군으로부터 선택되는 4 개 이상의 2 θ 값을 포함하는 x-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하며, 추가로 피크가 약 108 °C 내지 약 110 °C에 있는 시차 주사 열량 측정법 열분석도를 특징으로 한다.

더욱 바람직한 또다른 실시양태에 있어서, 결정성 에파비렌즈의 결정형 3은 실질적으로 도 3에 나타난 것과 일치하는 시차 주사 열량 측정법 열분석도를 특징으로 하며, 추가로 약 108 °C 내지 약 110 °C에 피크가 있는 시차 주사 열량 측정법 열분석도를 특징으로 한다.

제16 실시양태에 있어서, 본 발명은 치료 유효량의 결정형 3의 결정성 에파비렌즈 및 제약상 허용가능한 담체를 포함하는 제약 조성물을 기재한다.

바람직한 실시양태에 있어서, 제약 조성물은 캡슐에 함유되거나, 또는 정제 투여형으로 압착되며, 치료 유효량은 결정성 에파비렌즈의 결정형 3 약 1 mg 내지 약 1000 mg이다.

또다른 바람직한 실시양태에 있어서, 제약 조성물은 액상형이며, 치료 유효량은 결정성 에파비렌즈의 결정형 3 약 0.1% 내지 약 15%이다.

제17 실시양태에 있어서, 본 발명은 HIV 역전사 효소가 유효 억제량의 활성 약물과 접촉하도록 하기에 충분한 양으로 결정성 에파비렌즈의 결정형 3을 제공하는 것을 포함하는, 바이러스에 의해 코딩되는 역전사 효소에 의한 바이러스 복제를 억제하는 방법을 기재한다.

제18 실시양태에 있어서, 본 발명은 인간 면역결핍 바이러스 감염의 치료 또는 예방이 필요한 숙주에 치료 유효량의 결정성 에파비렌즈의 결정형 3을 투여하는 것을 포함하는, 인간 면역결핍 바이러스 감염의 치료 방법을 기재한다.

바람직한 실시양태에 있어서, 결정성 에파비렌즈의 결정형 3은 용량 당 약 1 내지 약 1000 mg의 투여량으로 투여한다.

제19 실시양태에 있어서, 결정성 에파비렌즈의 결정형 3은 결정형 1 에파비렌즈, 결정형 2 에파비렌즈 또는 이들의 혼합물의 슬러리를 탄화수소 용매에서 교반하고, 결정을 단리하는 방법으로 제조한다.

바람직한 실시양태에 있어서, 탄화수소는 헵탄이며, 결정은 여과하여 단리한다.

제20 실시양태에 있어서, 본 발명은 결정성 에파비렌즈의 결정형 4를 기재한다.

바람직한 실시양태에 있어서, 결정성 에파비렌즈의 결정형 4는 실질적으로 순수한 형태이다.

또다른 바람직한 실시양태에 있어서, 결정성 에파비렌즈의 결정형 4는 3.6 ± 0.2 , 6.3 ± 0.2 , 9.7 ± 0.2 , 11.0 ± 0.2 , 12.7 ± 0.2 , 13.2 ± 0.2 , 16.1 ± 0.2 , 19.2 ± 0.2 , 19.5 ± 0.2 , 20.6 ± 0.2 및 24.3 ± 0.2 로 이루어진 군으로부터 선택되는 4 개 이상의 2 θ 값을 포함하는 x-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.

또다른 바람직한 실시양태에 있어서, 결정성 에파비렌즈의 결정형 4는 실질적으로 도 4에 나타난 것과 일치하는 x-선 회절 분말 패턴을 특징으로 한다.

또다른 실시양태에 있어서, 결정성 에파비렌즈의 결정형 4는 약 95 °C 내지 약 100 °C에 피크가 있는 시차 주사 열량 측정법 열분석도를 특징으로 한다.

또다른 바람직한 실시양태에 있어서, 결정성 에파비렌즈의 결정형 4는 실질적으로 도 8에 나타난 것과 일치하는 시차 주사 열량 측정법 열분석도를 특징으로 한다.

더욱 바람직한 실시양태에 있어서, 결정성 에파비렌즈의 결정형 4는 3.6 ± 0.2 , 6.3 ± 0.2 , 9.7 ± 0.2 , 11.0 ± 0.2 , 12.7 ± 0.2 , 13.2 ± 0.2 , 16.1 ± 0.2 , 19.2 ± 0.2 , 19.5 ± 0.2 , 20.6 ± 0.2 및 24.3 ± 0.2 로 이루어진 군으로부터 선택되는 4 개 이상의 2 θ 값을 포함하는 x-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하며, 약 95 °C 내지 약 100 °C에 피크가 있는 시차 주사 열량 측정법 열분석도를 특징으로 한다.

더욱 바람직한 또다른 실시양태에 있어서, 결정성 에파비렌즈의 결정형 4는 실질적으로 도 4에 나타난 것과 일치하는 시차 주사 열량 측정법 열분석도를 특징으로 하며, 약 95 °C 내지 약 100 °C에 피크가 있는 시차 주사 열량 측정법 열분석도를 특징으로 한다.

제21 실시양태에 있어서, 본 발명은 치료 유효량의 결정성 에파비렌즈의 결정형 4 및 제약상 허용가능한 담체를 포함하는 제약 조성물을 기재한다.

바람직한 실시양태에 있어서, 제약 조성물은 캡슐에 함유되거나, 또는 정제 투여형으로 압착되며, 치료 유효량은 결정성 에파비렌즈의 결정형 4 약 1 mg 내지 약 1000 mg이다.

또다른 바람직한 실시양태에 있어서, 제약 조성물은 액상형이며, 치료 유효량은 결정성 에파비렌즈의 결정형 4 약 0.1% 내지 약 15%이다.

제22 실시양태에 있어서, 본 발명은 HIV 역전사 효소가 유효 억제량의 활성 약물과 접촉하도록 하기에 충분한 양으로 결정성 에파비렌즈의 결정형 4를 제공하는 것을 포함하는, 바이러스에 의해 코딩되는 역전사 효소에 의한 바이러스 복제를 억제하는 방법을 기재한다.

제23 실시양태에 있어서, 본 발명은 인간 면역결핍 바이러스 감염의 치료 또는 예방이 필요한 숙주에 치료 유효량의 결정성 에파비렌즈의 결정형 4를 투여하는 것을 포함하는, 인간 면역결핍 바이러스 감염의 치료 방법을 기재한다.

바람직한 실시양태에 있어서, 결정성 에파비렌즈의 결정형 4는 용량 당 약 1 내지 약 1000 mg의 투여량으로 투여한다.

제24 실시양태에 있어서, 결정성 에파비렌즈의 결정형 4는 혼합 용매계로부터 재결정하여 제조한다.

제25 실시양태에 있어서, 결정성 에파비렌즈의 결정형 4는

- 1) 적합한 용매를 에파비렌즈의 용액에 가하여 최종 용액을 생성하는 단계,
- 2) 최종 용액을 용매 조성물로 증류시켜 에파비렌즈를 결정형 4로 결정화하는 단계, 및
- 3) 결정을 단리하는 단계

를 포함하는 방법으로 제조한다.

바람직한 실시양태에 있어서, 적합한 용매는 헵탄이며, 용액은 테트라히드로푸란 및 에파비렌즈를 포함하며, 용매 조성물은 헵탄중 약 1 내지 약 10%의 테트라히드로푸란이며, 단리는 여과를 포함한다.

제26 실시양태에 있어서, 본 발명은 결정성 에파비렌즈의 결정형 5를 기재한다.

또다른 바람직한 실시양태에 있어서, 결정성 에파비렌즈의 결정형 5는 10.2 ± 0.2 , 11.4 ± 0.2 , 11.6 ± 0.2 , 12.6 ± 0.2 , 19.1 ± 0.2 , 20.6 ± 0.2 , 21.3 ± 0.2 , 22.8 ± 0.2 , 24.8 ± 0.2 , 27.4 ± 0.2 , 28.2 ± 0.2 및 31.6 ± 0.2 로 이루어진 군으로부터 선택되는 4 개 이상의 2θ 값을 포함하는 x-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.

삭제

또다른 실시양태에 있어서, 결정성 에파비렌즈의 결정형 5는 피크가 약 108°C 내지 약 110°C 에 있는 시차 주사 열량 측정법 열분석도를 특징으로 한다.

삭제

더욱 바람직한 실시양태에 있어서, 결정성 에파비렌즈의 결정형 5는 10.2 ± 0.2 , 11.4 ± 0.2 , 11.6 ± 0.2 , 12.6 ± 0.2 , 19.1 ± 0.2 , 20.6 ± 0.2 , 21.3 ± 0.2 , 22.8 ± 0.2 , 24.8 ± 0.2 , 27.4 ± 0.2 , 28.2 ± 0.2 및 31.6 ± 0.2 로 이루어진 군으로부터 선택되는 4 개 이상의 2θ 값을 포함하는 x-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하며, 약 108°C 내지 약 110°C 에 피크가 있는 시차 주사 열량 측정법 열분석도를 특징으로 한다.

삭제

제27 실시양태에 있어서, 본 발명은 치료 유효량의 결정성 에파비렌즈의 결정형 5 및 제약상 허용가능한 담체를 포함하는 제약 조성물을 제공한다.

바람직한 실시양태에 있어서, 제약 조성물은 캡슐에 함유되거나, 또는 정제 투여형으로 압착되며, 치료 유효량은 결정성 에파비렌즈의 결정형 5 약 1 mg 내지 약 1000 mg이다.

또다른 바람직한 실시양태에 있어서, 제약 조성물은 액상형이며, 치료 유효량은 결정성 에파비렌즈의 결정형 5 약 0.1% 내지 약 15%이다.

제28 실시양태에 있어서, 본 발명은 HIV 역전사 효소가 유효 억제량의 활성 약물과 접촉하도록 하기에 충분한 양으로 결정성 에파비렌즈의 결정형 5를 제공하는 것을 포함하는, 바이러스에 의해 코딩되는 역전사 효소에 의한 바이러스 복제를 억제하는 방법을 기재한다.

제29 실시양태에 있어서, 본 발명은 인간 면역결핍 바이러스 감염의 치료 또는 예방이 필요한 숙주에 치료 유효량의 결정성 에파비렌즈의 결정형 5를 투여하는 것을 포함하는, 인간 면역결핍 바이러스 감염의 치료 방법을 기재한다.

바람직한 실시양태에 있어서, 결정성 에파비렌즈의 결정형 5는 용량 당 약 1 내지 약 1000 mg의 투여량으로 투여한다.

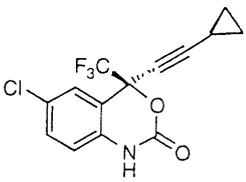
제30 실시양태에 있어서, 결정성 에파비렌즈의 결정형 5는 혼합 용매계로부터 재결정하여 제조한다.

제31 실시양태에 있어서, 본 발명은 HIV 감염의 치료가 필요한 숙주에 치료 유효량의 (a) 결정성 에파비렌즈의 결정형 1, 2, 3, 4 또는 5, 및 (b) HIV 역전사 효소 억제제 및 HIV 단백질 분해 효소 억제제로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 화합물을 배합하여 투여하는 것을 포함하는 HIV 감염 치료 방법을 기재한다.

제32 실시양태에 있어서, 본 발명은 치료 유효량의 결정형 1, 2, 3, 4, 5 또는 이들의 혼합물 및 제약상 허용가능한 담체를 포함하는 제약 조성물을 기재한다.

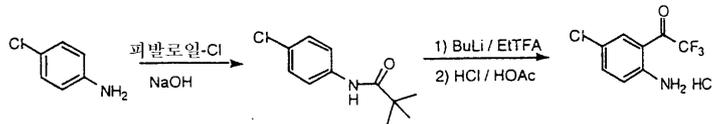
에파비렌즈는 하기 화학식 (I)로 표시되는 관용명 (S)-6-클로로-4-시클로프로필에티닐-4-트리플루오로메틸-1,4-디히드로-2H-3,1-벤즈옥사진-2-온으로 공지되어 있다.

<화학식 I>



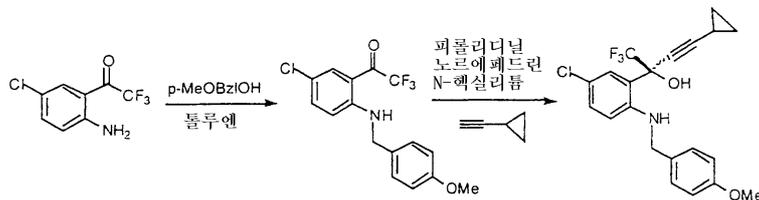
(S)-6-클로로-4-시클로프로필에티닐-4-트리플루오로메틸-1,4-디히드로-2H-3,1-벤즈옥사진-2-온의 합성은 상업적으로 구입할 수 있는 4-클로로아닐린을 사용하여 달성할 수 있다. 히드록시드 존재하에 피발로일 클로라이드와 반응시켜 상응하는 아마이드를 얻은 후, 알킬 리튬 및 에틸 트리플루오로아세테이트로 처리한 후 광물산으로 산성화하여 트리플루오로케톤의 염을 얻는다(반응식 1).

반응식 1



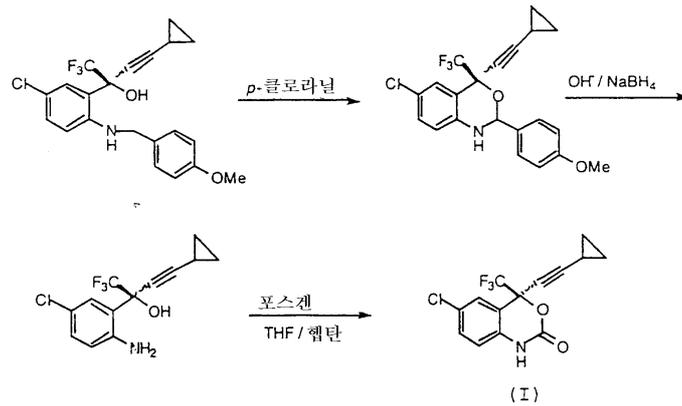
이어서, 산 존재하에 유기 염기를 벤질 알콜과 반응시켜 벤질아민을 얻고, 키랄 유도제 존재하에 시클로프로필에티닐 리튬으로 알킬화하여 키랄 알콜을 얻는다(반응식 2).

반응식 2



카비놀은 벤질 이민으로 산화시켜 분자내 고리화를 진행시킨다. 벤질기를 제거하고, 유리 아민을 고리화하여 화학식 (I)로 표시되는 활성 약물을 얻는다(반응식 3).

반응식 3



에파비렌즈의 합성 방법은 일반적으로 허여된 미국 특허 출원 제 60/032,980호에 더 개시되어 있다.

결정형 1, 2, 3, 4 및 5로 표시되는 다섯 개의 결정형이 확인되었다. 각 결정형은 x-선 분말 회절(XRD) 및 시차 주사 열량 측정법(DSC)으로 서로 구별할 수 있다. 각 결정형은 하기 조건하에서 실질적으로 순수한 형태로 단리할 수 있다. 추가로, 결정형은 본 명세서에 교시된 방법에 의해 상호전환될 수 있다.

결정형 1은 열역학적으로 가장 안정한 형태이다. 융점은 약 138 °C 내지 약 140 °C로서 4 개의 결정형중 가장 높다. 증가된 안정성 때문에, 약물 제제에 흔히 사용된다. 다른 모든 결정형은 약 60 °C 내지 약 110 °C에서 건조시키는 동안 결정형 1로 전환시킬 수 있다. 전환 및 건조는 감압하에서 약 70 °C 내지 약 110 °C의 건조기 오븐에서 수행하는 것이 바람직하다. 더욱 바람직한 온도는 약 75 °C 내지 약 85 °C이다. 결정형 5는 감압하에서 95 °C까지 가열하여 결정형 1로 전환시킨다. 결정형 2 및 3은 또한 약 65 °C 내지 약 75 °C에서 탄화수소 슬러리를 사용하여 결정형 1로 전환시킬 수 있다. 헵탄은 이 전환을 위해 가장 바람직한 탄화수소이다. 그러나, 결정형 4는 이런 조건하에서 결정형 1로 전환시킬 수 없는데, 그 이유는 약 70 °C에서 가용화되기 때문이다. 결정형 1은 포화 용액이 약 60 °C 내지 약 75 °C에서 시딩되고, 결정형 1이 결정화되기 까지 이 온도에서 유지될 때 헵탄으로부터 직접 결정화할 수 있다.

결정형 2는 신속 결정화로 얻을 수 있다. 신속 결정화는 약 70 °C 내지 약 80 °C에서 에파비렌즈의 포화 헵탄 용액을 여과하여 달성할 수 있으며, 결정화는 용액이 냉각기 표면과 접촉하게 될 때 일어나는 것이 바람직하다. 결정형 2의 융점은 시차 주사 열량 측정법으로 관찰하는 경우 약 116 °C 내지 약 119 °C이며, 따라서 이는 상당히 안정하다. 침상은 전반적으로 다른 결정형에 비해 더 크다. 결정형 2는 에파비렌즈를 형성하는 과정에서 흔히 볼 수 있는 여러 불순물이 없다. 따라서, 결정형 2는 2차 수확물의 정제와 관련된 에파비렌즈의 상업적 제조 및 약물이 가공되지 않은 배치의 회수를 위한 중요한 기구이다. 추가로, 크기가 큰 결정일수록 여과 및 건조 시간 단축 및 슬러리 용액의 유동성의 개선과 같은 수많은 공정상의 이점을 부여한다. 결정형 2는 건조기에서 약 95 °C 내지 약 100 °C까지 약 15 시간 동안 가열하여 결정형 1로 전환시킬 수 있다. 이와 달리, 결정형 1은 약 70 °C까지 가열된 헵탄중에서 결정형 2를 슬러리화하고, 이 온도에서 약 2 시간 동안 유지시켜 결정형 2로부터 제조할 수 있다. 이 슬러리의 바람직한 농도는 결정형 2 에파비렌즈 그램 당 용매 약 12 mL이다. 결정형 2는 또한 실온에서 약 8 시간 내지 약 24 시간 동안 헵탄중에 슬러리화하여 결정형 3으로 전환시킬 수 있다. 결정형 2는 에파비렌즈 그램 당 용매 약 10 mL의 농도가 얻어지도록 헵탄에서 결정형 2를 슬러리화하고, 헵탄/THF 용액 약 100 mL중 THF 약 4 내지 6 mL의 농도에 이르도록 THF를 가하여 결정형 4로 전환시킬 수 있다.

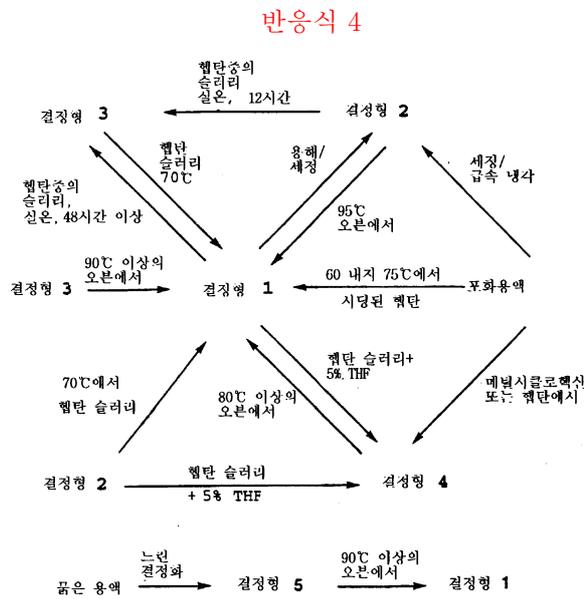
결정형 3은 약 25 °C에서 결정형 1 또는 결정형 2의 탄화수소 슬러리를 교반시켜 얻을 수 있다. 헵탄은 가장 바람직한 탄화수소이다. 일반적으로, 결정형 2는 결정형 3으로 결정형 1 보다 더 빠리 전환된다. 이러한 전환에는 약 8 시간 내지 약 24 시간이 소요된다. 결정형 1에서 결정형 3으로의 전환에는 최소 약 48 시간이 소요된다. 결정형 3의 융점은 시차 주사 열량 측정법으로 관찰하는 경우 약 108 °C 내지 약 110 °C이며, 실온에서 에파비렌즈의 슬러리 용액에서 가장 안정한 형태이다. 결정형 3은 약 85 °C 내지 약 90 °C에서 약 12 시간 내지 약 24 시간 동안 건조시켜 결정형 1로 전환시킬 수 있다. 결정형 3에서 결정형 1로의 전환은 또한 결정형 3 에파비렌즈의 그램 당 용매 약 10 mL 내지 약 14 mL의 농도의 헵탄 슬러리를 가열하고, 슬러리를 이 온도에서 약 2 시간 동안 유지시켜 달성할 수 있다.

결정형 4의 융점은 시차 주사 열량 측정법으로 관찰하는 경우 약 95 °C 내지 약 100 °C이다. 결정형 4는 가장 적합한 형태이며, 건조시키면 결정 물질의 취급과 관련된 공정상의 이점을 낳는다. 추가로, 결정형 4는 바람직한 결정상을 이루며, 따라서 제제화에 특히 적합하다. 결정은 테트라히드로푸란(THF)등의 시클릭 에테르가 가해져 탄화수소(v/v) 용매 조성물에

대해 약 4 내지 약 6% THF가 되는 경우 결정형 1 또는 결정형 2의 탄화수소 슬러리로부터 얻을 수 있다. 헵탄은 가장 바람직한 탄화수소이다. 헵탄 용액중 약 5% THF로부터 직접 결정화될 수 있다. THF/헵탄 혼합물에서 에파비렌즈의 용해도가 일반적으로 높기 때문에, 수율을 최대화하기 위해 특정 공정 프로토콜을 수행하는 것이 바람직하다. 결정형 4가 일단 결정화되면, THF 농도는 약 1% 미만으로 저하시키는 것이 바람직하며, 이는 헵탄으로 용매를 대체함으로써 달성된다. 결정형 4는 또한 메틸시클로hexan중 포화 용액으로부터 결정화하여 얻는다. 직쇄 헵탄으로부터의 재결정화는 일반적으로 결정형 4, 1, 2 또는 그들의 혼합물을 형성한다. 결정형 4는 에파비렌즈가 탄화수소/THF 혼합물로부터 결정화되는 경우 가장 흔히 생성되는 형태이기 때문에, 시판 약물 제조시에 습윤 케익으로 단리되는 형태이다. 결정형 4는 결정을 약 80 °C 내지 약 100 °C에서 약 12 시간 내지 약 24 시간 동안, 바람직하기로는 진공 건조기에서 건조시켜 결정형 1로 전환시킬 수 있다. 결정형 1로부터 결정형 4로 대량 규모로 제조하기 위해, 결정형 4의 습윤 케익을 가열하여 용매 대부분을 방출시키는 처리를 하는 것이 바람직하며, 그 후 전환을 완수하기 위해 온도를 약 80 °C 내지 약 100 °C로 상승시킬 수 있다.

결정형 5의 용점은 시차 주사 열량 측정법으로 관찰하는 경우 약 108 °C 내지 약 110 °C이다. 결정형 5는 40 °C 이하에서 열역학적으로 가장 안정한 결정형인 것으로 확인되었다. 결정형 5는 결정성이 높으며, 불순물을 제거하면 가공사의 이점을 낳는 바람직한 추가의 특성을 가진다. 결정은 THF/헵탄의 묽은 용액으로부터 재결정하여 얻을 수 있다. 결정은 결정형 1 또는 결정형 4가 사전 단리된 용액으로부터 얻을 수 있다.

본 발명의 결정형의 가능한 상호전환은 반응식 4를 참고로 하여 더 이해할 수 있다.



정의

하기 약어가 본 명세서에 사용된다: "THF"는 테트라히드로푸란을 의미하기 위한 것이고, 본 명세서에 사용된 "GC"는 기체 크로마토그래피를 의미하기 위한 것이고, "DMSO"는 디메틸설폭시드를 의미하기 위한 것이고, "TMEDA"는 N,N,N',N'-테트라메틸에틸렌디아민을 의미하기 위한 것이다.

본 명세서에 사용된 용어 "탄화수소"는 알칸 용매를 가리킨다. 그러한 예는 펜탄, hexan, 헵탄, 옥탄, 노난, 데칸 등과 같은 용매를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 본 발명에서 바람직한 혼합 용매계는 테트라히드로푸란 및 탄화수소를 포함하는 혼합 용매계이다.

본 명세서에 사용된 용어 "슬러리"는 에파비렌즈(Efavirenz) 및 용매의 불균일 용액을 제공하는 에파비렌즈의 포화 용액 및 추가량의 에파비렌즈를 의미하기 위한 것이다.

본 발명은 실질적으로 순수한 형태의 결정형 1의 에파비렌즈, 결정형 2의 에파비렌즈, 결정형 3의 에파비렌즈, 결정형 4의 에파비렌즈 및 결정형 5의 에파비렌즈를 기재하고 있다. 본 명세서에 사용된 용어 "실질적으로 순수한"은 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 및 100%를 포함하여 순도가 90%보다 큰 화합물을 의미한다.

에파비렌즈가 용해되는 경우, 결정성 구조를 상실하고, 따라서, 에파비렌즈 용액로서 언급된다. 그러나, 본 발명의 모든 형태가 약물이 용해되거나 현탁된 액상 제제의 제조에 사용될 수 있다. 이외에, 결정성 에파비렌즈가 고상 제제에 혼입될 수 있다.

치료 유효량의 결정성 에파비렌즈가 제약상 허용되는 담체와 배합되어 본 발명의 제약 조성물을 생성한다. "치료 유효량"은 단독 또는 추가 치료제와 함께 투여되는 경우, 질환 또는 상태, 또는 질환 또는 상태의 진전을 방지하거나 억제하거나 호전시키는데 효과적인 양을 의미한다. 본 명세서에 사용되는 화합물의 배합은 바람직하게는 상승효과적 배합이다. 예를 들어, 문헌(Chou and Talalay, Adv. Enzyme Regul. 22:27-55(1984))에 기재된 바와 같은 상승효과는, 배합하여 투여되는 경우의 화합물의 효과(이 경우, HIV 복제의 억제)가 단일 물질로서 단독 투여되는 경우의 화합물 효과의 합보다 큰 경우 발생한다. 일반적으로, 상승효과는 화합물의 최적 이하의 농도에서 가장 명확히 입증된다. 상승효과는 개별 성분과 비교하여 배합물의 낮은 세포독성, 증가된 항바이러스성 효과 또는 몇몇 다른 이로인 효과의 견지에서 파악할 수 있다.

본 발명의 화합물은 HIV 역전사 효소의 억제, 인체 면역결핍 바이러스(HIV)에 의한 감염의 치료 및 후천성 면역결핍 증후군(AIDS)과 같은 후속 병리 상태의 치료에 유용하다. AIDS의 치료 또는 HIV에 의한 감염 치료는 폭넓은 범위의 HIV 감염 상태인 증상 및 무증상 AIDS, ARC(AIDS 관련 증후군), 및 수혈, 체액 교환, 물린 상처, 바늘에 찔리는 사고 또는 수술중 혈액 노출에 의한 HIV에 의한 실제 또는 잠재적 노출을 치료 및 방지하는 것을 포함하는 것으로 정의되나 이에 제한되지는 않는다.

상기 목적을 위해, 본 발명의 화합물은 투여 형태가 모두 제약업계의 숙련자에게 공지되어 있는 통상적인 비독성의 제약상 허용되는 보조제 및 부형제를 함유하는 투여 단위 제제로 경구, 비경구(피하 주사, 정맥내, 근육내, 흉골내 주사 또는 주입 기술을 포함함), 흡입 분무에 의해 또는 직장으로 투여될 수 있다.

본 명세서에 기재된 에파비렌즈의 결정 형태는 제약 조성물로 제제화될 수 있고, 본 명세서에 참고로 포함되는 미국 특허 제5,519,021호에 기재된 바와 같이 치료 및 예방 방법에 사용될 수 있다. 이러한 방법은 기타 HIV 역전사 효소 억제제, HIV 단백질 분해 효소 억제제, 항바이러스제, 면역조절제, 항감염성 항생제 또는 백신과 같은 AID 치료에 유용한 1종 이상의 물질과의 배합물에 본 발명의 형태를 사용하는 것을 포함한다.

본 명세서에 사용되는 "HIV 역전사 효소 억제제"는 HIV 역전사 효소(RT)의 뉴클레오시드 및 비-뉴클레오시드 억제제를 가리키기 위한 것이다. 뉴클레오시드 RT 억제제의 예는 AZT, ddC, ddI, d4T 및 3TC를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 비-뉴클레오시드 RT 억제제의 예는 텔라비르딘(Pharmacia and Upjohn U90152S), 네비라핀(Boehringer Ingelheim 제조), Ro 18,893(Roche 제조), 트로비르딘(Lilly 제조), MKC-442(Triangle), HBV 097(Hoechst), ACT (Korean Research Institute), UC-781(Rega Institute), UC-782(Rega Institute), RD4-2025(Tosoh Co., Ltd.) 및 MEN 10979(Menarini Farmaceutici)를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

본 명세서에 사용되는 "HIV 단백질 분해 효소 억제제"는 HIV 단백질 분해 효소를 억제하는 화합물을 가리키기 위한 것이다. 그러한 예는 사쿠나비르(Roche, Ro31-8959), 리토나비르(Abbott, ABT-538), 인디나비르(Merck, MK-639), 암프레나비르(Vertex/Glaxo Wellcome), 넬피나비르(Agouron, AG-1343), 팔리나비르(Boehringer Ingelheim 제조), BMS-232623(Bristol-Myers Squibb), GS3333(Gilead Sciences), KNI-413(Japan Energy), KNI-272(Japan Energy), LG-71350(LG Chemical), CGP-61755(Ciba-Geigy), PD 173606(Parke Davis), PD 177298(Parke Davis), PD 178390(Parke Davis), PD 178392(Parke Davis), U-140690(Pharmacia and Upjohn) 및 ABT-378를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 추가 예는 WO93/07128, WO94/19329, WO94/22840 및 PCT 출원 번호 US96/03426에 개시된 환식 단백질 분해 효소 억제제를 포함한다.

본 발명의 에파비렌즈의 결정 형태는 정제, 캡슐(각각은 지효성 또는 특효성 제제를 포함함), 환약, 분말, 과립, 엘릭서, 팅크(tincture), 현탁액, 시럽 및 에멀전과 같은 경구 투여 형태로 투여될 수 있다.

투여에 적합한 고상 투여형(제약 조성물)은 일반적으로 투여 단위당 약 1 내지 약 1000 mg의 결정성 에파비렌즈를 함유할 수 있다.

정제 또는 캡슐과 같은 고체 형태의 경구 투여의 경우, 결정성 에파비렌즈는 락토스, 전분, 수크로스, 글루코스, 메틸셀룰로스, 스테아르산마그네슘, 인산이칼슘, 황산칼슘, 만니톨, 소르비톨 등과 같은 비독성의 제약상 허용되는 불활성 담체와 배합될 수 있다.

바람직하게는, 활성 성분이외에 고상 투여형은 본 명세서에서 "부형제"로서 언급하는 많은 추가 성분을 함유한다. 이러한 부형제는 특히 희석제, 결합제, 윤활제, 활택제 및 봉해제를 포함한다. 착색제가 또한 혼입될 수 있다. 본 명세서에 사용된 "희석제"는 제제에 벌크를 부여하여 정제를 압축하기 위한 실제적 크기를 갖게하는 물질이다. 희석제의 예는 락토스 및 셀룰로스이다. 본 명세서에 사용된 "결합제"는 분말 형태의 물질에 응집성을 부여함으로써 정제가 압축후 밀착된 상태로 남아 있게 하고 분말의 자유 유동성을 개선시키는데 사용되는 물질이다. 통상적인 결합제의 예는 락토스, 전분 및 다양한 당류이다. 본 명세서에 사용된 "윤활제"는 정제가 압축 장치에 접촉되는 것을 방지하고 압축 또는 캡슐화전에 과립의 유동을 개선시키는 것을 포함하는 여러 기능을 갖는다. 윤활제는 대부분의 경우 소수성 물질이다. 윤활제의 과다한 사용은 약물의 봉해를 감소시키고(거나) 용해를 지연시키는 제제를 초래할 수 있다. 본 명세서에 사용된 "활택제"는 과립 물질의 흐름 특성을 개선시키는 물질이다. 활택제의 예는 탈크 및 콜로이드성 이산화규소를 포함한다. 본 명세서에 사용된 "봉해제"는 투여후 고상 투여형의 파괴 또는 봉해를 용이하게 하기 위해 제제에 가해지는 물질 또는 이들의 혼합물이다. 봉해제로서 작용하는 물질은 전분, 점토, 셀룰로스, 알긴, 검 및 가교된 중합체를 포함한다. "초-봉해제"로서 언급되는 봉해제의 한 종류는 일반적으로 고상 투여형에서 투여 단위의 총중량에 대해 통상 1 내지 10 중량%의 낮은 수준에서 사용된다. 크로스카르멜로스, 크로스포비돈 및 나트륨 전분 글리콜레이트는 가교된 셀룰로스, 가교된 중합체 및 가교된 전분의 예를 각각 나타낸다. 나트륨 전분 글리콜레이트는 이를 함유하는 과립을 효과적으로 봉해시키면서 30초 미만내에 7 내지 12배로 팽윤한다.

본 발명에 바람직하게는 사용되는 봉해제는 개질 전분, 크로스카르말로스 나트륨, 카르복시메틸셀룰로스 칼슘 및 크로스포비돈을 포함하는 군으로부터 선택된다. 본 발명에서 더욱 바람직한 봉해제는 나트륨 전분 글리콜레이트와 같은 개질 전분이다.

바람직한 담체는 본 명세서에 사용된 고체 제약 투여 형태를 갖는 캡슐 또는 압축된 정제를 포함한다. 바람직한 캡슐 또는 압축된 정제 형태는 일반적으로 치료 유효량의 에파비렌즈 및 캡슐 내용물의 총 중량 또는 정제의 총 중량을 기준으로 약 10 중량%보다 큰 1종 이상의 봉해제를 포함한다.

바람직한 캡슐 제제는 캡슐당 약 5 내지 약 1000 mg의 에파비렌즈를 함유할 수 있다. 바람직한 압축된 정제 제제는 정제당 약 5 내지 약 800 mg의 에파비렌즈를 함유한다. 더욱 바람직한 제제는 캡슐 또는 압축된 정제당 약 50 내지 약 200 mg의 에파비렌즈를 함유한다. 바람직하게는, 캡슐 또는 압축된 정제 제약 투여 형태는 치료 유효량의 결정형 1, 2, 3 또는 4의 에파비렌즈; 계면활성제; 봉해제; 결합제; 윤활제 및 임의로는 추가적인 제약상 허용되는 부형제, 예를 들어, 희석제, 활택제 등을 포함하고, 봉해제는 개질된 전분, 크로스카르말로스 나트륨, 카르복시메틸셀룰로스 칼슘 및 크로스포비돈으로부터 선택된다.

일반적으로, 경구 투여용 액체 제약 조성물은 약 0.1 내지 약 15 중량%의 HIV 역전사 효소 억제제를 갖는다. 더욱 바람직하게는, 약물 성분은 조성물중에 약 1 내지 약 10 중량%로 존재할 수 있다.

액체 형태로 경구 투여하는 경우, 결정성 에파비렌즈는 에탄올, 글리세롤, 물 등과 같은 임의의 경구, 비독성 제약상 허용되는 불활성 담체와 배합될 수 있다. 바람직한 액체 조성물에서, 액체 부형제는 본질적으로 중쇄 지방산의 폴리올 에스테르로 이루어져 있다. 용어 "중쇄 지방산의 폴리올 에스테르"는 탄소수 6 내지 12의 사슬 길이를 갖는 중쇄 지방산과 반응된 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 또는 폴리에틸렌 글리콜과 같은 다른 개방 사슬 폴리올의 에스테르 또는 혼합된 에스테르를 포함하기 위한 것이다. 조성물에 특히 바람직한 것은 코코넛 오일의 분별로부터 상업적으로 시판되는 C₈-C₁₀ 지방산의 트리글리세라이드 또는 디글리세라이드이다. 상업적으로 시판되는 이러한 제품은 약 68%의 C₈ 지방산(카프릴산) 트리글리세라이드 및 약 28%의 C₁₀ 지방산(카프르산) 트리글리세라이드와 미량의 C₆ 및 C₁₄ 지방산 트리글리세라이드의 통상적인 조성을 갖는 상표명 "미글리올(Miglyol)" 및 "캡텍스(Captex) 300" 하에 시판되는 제품이다.

존재하는 경우 중쇄 지방산 에스테르 성분은 본 발명의 조성물을 제조하는데 있어 활성제용 용매 부형제로서 작용하며, 조성물중에 약 50 내지 약 99 중량%, 바람직하게는 70 내지 99 중량%로 존재한다.

바람직하게는, 폴리올 에스테르를 함유하는 액체 조성물은 중쇄 지방산 에스테르의 오일 맛을 감소시키는데 유용한 감미제를 함유할 수 있어서 조성물을 더욱 맛있게 제조하는데 있어 상당히 기여한다.

감미제는 수크로스, 만니톨, 소르비톨, 크실리톨, 락토스 등과 같은 당류, 시클라메이트, 사카린, 아스파르탐 등과 같은 당 치환물로부터 선택될 수 있다. 당 치환물이 감미제로서 선택되는 경우, 본 발명의 조성물에 사용되는 양은 당을 사용하는 경우보다 실질적으로 적을 수 있다. 이를 고려하면, 감미제는 조성물중에 0.1 내지 50 중량%, 바람직하게는 0.5 내지 30 중량%로 사용될 수 있다.

더욱 바람직한 감미제는 당류이고, 특히, 수크로스이다. 사용되는 분말 형태의 수크로스의 입자 크기는 최종 조성물의 물 질적 외관 및 최종 미각 판정에 상당한 영향을 주는 것으로 밝혀졌다. 사용되는 수크로스 성분의 바람직한 입자 크기는 200 내지 325 미만의 메쉬 US 표준 스크린이다.

또다른 바람직한 액체 제약 조성물에서, 에파비렌즈는 올리브유, 땅콩유, 대두유, 옥수수유, 잇꽃유, 해바라기유, 카놀라유 또는 호두유로 이루어진 군으로부터 선택되는 식물성 오일인 액체 부형제와 배합된다. 이러한 식물성 오일은 당업계의 숙련자에 공지된 많은 공급원으로부터 상업적으로 입수가 가능하다.

식물성 오일 성분은 본 발명의 조성물을 제조하는데 있어 활성제용 용매 부형제로서 작용하고, 조성물중에 50 내지 99 중량%, 바람직하게는 70 내지 99 중량%로 존재한다.

바람직하게는, 식물성 오일을 함유하는 제약 조성물은 또한 식물성 오일의 오일 맛을 감소시키는데 유용한 감미제를 함유함으로써 조성물을 더욱 맛있게 제조하는데 있어 상당히 기여한다.

액체 조성물은 또한 제약 조성물을 제조하는데 통상 사용되는 다른 성분을 함유할 수 있다. 그러한 성분의 한 예는 레시틴이다. 본 발명의 조성물중에 유효제를 0.05 내지 1 중량%, 바람직하게는 0.1 내지 0.5 중량%로 사용함으로써 가능하게는 활성 약물의 흡수를 개선시킬 수 있다. 사용될 수 있는 성분의 다른 예는 벤조산 또는 파라벤과 같은 향미생물 방부제; 콜로이드성 이산화규소와 같은 현탁제; 산화방지제; 국소적 경구 마취제; 향미제; 및 착색제이다.

그러한 임의적인 성분의 선택 및 본 발명 조성물에 있어서의 사용 수준은 당업계 숙련자의 능력내에 있고, 하기 제시되는 실시예로부터 훨씬 더 고려될 수 있다.

결정성 에파비렌즈는 또한 목표 약물 담체로서 가용성 중합체와 결합될 수 있다. 그러한 중합체는 폴리비닐피롤리딘 피란 공중합체, 폴리히드록시프로필메타크릴아미드-페놀, 폴리히드록시에틸-아스파르트아미드페놀 또는 팔미톨릴 잔기로 치환된 폴리에틸렌 옥시드-폴리리신을 포함할 수 있다. 또한, 결정성 에파비렌즈는 약물의 방출을 조절하는데 유용한 일종의 생분해성 중합체, 예를 들어, 폴리락트산, 폴리글리콜산, 폴리락트산과 폴리글리콜산의 공중합체, 폴리엡실론 카프로락톤, 폴리히드록시부티르산, 폴리오르토에스테르, 폴리아세탈, 폴리디히드로피란, 폴리시아노아크릴레이트, 및 하이드로겔의 가교되거나 양친매성인 블록 공중합체와 결합될 수 있다.

결정성 에파비렌즈의 젤라틴 캡슐은 에파비렌즈 및 본 명세서에 기재된 액체 또는 고체 조성물을 함유할 수 있다. 젤라틴 캡슐은 또한 락토스, 전분, 셀룰로스 유도체, 스테아르산마그네슘, 스테아르산 등과 같은 분말 형태의 담체를 함유할 수 있다. 유사한 희석제를 사용하여 압축된 정제를 제조할 수 있다. 정제 및 캡슐을 지효성 제품으로서 제조하여 일정 시간동안 약물을 연속적으로 방출할 수 있다. 정제는 당으로 코팅되거나 필름 코팅되어 임의의 불쾌한 맛을 가리우고 대기로부터 정제를 보호할 수 있거나 위장로에서 선택적인 봉해를 위해 장용 코팅될 수 있다.

일반적으로, 물, 적합한 오일, 염수, 수성 텍스트로스(글루코스) 및 관련 당 용액 및 글리콜, 예를 들어, 프로필렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜이 비경구 용액에 적합한 담체이다. 비경구 용액은 결정성 에파비렌즈를 담체중에 용해시키고, 필요한 경우, 완충 물질을 첨가함으로써 제조된다. 단독 또는 배합한 중아황산나트륨, 아황산나트륨 또는 아스코르브산과 같은 산화방지제는 적합한 안정화제이다. 시트르산 및 그의 염 및 나트륨 EDTA가 또한 사용될 수 있다. 비경구 용액은 또한 벤즈알코늄 클로라이드, 메틸- 또는 프로필-파라벤 및 클로로부탄올과 같은 방부제를 함유할 수 있다.

적합한 제약 담체는 이 분야에서 표준 서적인 문헌(Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co.)에 기재되어 있다. 본 발명의 화합물을 투여하기 위한 유용한 투여 형태는 하기와 같이 설명될 수 있다:

캡슐

많은 수의 단위 캡슐을 표준 2조각 경질 젤라틴 캡슐에 100 mg의 분말 형태의 활성 성분, 150 mg의 락토스, 50 mg의 셀룰로스 및 6 mg의 스테아르산마그네슘으로 충전함으로써 각각 제조할 수 있다.

연질 젤라틴 캡슐

대두유, 목화씨 오일 또는 올리브유와 같은 소화가능한 오일중 활성 성분의 혼합물을 제조할 수 있고, 양변위 펌프에 의해 젤라틴중에 주입되어 100 mg의 활성 성분을 함유하는 연질 젤라틴 캡슐을 형성할 수 있다. 그 후, 캡슐을 세척하고 건조시킨다.

정제

많은 수의 정제를 투여 단위가 100 mg의 활성 성분, 0.2 mg의 콜로이드성 이산화규소, 5 mg의 스테아르산 마그네슘, 275 mg의 미세 결정성 셀룰로스, 11 mg의 전분 및 98.8 mg의 락토스이도록 통상의 과정으로 제조할 수 있었다. 적절한 코팅을 도포하여 미각성을 증가시키거나 흡수를 지연시킬 수 있다.

현탁액

경구 투여용 수성 현탁액을 각 5 mL가 25 mg의 미분된 활성 성분, 200 mg의 나트륨 카르복시메틸 셀룰로스, 5 mg의 나트륨 벤조에이트, 1.0 g의 소르비톨 용액, U.S.P. 및 0.025 mg의 바닐린을 함유하도록 제조할 수 있다.

주사액

주사 투여에 적합한 비경구 조성물을 10 부피%의 프로필렌 글리콜 및 물중에 1.5 중량%의 활성 성분을 교반함으로써 제조할 수 있다. 용액을 통상 사용되는 기술로 멸균한다.

비강 분무액

각 1 mL이 10 mg의 활성 성분, 1.8 mg의 메틸파라벤, 0.2 mg의 프로필파라벤 및 10 mg의 메틸셀룰로스를 함유하도록 수용액을 제조한다. 용액을 1 mL의 병에 분배한다.

폐 흡입기

폴리소르베이트 80중의 활성 성분의 균일한 혼합물을 활성 성분의 최종 농도가 용기당 10 mg이고, 용기중의 폴리소르베이트 80의 최종 농도가 1 중량%이도록 제조한다. 혼합물을 각 캔에 분배하고, 밸브를 캔상에 크립핑하고, 필요량의 디클로로테트라플루오로에탄을 가압하에 가한다.

성분 a) 및 b)의 배합

본 발명의 결정형 1, 2, 3, 4, 5의 치료제 성분 a)는 상기 개시된 바와 같이 독립적으로 임의의 투여 형태일 수 있고, 또한 상기 기재된 바와 같이 다양한 배합물로 투여될 수 있다. 하기 설명에서, 성분 b)는 앞서 기재된 바와 같은 1종 이상의 물질을 나타내는 것으로 이해된다. 따라서, 성분 a) 및 b)를 함께 또는 독립적으로 처리하는 경우, 성분 b)의 각각의 물질은 또한 함께 또는 독립적으로 처리할 수 있다.

본 발명의 성분 a) 및 b)는 배합물 제품으로서 단일 투여 단위로 함께 제조할 수 있다(즉, 한개의 캡슐, 정제, 분말 또는 액체 등에 함께 배합할 수 있음). 성분 a) 및 b)를 단일 투여 단위로 함께 제조하지 않는 경우, 성분 a)는 성분 b)와 동시에 또는 임의의 순서로, 예를 들어, 본 발명의 성분 a)를 먼저 투여한 후, 성분 b)를 투여하거나 역순으로 투여할 수 있다. 성분 b)가 1종 이상의 물질, 예를 들어, 1종의 RT 억제제 및 1종의 단백질 분해 효소 억제제를 함유하는 경우, 이러한 물질은 함께 또는 임의의 순서로 투여할 수 있다. 동시에 투여하지 않는 경우, 바람직하게는 성분 a) 및 b)의 투여는 약 1시간 미만 간격으로 수행한다. 바람직하게는, 성분 a) 및 b)의 투여 경로는 경구이다. 본 명세서에 사용되는 용어 경구제, 경구 억제제, 경구 화합물 등은 경구로 투여할 수 있는 화합물을 가리킨다. 성분 a) 및 성분 b)를 동일한 경로(예를 들어, 둘다 경구) 또는 투여 형태로 투여하는 것이 바람직하지만, 필요하다면 상이한 경로(예를 들어, 배합물의 한 성분을 경구로 투여할 수 있고, 다른 성분을 정맥내로 투여할 수 있음) 또는 투여 형태로 각각 투여할 수도 있다.

당업계의 의약 제조업자에 의해 이해되는 바와 같이, 본 발명의 배합법의 투여량은 상기 기재된 바와 같이 특정 물질의 약역학적 특성 및 그의 방식 및 투여 경로, 환자의 연령, 건강 및 체중, 증상의 성질 및 정도, 병행 치료의 종류, 치료 횟수 및 원하는 효과와 같은 다양한 인자에 따라 달라질 수 있다.

본 발명의 성분 a) 및 b)의 적합한 투여량은 본 발명의 기재된 것을 기초로 하여 당업계의 숙련자에 의해 쉽게 결정할 수 있다. 일반적인 지침에 의해, 통상 일일 투여량은 약 100 mg 내지 약 1.5 g의 각 성분일 수 있다. 성분 b)가 1종 이상의 화합물을 나타내는 경우, 통상 일일 투여량은 성분 b)의 각 물질 약 100 mg 내지 약 1.5 g일 수 있다. 일반적인 지침에 의해, 성분 a) 및 성분 b)의 화합물을 배합하여 투여하는 경우, 각 성분의 투여량은 배합의 상승 효과의 관점에서 HIV 감염 치료에 대한 단일 물질로서 단독 투여되는 경우의 성분의 통상적인 투여량과 비교하여 약 70 내지 80% 만큼 감소될 수 있다.

본 발명의 배합물 제품은, 활성 성분이 단일 투여 단위로 배합되지만 활성 성분간의 물리적 접촉이 최소화되도록 제조될 수 있다. 예를 들어, 제품을 경구 투여하는 경우, 접촉을 최소화하기 위해 1종의 활성 성분을 장용 코팅할 수 있다. 활성 성분 중 1종을 장용 코팅함으로써, 배합된 활성 성분들 사이의 접촉을 최소화할 뿐만 아니라 이러한 성분들중 하나가 위내에서 방출되지 않고, 오히려 장내에서 방출하도록 위장관에서 이러한 성분들중 하나의 방출을 조절하는 것이 가능하다. 경구 투여가 바람직한 본 발명의 또다른 실시 양태에는 활성 성분중 하나를 위장관 전체에 걸쳐 지효성이며 배합된 활성 성분들간의 물리적 접촉을 최소화하는 작용을 하는 지효성 물질로 코팅한 배합물 제품이 제공된다. 또한, 지효성 성분을 이러한 성분의 방출이 장내에서만 일어나도록 추가로 장용 코팅할 수 있다. 또다른 접근 방식은 활성 성분들을 더욱 분리하기 위해 하나의 성분을 지효성 및(또는) 장용 방출 중합체로 코팅하고, 다른 성분을 또한 저점도 등급의 히드록시프로필 메틸셀룰로스 또는 당업계에 공지된 다른 적절한 물질과 같은 중합체로 코팅하는 것이다. 중합체 코팅은 다른 성분과의 상호 작용에 대한 추가 장벽을 형성하는 작용을 한다. 성분 a)와 b)사이에 접촉이 코팅 또는 몇몇 다른 물질을 통해 방지되는 제제의 경우, 성분 b)의 각각의 물질사이에 접촉이 방지될 수 있다.

한 활성 성분이 장용 코팅된 본 발명의 배합 생성물의 투여 형태는 장용 코팅된 성분 및 기타 활성 성분이 함께 혼합된 후 압착되거나, 장용 코팅된 성분이 정제 층으로 압착된 후 다른 활성 성분이 부가의 층으로 압착된 정제 형태일 수 있다. 임의로, 두 층을 추가로 분리하기 위해 하나 이상의 위약(偽藥) 층이 활성 성분 층 사이에 존재할 수 있다. 또한, 본 발명의 투여 형태는 한 활성 성분이 정제로 압착된 캡슐의 형태이거나, 또는 이후에 장용 코팅되는 다수의 미세 정제, 입자, 과립 또는 비-페릴제(non-peril)의 형태일 수 있다. 이어서, 장용 코팅된 미세 정제, 입자, 과립 또는 비-페릴제는 캡슐에 넣어지거나 기타 활성 성분의 과립과 함께 캡슐로 압착된다.

단일 투여 형태로 투여되든지 또는 분리된 형태로 동시에 투여되든지, 본 발명의 배합 생성물 성분들 사이에 접촉을 최소화하는 이런 방법 및 기타 방법은 본 발명의 개시 내용을 기초로 당업계 숙련자들에게 쉽게 명백해질 것이다.

1개 이상의 멸균 용기 내에 성분 (a)의 화합물 및 1종 이상의 성분 (b) 화합물을 함유하는 치료 유효량의 제약 조성물을 포함하는, HIV 감염의 치료에 유용한 제약 키트도 본 발명의 범위 내에 포함된다. 용기의 멸균은 당업계 숙련자들에게 잘 알려진 종래의 멸균 방법을 이용하여 수행할 수 있다. 성분 (a) 및 성분 (b)는 동일한 멸균 용기 또는 분리된 멸균 용기에 존재할 수 있다. 재료의 멸균 용기는 분리된 용기, 또는 필요한 경우 1개 이상의 다중부 (multi-part) 용기를 포함할 수 있다. 성분 (a)와 성분 (b)는 분리되거나, 상기 기재된 바와 같이 단일 투여 형태 또는 단위로 물리적으로 혼합될 수 있다. 이러한 키트는 필요한 경우 1종 이상의 다양한 종래의 제약 키트 성분 (예를 들면, 제약상 허용되는 1종 이상의 담체, 성분 혼합을 위한 부가의 바이알 등)을 추가로 포함할 수 있으며, 이는 당업계 숙련자들에게 쉽게 명백해질 것이다. 투여되는 성분의 양을 기재하고 투여 및(또는) 성분의 혼합에 대해 안내하는 지침서도, 삽입물 또는 라벨로서 키트에 포함될 수 있다.

명백하게, 상기 교시사항의 범위 내에서 본 발명의 다양한 변화 및 변형이 가능하다. 따라서, 본 발명은 본 명세서에 구체적으로 기재된 것보다는 첨부된 특허청구범위 내에서 수행되는 것으로 이해해야 한다.

분석 방법

X-선 분말 회절

에파비렌즈의 X-선 분말 회절 데이터는 필립스 모델 (Philips Model) 3720 자동화 분말 회절기를 이용하여 얻었다. 샘플은 모델 피더블유 (Model PW) 1775 다중-위치 샘플 교환기에서 배치 모드로 가동되었다. 회절기에는 가변 슬릿 (θ-보상 슬릿), 섬광 계수기 및 흑연 단색화 장치가 장착되어 있었다. 방사선은 CuKα(40 kV, 30 mA)를 사용하였다. 상온에서, 2θ가 2 내지 60 도이고, 단계 크기가 0.02 도이며, 단계별 계수 시간이 0.5 초인 상태에서 데이터를 수집하였다. 샘플은 유리 표본 용기 상에서 용매가 없는 분말 재료의 박층으로서 제조되었다.

시차 주사 열량 측정법

에파비렌즈의 열 특성을 티에이 인스트루먼트 디에스씨 (TA Instruments DSC) 910을 이용하여 시차 주사 열량 측정법으로 특성화하고, 티에이 인스트루먼트 써말 어날라이저 (TA Instruments Thermal Analyzer) 2100을 통해 데이터를 분석하였다. 빈 알루미늄 접시를 대조군으로 사용하여, 샘플을 밀봉된 알루미늄 접시에 올려놓고 분석하였다. 25 °C 내지 200 °C 범위의 온도에서 분당 5 °C 내지 10 °C의 가열율로 가열하였다. 인덱 표준으로 장치를 교정하였다.

실시에

하기의 실시예는 (S)-6-클로로-4-시클로프로필에틸-4-트리플루오로메틸-1,4-디히드로-2H-3,1-벤즈옥사진-2-온의 제조에 관한 것이다.

실시예 1: N-(4-클로로페닐)-2,2-디메틸 프로판아미드의 제조

t-부틸 메틸 에테르 (180 kg), 30% 수성 수산화나트륨 (61.6 kg, 463 mol) 및 물 (24.2 kg)의 혼합물에 4-클로로아닐린 (52.7 kg, 413 mol)을 용해시키고, 15 °C로 냉각하였다. 온도를 40 °C 미만으로 유지하면서, 생성된 슬러리에 트리메틸아세틸 클로라이드 (52.2 kg, 448 mol)를 1 시간에 걸쳐 충전하였다. 30 °C에서 30 분 동안 교반한 후에, 슬러리를 -10 °C로 냉각하고 2시간 동안 유지하였다. 생성물을 여과에 의해 수집하고 물/메탄올 (90/10)의 혼합물 (175 kg)로 세척한 후 진공에서 건조시켜, 결정질 고체로서의 표제 화합물 85 kg (97% 수율)을 수득하였다.

융점 152-153 °C; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.48 (d, $J = 9$ Hz, 2H) 7.28 (d, $J = 9$ Hz, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 176.7, 136.6, 129.1, 128.9, 121.4, 39.6, 27.6.

실시예 2: 4-클로로-2-트리플루오로아세틸아닐린의 하이드로클로라이드 수화물 제조

무수 t-부틸 메틸 에테르 (271.5 kg) 중의 TMEDA (20.2 kg, 174 mol) 용액에 N-(4-클로로페닐)-2,2-디메틸 프로판아미드 (36.7 kg, 173 mol)를 충전하고 -20 °C로 냉각하였다. 온도를 5 °C 미만으로 유지하면서, 상기 차가운 슬러리에 핵산 중의 2.7 N n-부틸리튬 (101.9 kg, 393 mol)을 가하였다. 0 내지 5 °C에서 2 시간 동안 숙성시킨 후에, 용액을 -15 °C 미만으로 냉각하고 에틸 트리플루오로아세테이트 (34.5 kg, 243 mol)와 빠르게 반응시켰다. 30 분 후에, 3 N의 HCl (196 L, 589 mol) 중에서 온도를 25 °C 미만으로 유지하면서 결과로 생성된 용액의 반응을 멈추게 하였다. 수상을 제거한 후에, 약 200 L의 용매를 증류하여 유기 용액을 농축시켰다. 325 kg의 용매를 100 mm의 진공에서 증류하면서 아세트산 (352 kg)을 가하였다. 용액을 30 °C로 냉각한 후에, 12 N의 HCl (43.4 kg, 434 mol)을 가하고 혼합물을 65 내지 70 °C로 가열하여 4시간 동안 유지하였다. 생성된 슬러리를 5 °C로 냉각하고 여과에 의해 생성물을 수집한 후 에틸 아세테이트 (50.5 kg)로 세척하고 진공에서 건조시켜, 백색 결정질 고체로서의 표제 화합물 42.1 kg (87%)을 수득하였다.

융점 159-162 °C
분해; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.65-7.5 (복합체, 2H), 7.1 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.0 (brs, 3H); $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -69.5.

실시예 3: N-((4'-메톡시)벤질)-4-클로로-2-트리플루오로아세틸아닐린의 제조

톨루엔 (140 kg) 및 물 (50 L) 중 4-클로로-2-트리플루오로아세틸아닐린 하이드로클로라이드 수화물 (40.0 kg, 144 mol)의 슬러리에 30% NaOH (18 kg)을 가하여 pH가 7.0이 되게 하였다. 수상을 제거한 후에, 4-메톡시벤질 알코올 (20 kg, 144 mol) 및 TsOH (1.0 kg, 5.3 mol)를 가하였다. 이 용액을 환류온도까지 가열하여 물/톨루엔 공비 혼합물 (30 L)을 증류하였다. 용액을 상온으로 냉각하고 포화된 염수 (80 kg)로 세척하였다. 유기 용액을 진공에서 35 내지 40 L의 부피로 농축시키고 나서 THF (52 kg)로 희석하였다. 톨루엔/THF 중 표제 화합물의 중량%는 HPLC로 계산한 결과 43%이었다. HPLC 중량%를 기초로한 수율은 47.7 kg (96%)이었다. 진공에서 용매를 제거하고 헵탄으로부터 재결정화하여 분석용 샘플을 수득하였다.

용점 82-84°C; ^1H
 NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.04 (s, 1H), 7.74 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7.35 (dd, $J = 2, 9$ Hz), 7.24 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 6.91 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 6.75 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 4.43 (d, $J = 6$ Hz, 2H), 3.79 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 180.5, 159.2, 151.9, 137.4, 130.8, 128.9, 128.4, 119.9, 117.0, 114.5, 114.4, 111.3, 55.3, 46.6.

실시예 3a: (1R,2S)-피롤리디닐 노르에페드린의 합성

n-부탄올 (227 kg), 물 (144 kg) 및 탄산칼륨 (144 kg, 1043 mol)의 혼합물에 (1R,2S)-노르에페드린 (68.6 kg, 454 mol)을 가하였다. 이 혼합물을 90°C로 가열하고, 2 시간에 걸쳐 1,4-디브로모부탄 (113.4 kg, 525 mol)을 가하였다. 반응물을 5 시간 동안 환류시키고 나서, 40°C로 냉각하였다. 물 (181 kg)을 가하고 30°C에서 상을 분리시켰다. 유기상에 12 N의 HCl (54.3 kg, 543 mol)을 가하였다. 용액을 환류온도로 가열하고, 200 내지 300 mm의 진공에서 150 L의 증류액을 제거하였다. 톨루엔 (39.5 kg)을 70 °C에서 가하고, 결정화를 위해 생성된 슬러리를 0 내지 5 °C로 냉각하였다. 생성물을 수집하고 톨루엔 (각각 39 kg)으로 2회 세척한 후 질소 퍼지하에서 건조시켜, 하이드로클로라이드 염으로서의 표제 화합물 83.6 kg을 수득하였다. 이 하이드로클로라이드 염을 톨루엔 (392 kg) 및 물 (42 kg)에 가하고, 30% NaOH (약 55 kg, 414 mol)로 처리하여 pH가 12를 초과하도록 하였다. 아래쪽의 수상을 제거한 후에, 140 L의 용매를 증류함으로써 유기 용액을 부분적으로 농축시켜, 톨루엔 중 20 중량%의 표제 화합물 용액을 수득하였다. 계산된 수율은 50 kg (75%)이었다. 표제 화합물의 톨루엔 용액을 진공에서 농축시킨 후 헵탄으로부터 재결정화하여 분석용 샘플을 수득하였다. 용점: 46-48 °C.

실시예 3b: 시클로프로필아세틸렌의 제조

5-클로로-1-펜틴 (23.0 kg, 224 mol) 및 무수 THF (150 kg)의 혼합물을 -20 °C로 냉각하였다. 온도가 5 °C를 넘지 않도록 하면서, 상기 혼합물에 헥산 중의 n-헥실리튬 (2.3 당량, 30 중량% 158 kg)을 가하였다 (약 2 시간). n-헥실리튬을 가하는 시간 중 나중 절반의 시간에는 온도가 -5 °C를 넘게 유지하여 유기 리튬의 축적 및 위험한 발열 유도 반응을 방지해야 한다. GC 분석으로 99% 이상 전환되었음을 확인할 때까지 반응물을 -5 내지 0 °C에서 2 시간 동안 숙성시켰다. 이어서, 톨루엔 (35 내지 40 kg)을 가하고, 원래 부피의 약 1/3로 감소할 때까지 반응물을 진공하에서 농축시켰다. 농축시 혼합물을 가열 (약 40 °C까지)하여 양호한 증류 속도를 유지하였다. 이어서, 혼합물을 15 내지 -20 °C로 냉각하고, 온도가 10 °C를 넘지 않는 속도로 물 50 내지 60 L 중의 염화암모늄 (11 내지 12 kg) 용액을 가하였다. 수성 층 (약 70 kg)을 분리한 후, 칼 피셔 (Karl Fisher) 분석기에 의해 수분 함량이 약 300 ppm 이하로 측정될 때까지, 3Å의 분자체 15 kg을 포함하는 타워를 통해 반응 혼합물을 순환시켰다. 이어서, 대기압에서 강철 울로 패킹된 컬럼을 통해 건조된 유기 용액을 증류하고, THF/톨루엔/헥산 중의 용액으로서 시클로프로필아세틸렌을 수집하였다. 계산된 수율은 14.0 kg이었다.

실시예 4: (S)-5-클로로- α -(시클로프로필에티닐)-2-[(4-메톡시페닐)메틸]-아미노 - α -(트리플루오로메틸)벤젠메탄올의 제조

(1R,2S)-피롤리디닐 노르에페드린의 톨루엔 용액 (80 kg, 60.7 mol의 (1R,2S)-피롤리디닐 노르에페드린을 포함)에 트리페닐메탄 (100 g)을 충전하였다. 이 용액을 원래 부피의 약 절반으로 진공에서 농축시켰다. 무수 THF (35 kg)을 가하고, -50 °C로 설정된 냉각 자켓으로 용액을 차갑게 하였다. 온도가 -20 °C에 도달했을 때, 온도를 0 °C 미만으로 유지하면서 n-헥실리튬 (헥산 중의 33 중량%, 33.4 kg, 119.5 mol)을 충전하였다. 내부 온도를 -20 °C 미만으로 유지하면서, 생성된 붉은색 용액에 시클로프로필아세틸렌 용액 (약 4 kg, 65 mol의 시클로프로필아세틸렌을 함유하는 THF/헥산/톨루엔 중의 30 중량%)을 충전하였다. 생성된 용액을 -45 내지 -50 °C에서 1 시간 동안 숙성시켰다. 반응 온도를 -40 °C 미만으로 유지하면서, 상기 차가운 용액에 N-((4'-메톡시)벤질)-4-클로로-2-트리플루오로아세틸아닐린 용액 (약 10 kg, 28.8 mol의 N-((4'-메톡시)벤질)-4-클로로-2-트리플루오로아세틸아닐린을 함유하는 THF/톨루엔 중의 43 중량%)을 충전하였다. 이 혼합물을 -43±3 °C에서 1시간 동안 숙성시킨 후, 미리 0 °C로 냉각된 1N의 HCl 140 kg에 넣어 반응을 멈추게 하였다. 유기 층을 분리하고, 1N HCl 25 kg부로 2회 및 물 40 kg으로 2회 추출하고 나서, 약 29 L의 부피로 진공에서 농축시켰다. 톨루엔 (47 kg)을 가하고, 이 용액을 28 내지 30 L의 부피로 농축시켰다. 헵탄 (23 kg)을 충전하고, 이 혼합물을 냉각하여 -5 °C에서 4 시간 동안 유지하였다. 생성물을 여과하고 10 kg부의 헵탄으로 2회 세척한 후 진공에서 건조시켜, 회백색 고체로서의 표제 화합물 10 kg (85%)을 수득하였다.

용점 163-165°C; $[\alpha]^{25D} +8.15^\circ$ (c 1.006, MeOH); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.55 (brs, 1H), 7.23 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7.13 (dd, $J = 3, 9$ Hz, 1H), δ .86 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 6.59 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 4.95 (bs, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.39 (m, 1H), 1.34 (m, 1H), 0.84 (m, 2H), 0.76 (m, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 158.9, 145.5, 130.6, 130.3, 130.2, 128.6, 125.9, 122.0, 121.6, 119.5, 114.8, 114.1, 94.0, 75.2, 74.7, 70.6, 55.3, 48.0, 8.6, 8.5, -0.6; $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ -80.19.

실시예 5: (S)-6-클로로-4-(시클로프로필에티닐)-1,4-디히드로-4-(트리플루오로메틸)-2-(4'-메톡시페닐)-3,1-벤즈옥사진의 제조

헵탄 (295.5 kg) 및 에틸 아세테이트 (32.5 kg)의 용액에 p-클로라닐 (57 kg, 232 mol) 및 (S)-5-클로로- α -(시클로프로필에티닐)-2-[(4-메톡시페닐)메틸]-아미노- α -(트리플루오로메틸)벤젠메탄올 (89 kg, 217 mol)을 가하였다. 이 혼합물을 잘 교반하면서 5.5 시간 동안 환류시키고 나서, 에틸 아세테이트 (64.1 kg)로 희석하고 30 °C로 냉각하였다. 여과에 의해 테트라클로로하이드로퀴논을 제거하고, 헵탄 (104.7 kg) 및 에틸 아세테이트 (31 kg)의 혼합물로 세척하였다. 260 L의 용매를 증류하여 여액을 부분적으로 농축시키고 나서, 헵탄 (177 kg)으로 희석하고 -10 내지 -15 °C로 냉각하였다. 생성된 슬러리를 여과하고, 생성물을 헵탄 (41 kg)으로 세척한 후, 20 중량% 미만 (건조시 손실에 의해)으로 필터 상에서 건조시켰다. HPLC에 의해 계산된 수율은 71 kg (80%)이었다. 샘플을 1 N NaOH로 분쇄하고 헥산/에틸 아세테이트로부터 재결정화하여 분석용 샘플을 수득하였다. 용점: 130-131.7 °C.

용점 130-131.7°C; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.46 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7.28-7.21 (m, 3H), 7.0 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 6.85 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 5.52 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 1.52-1.47 (m, 1H), 0.90-0.84 (m, 2H), 0.72-0.68 (m, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 160.3, 143.8, 129.6, 129.3, 128.9, 125.8, 123.1, 121.7, 118.1, 117.8, 113.8, 93.6, 80.9, 74.1, 70.3, 55.2, 8.5, 8.4, -1.07; $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ -157.5.

실시예 6: (S)-5-클로로- α -(시클로프로필에티닐)-2-아미노- α -(트리플루오로메틸)벤젠메탄올

메탄올 (301 kg), 30% NaOH (121 kg) 및 물 (61 L)의 혼합물에 조 (S)-5-클로로-4-(시클로프로필에티닐)-1,4-디히드로-4-(트리플루오로메틸)-2-(4'-메톡시페닐)-3,1-벤즈옥사진 (건량 71 kg)을 충전하였다. 이 혼합물을 60 °C로 가열하여 투명한 용액을 수득하고, 이를 30 °C로 냉각하였다. 온도를 35 °C 미만으로 유지하면서, 0.2 N NaOH (29 L) 중의 나트륨 보로하이드라이드 (3.2 kg, 84.2 mol) 용액을 20 분에 걸쳐 상기 메탄올 용액에 가하였다. 30 분 후에, 아세트 (5.8 kg)으로 과량의 보로하이드라이드의 반응을 멈추게 하고, 이 용액을 물 (175 L)로 희석한 후 아세트산으로 pH 8 내지 9로 중화시켰다. 생성된 슬러리를 약 0 °C로 냉각하고 여과한 후, 생성물을 물로 세척하고 40 °C의 진공에서 건조시켰다. 처음에는 25 °C에서, 나중에는 -10 °C 미만으로 냉각하면서, 조 생성물을 톨루엔 (133 kg) 및 헵탄 (106 kg)의 혼합물로 다시 슬러리화하였다. 생성물을 여과하고 헵탄 (41 kg)으로 세척한 후 40 °C의 진공에서 건조시켜, 회백색/연한 노란색 결정질 고체 44.5 kg (88%)을 수득하였다. 분석용 샘플을 t-부틸 메틸 에테르/헵탄으로부터 재결정화하였다.

용점 141-143°C; $[\alpha]^{25D} -28.3^\circ$ (c 0.106, MeOH); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.54 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7.13 (dd, $J = 9, 2$ Hz, 1H), 6.61 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 4.61 (brs, 1H), 4.40 (brs, 1H), 1.44-1.35 (m, 1H), 0.94-0.78 (m, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 146.7, 129.4, 129.0, 124.3, 118.4, 118.07, 118.05, 92.3, 72.6, 71.0, 8.2, 8.1, -1.1; $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ -80.5.

실시예 7: (S)-6-클로로-4-(시클로프로필에티닐)-1,4-디히드로-4-(트리플루오로메틸)-2H-3,1-벤즈옥사진-2-온의 제조

에파비렌즈 (450 g, 1.4 mol)를 헵탄 (3.5 L) 중에 슬러리화하고, 완전히 용해될 때까지 환류온도로 가열하였다. 이 용액을 73 °C로 냉각되도록 방지하고, 이 시점에서 1번 와트만 여과지를 통해 여과한 후, 6 °C로 냉각하였다. 묽은 슬러리를 여과하고, 습윤 케익을 300 mL의 헵탄으로 세척하였다. 습윤 케익 (389 g)을 진공 트레이 오븐에서 100 °C로 15 시간 동안 건조시켜 결정형 1 388 g (86% 수율)을 수득하였다.

실시예 10: 결정형 4의 결정화 및 결정형 1로의 전환

에파비렌즈 (32 g, 0.1 mol)를 60 °C에서 390 mL의 헵탄 및 20 mL의 THF 중에 용해시켰다. 이 용액의 온도가 내려가도록 놓아 두다가, 45 °C에서 50 mg의 DMP 266으로 시딩하였다. 결정이 생겨난 후에, 진공에서 용매를 제거하고, 이를 신선한 헵탄으로 대체하였다. 이 슬러리를 0 °C로 냉각하고 여과하였다. XRD에 의해 결정형 4임을 확인하였다. 이를 진공 오븐에서 80 °C로 16시간 동안 건조시켜 결정형 1 26 g (82% 수율)을 수득하였다.

실시예 11: 결정형 2의 결정화, 결정형 3으로의 전환 및 결정형 1로의 전환

에파비렌즈 (105 g, 0.33 mol)를 1.2 L의 헵탄 중에 슬러리화하고 용해될 때까지 환류온도로 가열하였다. 이 용액을 75 °C로 냉각되도록 하고, 1번 와트만 여과지를 통해 여과한 후, 냉각하였다. 묽은 슬러리를 결정화하고, 샘플을 여과하였다. X-선 분말 회절에 의해 결정형 2임을 확인하였다. 슬러리를 상온에서 24 시간 동안 교반하고, 생성된 진한 슬러리를 200 mL의 헵탄으로 희석한 후, 여과하고 상온의 진공에서 건조시켜 82.5 g (79%)을 수득하였다. X-선 분말 회절에 의해 이 고체가 결정형 3임을 확인하였다. 5 g의 샘플을 90 °C로 24 시간 동안 건조시키고, X-선 분말 회절에 의해 생성된 고체가 결정형 1임을 확인하였다.

실시예 12: 결정형 1에서 결정형 3로의 전환

에파비렌즈 결정형 1 (105 g, 0.33 mol)를 헵탄 1.0 L 중의 상온에서 7 일 동안 슬러리화하였다. XRD에 의해 샘플에 결정형 1가 전혀 존재하지 않음을 확인하였다. 수득된 피크는 상대적인 강도가 약간 다르기는 했지만, 결정형 2로부터 시작하여 수득한 피키와 동일하였다.

실시예 13: 결정형 2에서 결정형 4로의 전환

에파비렌즈 결정형 2 (50 g, 0.16 mol)를 헵탄 580 mL 중에 슬러리화하였다. THF (7 mL, 그 결과 헵탄 중의 1% THF가 됨)를 가하고 40 °C로 가열하여 50 분이 지난 후에 슬러리 샘플을 여과하고, XRD (X-선 분말 회절)에 의해 이 샘플이 여전히 결정형 2임을 확인하였다. THF (28 mL 가하여 총 32 mL이 되고, 그 결과 헵탄 중의 5% THF가 됨)를 4 부로 나누어 가하였다. 마지막 부를 가한 후 혼합물을 28 °C로 냉각하자, 이 시점에서 매우 진한 슬러리가 형성되었고, 이는 XRD에 의해 결정형 4임이 확인되었다.

실시예 14: 결정형 1에서 결정형 4로의 전환

에파비렌즈 결정형 1 (10 g, 0.03 mol)를 헵탄 900 mL 중에 슬러리화하였다. 이 슬러리를 35 °C로 가열하였다. THF를 2 mL부로 가하였다. 총 6 mL (그 결과 약 6% THF 용액이 됨)을 가하자, 이 슬러리는 매우 진해졌다. XRD에 의해 결정형 4임을 확인하였다.

실시예 15: 70 °C에서의 슬러리 가열에 의한 결정형 2에서 결정형 1로의 전환

에파비렌즈 결정형 2 (3 g, 0.01 mol)을 헵탄 (42 mL) 중에 슬러리화한 후, 70 °C로 가열하고 2 시간 동안 유지하였다. 이 슬러리의 온도가 상온으로 내려가도록 하고, 샘플을 XRD 분석을 위해 여과한 후, XRD에 의해 단지 결정형 1만 존재함을 확인하였다.

실시예 16: 70 °C에서의 슬러리 가열에 의한 결정형 3에서 결정형 1로의 전환

에파비렌즈 결정형 3 (3 g, 0.01 mol)을 헵탄 (42 mL) 중에서 48 시간 동안 슬러리화하였다. XRD에 의해 결정형 3임을 확인하였다. 이어서, 이 슬러리를 70 °C로 가열하여 2 시간 동안 유지하고, 상온으로 냉각하고 나서 XRD 분석을 위해 샘플을 여과한 후, 결정형 1임을 확인하였다.

실시예 17: 결정형 5의 직접 결정화

에파비렌즈 결정형 1 (약 70 g)를 상온에서 1 L의 THF/헵탄 (1%, v/v) 중에 슬러리화하였다. 용해되지 않은 고체를 여과에 의해 제거하고, 상온에서 모액을 결정형 5로 시딩하였다. 서서히 형성된 결정을 여과에 의해 단리하여 0.92 g의 결정형 5를 수득하였다. X-선 분말 회절에 의해 이 고체가 결정형 5임을 확인하였다.

별법으로, 에파비렌즈 결정형 1 (약 70 g)를 1.5 L의 THF/헵탄 (1%, v/v) 중에 슬러리화하고 40 °C로 가온하였다. 이 용액을 가온 상태 (40 °C)에서 여과하여 용해되지 않은 고체를 제거하고, 40 °C에서 모액을 결정형 5로 시딩하였다. 이 용액을 상온으로 냉각함에 따라 결정형 5가 결정화되었다. 이 고체를 상온에서 여과에 의해 단리하였다 (9.43 g).

별법으로, 에파비렌즈 결정형 1 (약 70 g)를 가온된 헵탄 1 L 중에 슬러리화하고, 10 mL의 THF를 가하여 용매 비율이 1% (v/v)의 THF/헵탄이 되게하였다. 이어서, 이 슬러리를 85 °C로 가열하여 모두 용해시켰다. 이 용액을 냉각하면서, 시드가 더 이상 용해되지 않을 때 (63 °C)까지 주기적으로 결정형 5로 시딩하고 나서, 45 °C로 냉각한 후 여과하였다. 단리된 고체는 결정형 1였다. 이어서, 밤새 이 용액을 상온으로 냉각되도록 하고, 여과에 의해 결정형 5를 수집하였다 (15.41 g).

실시예 18: 결정형 5의 결정형 1로의 전환

결정형 5를 질소 퍼지가 있는 진공 오븐에서 95 °C로 3 일 동안 건조시켜, X-선 분말 회절에 의해 결정형 1로 확인되는 화합물을 수득하였다.

(57) 청구의 범위**청구항 1.**

삭제

청구항 2.

삭제

청구항 3.

삭제

청구항 4.

삭제

청구항 5.

삭제

청구항 6.

삭제

청구항 7.

삭제

청구항 8.
삭제

청구항 9.
삭제

청구항 10.
삭제

청구항 11.
삭제

청구항 12.
삭제

청구항 13.
삭제

청구항 14.
삭제

청구항 15.
삭제

청구항 16.
삭제

청구항 17.
삭제

청구항 18.
삭제

청구항 19.
삭제

청구항 20.
삭제

청구항 21.

6.8 ±0.2, 9.2 ±0.2, 12.3 ±0.2, 16.2 ±0.2, 21.4 ±0.2, 22.7 ±0.2, 24.1 ±0.2 및 28.0 ±0.2로 이루어진 군으로부터 선택되는 4 개 이상의 2θ값을 포함하는 x-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 결정성 에파비렌즈(Efavirenz)의 결정형 2 화합물.

청구항 22.

제21항에 있어서, 순도 90 %를 초과하는 것인 화합물.

청구항 23.

삭제

청구항 24.

삭제

청구항 25.

제21항에 있어서, 116 °C 내지 119 °C에 피크가 있는 시차 주사 열량 측정법 열분석도를 특징으로 하는 화합물.

청구항 26.

삭제

청구항 27.

삭제

청구항 28.

유효 억제량의 제21항의 화합물을 포함하는, 인간 면역결핍 바이러스에 의해 코딩되는 역전사 효소에 의한 인간 면역 결핍 바이러스 복제를 억제하기 위한 제약 조성물.

청구항 29.

치료 유효량의 제21항의 화합물을 포함하는, 인간 면역결핍 바이러스 감염 치료용 제약 조성물.

청구항 30.

제29항에 있어서, 화합물이 1 mg 내지 1000 mg의 투여량으로 존재하는 것인 조성물.

청구항 31.

삭제

청구항 32.

삭제

청구항 33.

- 1) 70 °C 내지 80 °C의 온도에서 에파비렌즈를 헵탄에 용해하여 포화 용액을 얻는 단계,
- 2) 포화 용액을 여과하는 단계, 및
- 3) 포화 용액의 냉표면과의 접촉을 포함하는, 포화 용액의 신속 냉각에 의해 결정성 에파비렌즈의 결정형 2를 생성하는 단계

를 포함하는 것인 신속 결정화 방법에 의한, 제21항의 결정성 에파비렌즈의 결정형 2의 제조 방법.

청구항 34.

삭제

청구항 35.

- 1) 헵탄을 테트라히드로푸란 중 에파비렌즈의 용액에 가하여 최종 용액을 생성하는 단계,
- 2) 최종 용액을 헵탄 중 1 내지 10 %의 테트라히드로푸란으로 증류시켜 에파비렌즈를 결정형 4로 결정화하는 단계, 및
- 3) 결정을 단리하는 단계(상기 단리 단계는 여과를 포함함)

를 포함하는, 95 °C 내지 100 °C에 피크가 있는 시차 주사 열량 측정법 열분석도를 특징으로 하는 에파비렌즈 결정형 4의 제조 방법.

청구항 36.

10.2 ±0.2, 11.4 ±0.2, 11.6 ±0.2, 12.6 ±0.2, 19.1 ±0.2, 20.6 ±0.2, 21.3 ±0.2, 22.8 ±0.2, 24.8 ±0.2, 27.4 ±0.2, 28.2 ±0.2 및 31.6 ±0.2로 이루어진 군으로부터 선택되는 4 개 이상의 2θ값을 포함하는 x-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 결정성 에파비렌즈의 결정형 5.

청구항 37.

제36항에 있어서, 순도 90 %를 초과하는 것인 화합물.

청구항 38.

제36항에 있어서, 108 °C 내지 110 °C에 피크가 있는 시차 주사 열량 측정법 열분석도를 특징으로 하는 화합물.

청구항 39.

유효 억제량의 제36항의 화합물을 포함하는, 인간 면역결핍 바이러스에 의해 코딩되는 역전사 효소에 의한 인간 면역결핍 바이러스 복제를 억제하기 위한 제약 조성물.

청구항 40.

치료 유효량의 제36항의 화합물을 포함하는, 인간 면역결핍 바이러스 감염 치료용 제약 조성물.

청구항 41.

제40항에 있어서, 화합물이 1 mg 내지 1000 mg의 투여량으로 존재하는 것인 조성물.

청구항 42.

제36항에 있어서, 테트라히드로푸란 및 탄화수소를 포함하는 혼합 용매계로부터의 재결정에 의해 제조된 화합물.

청구항 43.

치료 유효량의

(a) 제21항 또는 제36항의 화합물, 및

(b) HIV 역전사 효소 억제제 및 HIV 단백질 분해 효소(protease) 억제제로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 화합물

을 포함하는, HIV 감염 치료용 제약 조합 제제.

청구항 44.

116 °C 내지 119 °C에 피크가 있는 시차 주사 열량 측정법 열분석도를 특징으로 하는 결정성 에파비렌즈의 결정형 2.

청구항 45.

제44항에 있어서, 순도 90 %를 초과하는 것인 화합물.

청구항 46.

삭제

청구항 47.

삭제

청구항 48.

유효 억제량의 제44항의 화합물을 포함하는, 인간 면역결핍 바이러스에 의해 코딩되는 역전사 효소에 의한 인간 면역결핍 바이러스 복제를 억제하기 위한 제약 조성물.

청구항 49.

치료 유효량의 제44항의 화합물을 포함하는, 인간 면역결핍 바이러스 감염 치료용 제약 조성물.

청구항 50.

제49항에 있어서, 화합물이 1 mg 내지 1000 mg의 투여량으로 존재하는 것인 조성물.

청구항 51.

삭제

청구항 52.

삭제

청구항 53.

- 1) 70 °C 내지 80 °C의 온도에서 에파비렌즈를 헵탄에 용해하여 포화 용액을 얻는 단계,
- 2) 포화 용액을 여과하는 단계, 및
- 3) 포화 용액의 냉표면과의 접촉을 포함하는, 포화 용액의 신속 냉각에 의해 결정성 에파비렌즈의 결정형 2를 생성하는 단계를 포함하는 것인 신속 결정화 방법에 의한, 제44항의 결정성 에파비렌즈의 결정형 2의 제조 방법.

청구항 54.

삭제

청구항 55.

- 1) 헵탄을 테트라히드로푸란 중 에파비렌즈의 용액에 가하여 최종 용액을 생성하는 단계,
- 2) 최종 용액을 헵탄 중 1 내지 10 %의 테트라히드로푸란으로 증류시켜 에파비렌즈를 결정형 4로 결정화하는 단계, 및
- 3) 결정을 단리하는 단계(상기 단리 단계는 여과를 포함함)

를 포함하는, 3.6 ± 0.2 , 6.3 ± 0.2 , 9.7 ± 0.2 , 11.0 ± 0.2 , 12.7 ± 0.2 , 13.2 ± 0.2 , 16.1 ± 0.2 , 19.2 ± 0.2 , 19.5 ± 0.2 , 20.6 ± 0.2 및 24.3 ± 0.2 로 이루어진 군으로부터 선택되는 4 개 이상의 2 θ 값을 포함하는 x-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 에파비렌즈 결정형 4의 제조 방법.

청구항 56.

108 °C 내지 110 °C에 피크가 있는 시차 주사 열량 측정법 열분석도를 특징으로 하는 결정성 에파비렌즈의 결정형 5.

청구항 57.

제56항에 있어서, 순도가 90%를 초과하는 것인 화합물.

청구항 58.

삭제

청구항 59.

유효 억제량의 제56항의 화합물을 포함하는, 인간 면역결핍 바이러스에 의해 코딩되는 역전사 효소에 의한 인간 면역결핍 바이러스 복제를 억제하기 위한 제약 조성물.

청구항 60.

치료 유효량의 제56항의 화합물을 포함하는, 인간 면역결핍 바이러스 감염 치료용 제약 조성물.

청구항 61.

제60항에 있어서, 화합물이 1 mg 내지 1000 mg의 투여량으로 존재하는 것인 조성물.

청구항 62.

제56항에 있어서, 테트라히드로푸란 및 탄화수소를 포함하는 혼합 용매계로부터의 재결정에 의해 제조된 화합물.

청구항 63.

치료 유효량의

(a) 제44항 또는 제56항의 화합물, 및

(b) HIV 역전사 효소 억제제 및 HIV 단백질 분해 효소 억제제로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 화합물을 포함하는, HIV 감염 치료용 제약 조합 제제.

청구항 64.

삭제

청구항 65.

삭제

청구항 66.

삭제

청구항 67.

1) 테트라히드로푸란의 농도가 5 %이며 이 농도가 1 %로 저하되는 테트라히드로푸란/헵탄의 용액으로부터 결정성 에파비렌즈의 결정형 4를 결정화하는 단계,

2) 결정성 에파비렌즈의 결정형 4를 80 °C 내지 100 °C의 온도로 가열하는 단계

를 포함하는, 6.0 ±0.2, 6.3 ±0.2, 10.3 ±0.2, 10.8 ±0.2, 14.1 ±0.2, 16.8 ±0.2, 20.0 ±0.2, 20.5 ±0.2, 21.1 ±0.2 및 24.8 ±0.2로 이루어진 군으로부터 선택되는 4 개 이상의 2θ값을 포함하는 x-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 결정성 에파비렌즈 결정형 1의 제조 방법.

청구항 68.

1) 테트라히드로푸란의 농도가 5 %이며 이 농도가 1 %로 저하되는 테트라히드로푸란/헵탄의 용액으로부터 결정성 에파비렌즈의 결정형 4를 결정화하는 단계,

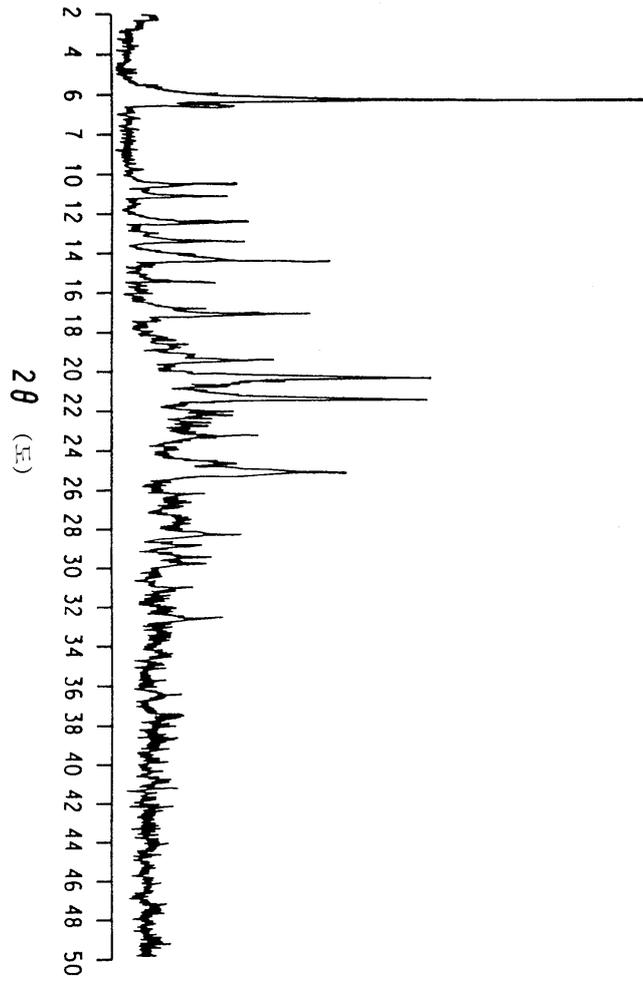
2) 결정성 에파비렌즈의 결정형 4를 80 °C 내지 100 °C의 온도로 가열하는 단계

를 포함하는, 138 °C 내지 140 °C에 피크가 있는 시차 주사 열량 측정법 열분석도를 특징으로 하는 결정성 에파비렌즈 결정형 1의 제조 방법.

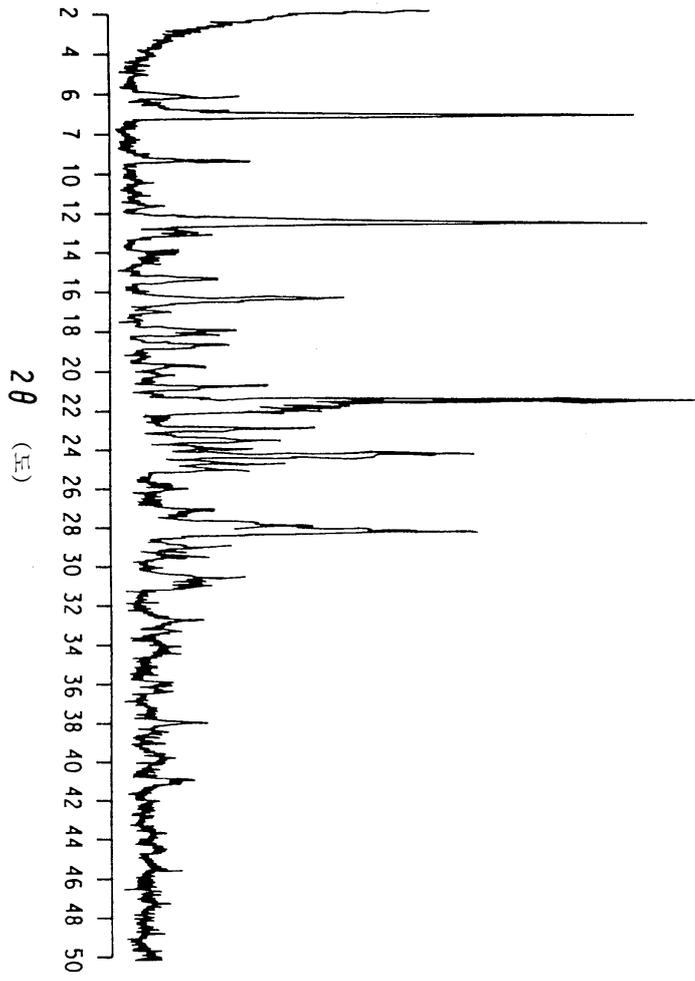
청구항 69.
삭제

도면

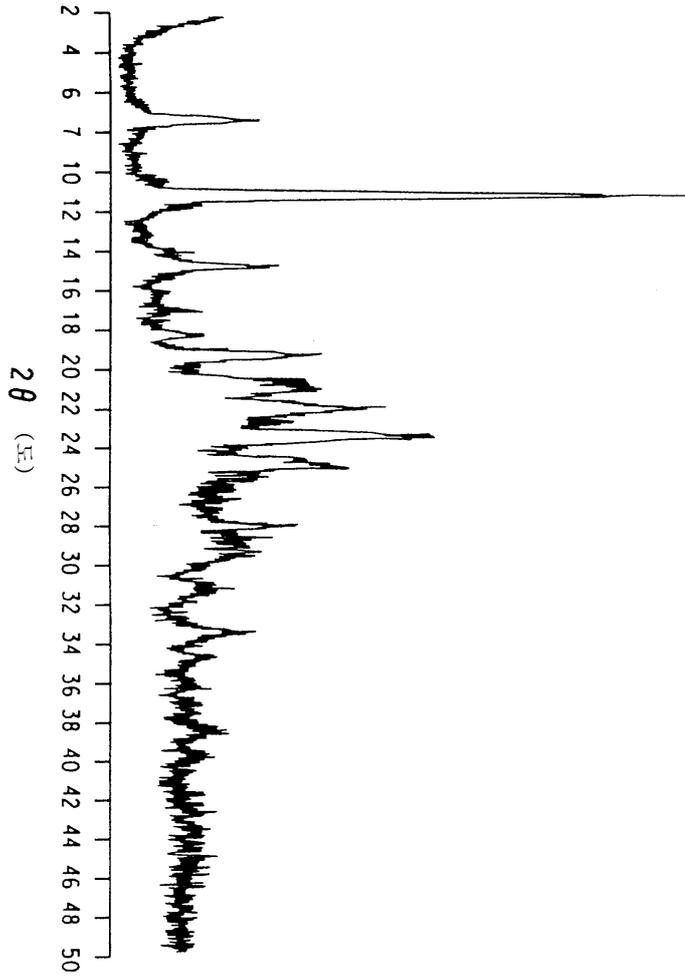
도면1



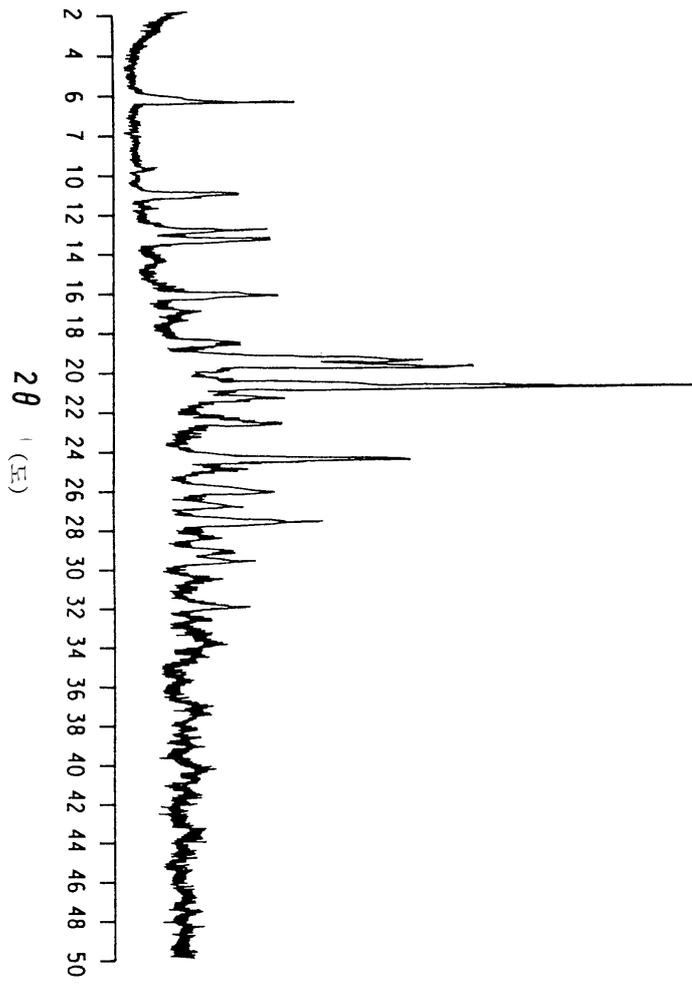
도면2



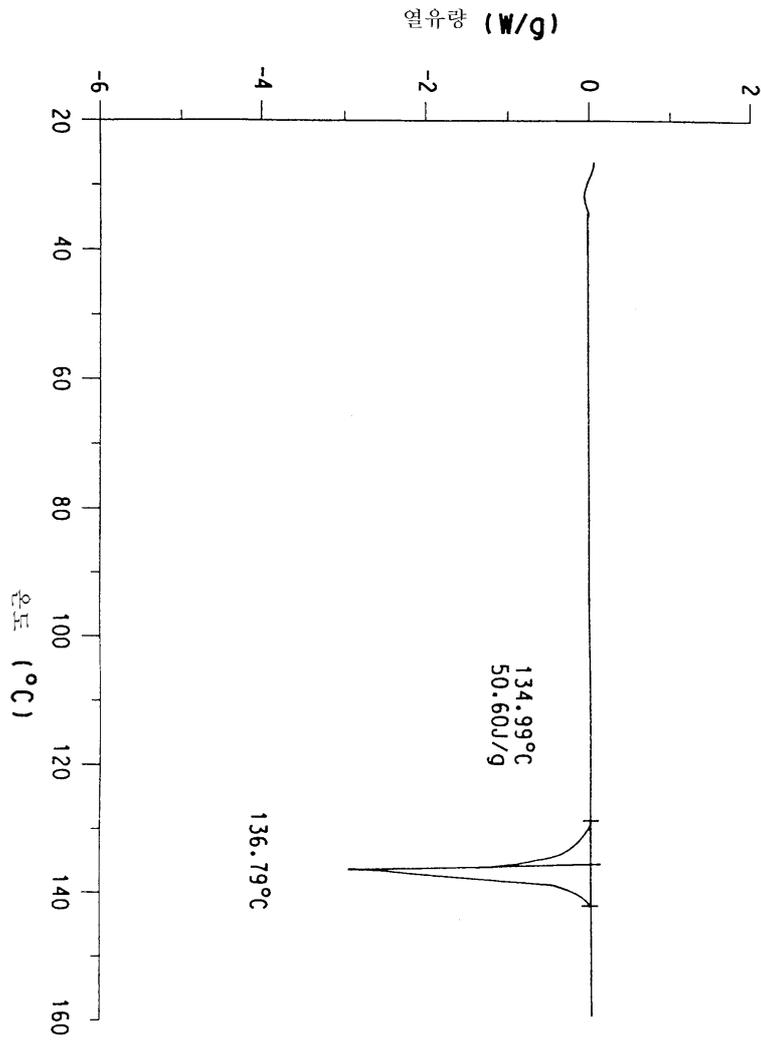
도면3



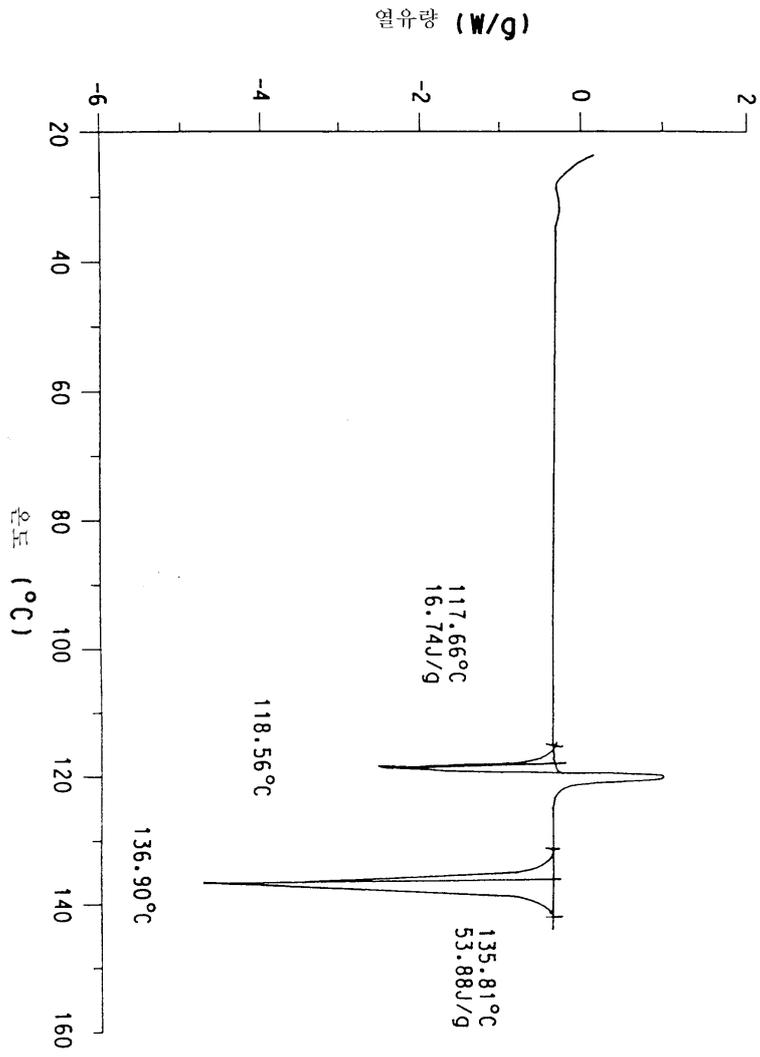
도면4



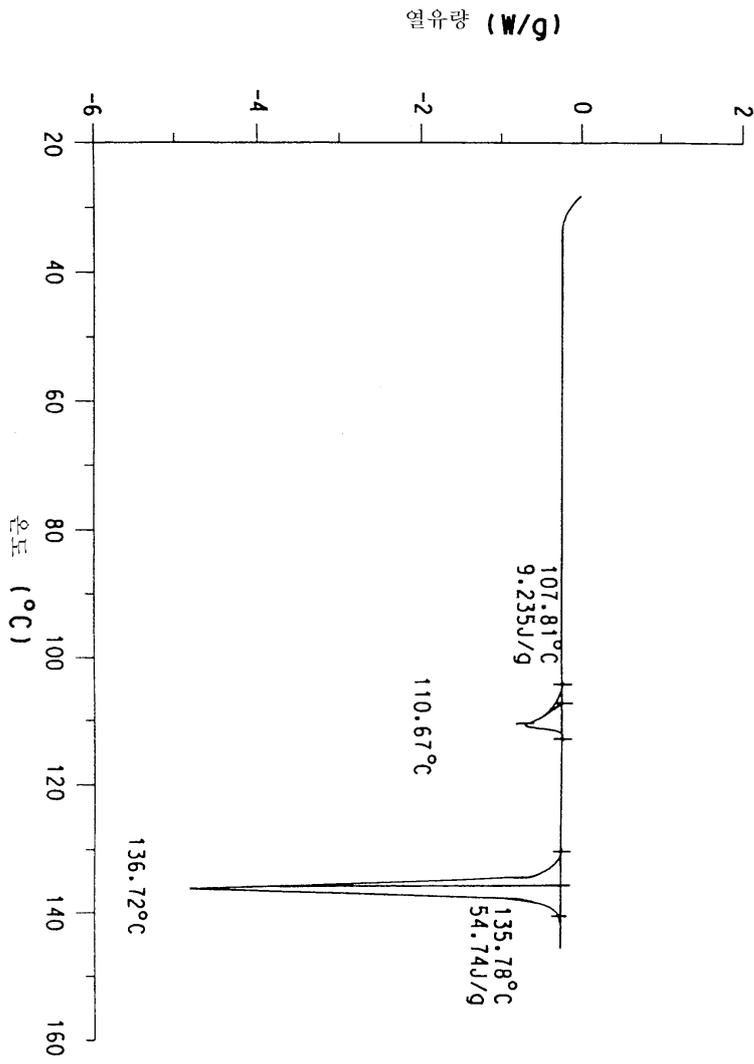
도면5



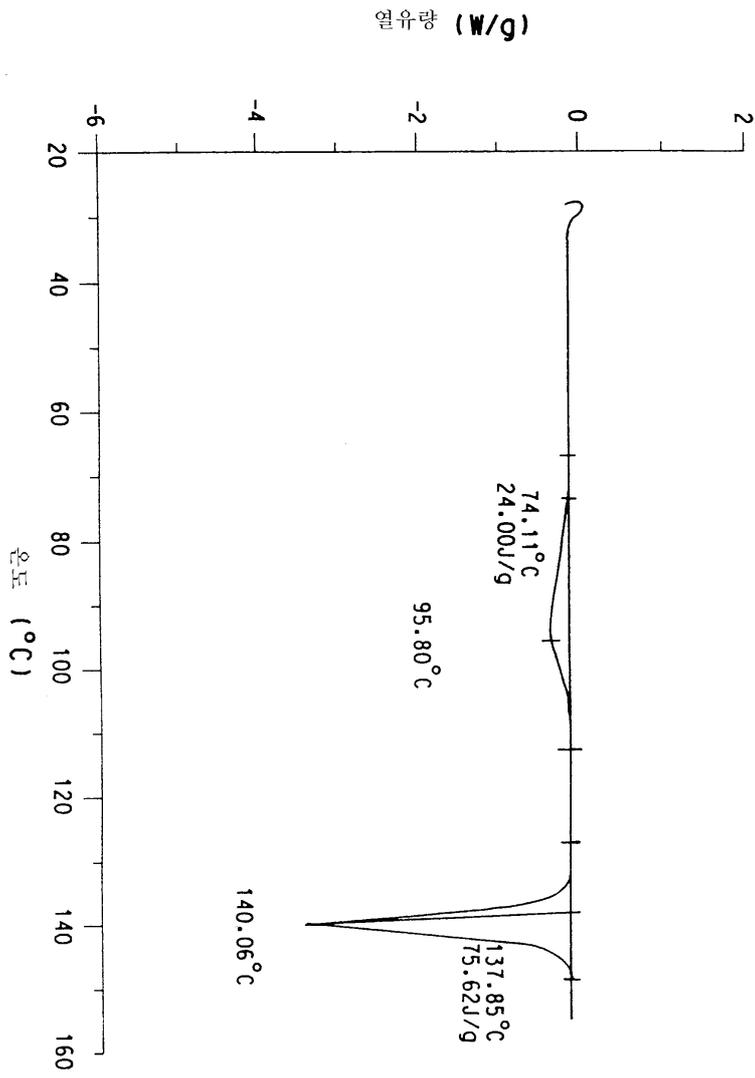
도면6



도면7



도면8



도면9

삭제

도면10

삭제