

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2018-524308

(P2018-524308A)

(43) 公表日 平成30年8月30日 (2018. 8. 30)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 F 9/6524 (2006.01)	C 0 7 F 9/6524 C S P	4 C 0 8 4
A 6 1 K 31/675 (2006.01)	A 6 1 K 31/675	4 C 0 8 6
A 6 1 P 31/18 (2006.01)	A 6 1 P 31/18	4 H 0 5 0
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 P 31/20 (2006.01)	A 6 1 P 31/20	

審査請求 有 予備審査請求 未請求 (全 113 頁)

(21) 出願番号	特願2017-564860 (P2017-564860)	(71) 出願人	500029420
(86) (22) 出願日	平成28年6月13日 (2016. 6. 13)		ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド
(85) 翻訳文提出日	平成30年1月24日 (2018. 1. 24)		アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ 333
(86) 国際出願番号	PCT/US2016/037268	(74) 代理人	100078282
(87) 国際公開番号	W02016/205141		弁理士 山本 秀策
(87) 国際公開日	平成28年12月22日 (2016. 12. 22)	(74) 代理人	100113413
(31) 優先権主張番号	62/180, 963		弁理士 森下 夏樹
(32) 優先日	平成27年6月17日 (2015. 6. 17)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 テノホビルアラフェナミドの共結晶、塩および結晶形態

(57) 【要約】

本発明は、テノホビルアラフェナミドの共結晶、塩および結晶形態ならびにこのような化合物の調製、使用および単離のための方法に関する。一部の実施形態では、H I V感染症を処置するための方法であって、本明細書で開示されているテノホビルアラフェナミドの共結晶、塩および／または結晶形の治療有効量を、それを必要とする被験体に投与することを含む方法が提供される。一部の実施形態では、B型肝炎ウイルス (H B V) 感染症を処置するための方法であって、本明細書で開示されているテノホビルアラフェナミドの共結晶、塩および／または結晶形の治療有効量を、それを必要とする被験体に投与することを含む方法が提供される。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

テノホビルアラフェナミドセスキフマル酸塩。

【請求項 2】

フマル酸のテノホビルアラフェナミドに対する比が 1.5 ± 0.2 である、請求項 1 に記載のテノホビルアラフェナミドセスキフマル酸塩。

【請求項 3】

溶媒が、イソプロパノール、メチルエチルケトン、テトラヒドロフランおよびアセトンからなる群から選択される、請求項 1 または 2 に記載のセスキフマル酸塩の溶媒和物。

【請求項 4】

前記溶媒がイソプロパノールであり、XRPD パターンが、 4.5 ± 0.2 、 20.4 ± 0.2 、 26.5 ± 0.2 、および 26.9 ± 0.2 の 2 シータ値を含む、請求項 3 に記載のセスキフマル酸塩の結晶形。

【請求項 5】

前記溶媒がイソプロパノールであり、XRPD が実質的に図 1 に示されている通りである、請求項 3 に記載のセスキフマル酸塩の結晶形。

【請求項 6】

前記溶媒がイソプロパノールであり、示差走査熱量測定 (DSC) が $54 \pm 2^\circ\text{C}$ および $112 \pm 2^\circ\text{C}$ の立ち上がり吸熱を有する、請求項 3 に記載のセスキフマル酸塩の結晶形。

【請求項 7】

前記溶媒がメチルエチルケトンであり、XRPD パターンが、 4.6 ± 0.2 、 22.8 ± 0.2 、 27.4 ± 0.2 、および 27.8 ± 0.2 の 2 シータ値を含む、請求項 3 に記載のセスキフマル酸塩の結晶形。

【請求項 8】

前記溶媒がメチルエチルケトンであり、XRPD が実質的に図 2 に示されている通りである、請求項 3 に記載のセスキフマル酸塩の結晶形。

【請求項 9】

前記溶媒がテトラヒドロフランであり、XRPD パターンが、 4.5 ± 0.2 、 22.6 ± 0.2 、 27.2 ± 0.2 、および 27.7 ± 0.2 の 2 シータ値を含む、請求項 3 に記載のセスキフマル酸塩の結晶形。

【請求項 10】

前記溶媒がテトラヒドロフランであり、XRPD が実質的に図 3 に示されている通りである、請求項 3 に記載のセスキフマル酸塩の結晶形。

【請求項 11】

前記溶媒がアセトンであり、XRPD パターンが、 4.6 ± 0.2 、 22.9 ± 0.2 、 27.6 ± 0.2 および 28.0 ± 0.2 の 2 シータ値を含む、請求項 3 に記載のセスキフマル酸塩の結晶形。

【請求項 12】

前記溶媒がアセトンであり、XRPD が実質的に図 4 に示されている通りである、請求項 3 に記載のセスキフマル酸塩の結晶形。

【請求項 13】

XRPD パターンが、 5.0 ± 0.2 、 20.1 ± 0.2 、 22.7 ± 0.2 、および 25.2 ± 0.2 の 2 シータ値を含む、請求項 1 または 2 に記載のセスキフマル酸塩の結晶形。

【請求項 14】

実質的に図 5 に示されている通りの XRPD を有する、請求項 1、2 および 13 のいずれか一項に記載のセスキフマル酸塩の結晶形。

【請求項 15】

$110 \pm 2^\circ\text{C}$ および $118 \pm 2^\circ\text{C}$ の示差走査熱量測定 (DSC) 立ち上がり吸熱を有する、請求項 1、2、13 および 14 のいずれか一項に記載のセスキフマル酸塩の結晶形。

10

20

30

40

50

【請求項 16】

テノヒビルアラフェナミドシュウ酸塩。

【請求項 17】

シュウ酸のテノヒビルアラフェナミドに対する比が 1 ± 0.5 である、請求項 16 に記載のテノヒビルアラフェナミドシュウ酸塩。

【請求項 18】

XRPD パターンが、 4.1 ± 0.2 、 9.7 ± 0.2 、 20.8 ± 0.2 、および 25.0 ± 0.2 の 2 シータ値を含む、請求項 16 または 17 に記載のシュウ酸塩の結晶形。

【請求項 19】

実質的に図 6 に示されている通りの XRPD を有する、請求項 16 から 18 のいずれか一項に記載のシュウ酸塩の結晶形。

【請求項 20】

$196 \pm 2^\circ\text{C}$ の示差走査熱量測定 (DSC) 立ち上がり吸熱を有する、請求項 16 から 19 のいずれか一項に記載のシュウ酸塩の結晶形。

【請求項 21】

テノヒビルアラフェナミドマロン酸塩。

【請求項 22】

マロン酸のテノヒビルアラフェナミドに対する比が 1 ± 0.5 である、請求項 21 に記載のテノヒビルアラフェナミドマロン酸塩。

【請求項 23】

XRPD パターンが、 6.9 ± 0.2 、 8.7 ± 0.2 、 15.3 ± 0.2 、および 20.1 ± 0.2 の 2 シータ値を含む、請求項 21 または 22 に記載のマロン酸塩の結晶形。

【請求項 24】

実質的に図 7 に示されている通りの XRPD を有する、請求項 21 から 23 のいずれか一項に記載のマロン酸塩の結晶形。

【請求項 25】

$120 \pm 2^\circ\text{C}$ の示差走査熱量測定 (DSC) 立ち上がり吸熱を有する、請求項 21 から 24 のいずれか一項に記載のマロン酸塩の結晶形。

【請求項 26】

テノヒビルアラフェナミド L-リング酸塩。

【請求項 27】

L-リング酸のテノヒビルアラフェナミドに対する比が 1 ± 0.5 である、請求項 26 に記載のテノヒビルアラフェナミド L-リング酸塩。

【請求項 28】

XRPD パターンが、 10.0 ± 0.2 、 13.9 ± 0.2 、 16.5 ± 0.2 、および 21.2 ± 0.2 の 2 シータ値を含む、請求項 26 または 27 に記載の L-リング酸塩の結晶形。

【請求項 29】

実質的に図 8 に示されている通りの XRPD を有する、請求項 26 から 28 のいずれか一項に記載の L-リング酸塩の結晶形。

【請求項 30】

$111 \pm 2^\circ\text{C}$ の示差走査熱量測定 (DSC) 立ち上がり吸熱を有する、請求項 26 から 29 のいずれか一項に記載の L-リング酸塩の結晶形。

【請求項 31】

テノヒビルアラフェナミドサッカリン。

【請求項 32】

サッカリンのテノヒビルアラフェナミドに対する比が 1 ± 0.5 である、請求項 31 に記載のテノヒビルアラフェナミドサッカリン。

10

20

30

40

50

【請求項 33】

XRPDパターンが、 7.3 ± 0.2 、 14.4 ± 0.2 、 16.0 ± 0.2 、および 18.6 ± 0.2 の2シータ値を含む、請求項31または32に記載のサッカリンの結晶形。

【請求項 34】

実質的に図9に示されている通りのXRPDを有する、請求項31から33のいずれか一項に記載のサッカリンの結晶形。

【請求項 35】

$125 \pm 2^\circ\text{C}$ の示差走査熱量測定(DSC)立ち上がり吸熱を有する、請求項31から34のいずれか一項に記載のサッカリンの結晶形。

10

【請求項 36】

テノホビルアラフェナミド粘液酸塩。

【請求項 37】

粘液酸のテノホビルアラフェナミドに対する比が 2 ± 0.5 である、請求項36に記載のテノホビルアラフェナミド粘液酸塩。

【請求項 38】

XRPDパターンが、 6.4 ± 0.2 、 7.2 ± 0.2 、 18.1 ± 0.2 、および 19.5 ± 0.2 の2シータ値を含む、請求項36または37に記載の粘液酸塩の結晶形。

【請求項 39】

実質的に図10に示されている通りのXRPDを有する、請求項36から38のいずれか一項に記載の粘液酸塩の結晶形。

20

【請求項 40】

$180 \pm 2^\circ\text{C}$ の示差走査熱量測定(DSC)立ち上がり吸熱を有する、請求項36から39のいずれか一項に記載の粘液酸塩の結晶形。

【請求項 41】

XRPDパターンが、 8.5 ± 0.2 、 9.9 ± 0.2 、 16.9 ± 0.2 、および 21.1 ± 0.2 の2シータ値を含む、請求項36または37に記載の粘液酸塩の結晶形。

【請求項 42】

実質的に図11に示されている通りのXRPDを有する、請求項36、37および41のいずれか一項に記載の粘液酸塩の結晶形。

30

【請求項 43】

$179 \pm 2^\circ\text{C}$ の示差走査熱量測定(DSC)立ち上がり吸熱を有する、請求項36、37、41および42のいずれか一項に記載の粘液酸塩の結晶形。

【請求項 44】

テノホビルアラフェナミドマレイン酸塩。

【請求項 45】

マレイン酸のテノホビルアラフェナミドに対する比が 1 ± 0.5 である、請求項44に記載のテノホビルアラフェナミドマレイン酸塩。

【請求項 46】

XRPDパターンが、 7.6 ± 0.2 、 18.1 ± 0.2 、 21.1 ± 0.2 、および 26.0 ± 0.2 の2シータ値を含む、請求項44または45に記載のマレイン酸塩の結晶形。

40

【請求項 47】

実質的に図12に示されている通りのXRPDを有する、請求項44から46のいずれか一項に記載のマレイン酸塩の結晶形。

【請求項 48】

$114 \pm 2^\circ\text{C}$ の示差走査熱量測定(DSC)立ち上がり吸熱を有する、請求項44から47のいずれか一項に記載のマレイン酸塩の結晶形。

【請求項 49】

テノホビルアラフェナミド塩酸塩。

50

【請求項 50】

塩酸のテノヒビルアラフェナミドに対する比が 1 ± 0.5 である、請求項 49 に記載のテノヒビルアラフェナミド塩酸塩。

【請求項 51】

XRPD パターンが、 7.0 ± 0.2 、 8.6 ± 0.2 、 10.4 ± 0.2 、および 18.2 ± 0.2 の 2 シータ値を含む、請求項 49 または 50 に記載の塩酸塩の結晶形。

【請求項 52】

実質的に図 13 に示されている通りの XRPD を有する、請求項 49 から 51 のいずれか一項に記載の塩酸塩の結晶形。

【請求項 53】

$144 \pm 2^\circ\text{C}$ および $157 \pm 2^\circ\text{C}$ の示差走査熱量測定 (DSC) 立ち上がり吸熱を有する、請求項 49 から 52 のいずれか一項に記載の塩酸塩の結晶形。

【請求項 54】

テノヒビルアラフェナミドエタンスルホン酸塩。

【請求項 55】

エタンスルホン酸のテノヒビルアラフェナミドに対する比が 1 ± 0.5 である、請求項 54 に記載のテノヒビルアラフェナミドエタンスルホン酸塩。

【請求項 56】

XRPD パターンが、 9.0 ± 0.2 、 9.9 ± 0.2 、 17.0 ± 0.2 、および 21.4 ± 0.2 の 2 シータ値を含む、請求項 54 または 55 に記載のエタンスルホン酸塩の結晶形。

【請求項 57】

実質的に図 14 に示されている通りの XRPD を有する、請求項 54 から 56 のいずれか一項に記載のエタンスルホン酸塩の結晶形。

【請求項 58】

$177 \pm 2^\circ\text{C}$ の示差走査熱量測定 (DSC) 立ち上がり吸熱を有する、請求項 54 から 57 のいずれか一項に記載のエタンスルホン酸塩の結晶形。

【請求項 59】

テノヒビルアラフェナミドベンゼンスルホン酸塩。

【請求項 60】

ベンゼンスルホン酸のテノヒビルアラフェナミドに対する比が 1 ± 0.5 である、請求項 59 に記載のテノヒビルアラフェナミドベンゼンスルホン酸塩。

【請求項 61】

XRPD パターンが、 4.1 ± 0.2 、 8.3 ± 0.2 、 13.3 ± 0.2 および 17.8 ± 0.2 の 2 シータ値を含む、請求項 59 または 60 に記載のベンゼンスルホン酸塩の結晶形。

【請求項 62】

実質的に図 15 に示されている通りの XRPD を有する、請求項 59 から 61 のいずれか一項に記載のベンゼンスルホン酸塩の結晶形。

【請求項 63】

$42 \pm 2^\circ\text{C}$ および $134 \pm 2^\circ\text{C}$ の示差走査熱量測定 (DSC) 立ち上がり吸熱を有する、請求項 59 から 62 のいずれか一項に記載のベンゼンスルホン酸塩の結晶形。

【請求項 64】

XRPD パターンが、 8.7 ± 0.2 、 9.9 ± 0.2 、 10.1 ± 0.2 、および 19.7 ± 0.2 の 2 シータ値を含む、テノヒビルアラフェナミドメタンスルホン酸塩の結晶形。

【請求項 65】

実質的に図 16 a に示されている通りの XRPD を有する、テノヒビルアラフェナミドメタンスルホン酸塩の結晶形。

【請求項 66】

10

20

30

40

50

テノホビルアラフェナミド硫酸塩。

【請求項 67】

硫酸のテノホビルアラフェナミドに対する比が 1 ± 0.5 である、請求項 66 に記載のテノホビルアラフェナミド硫酸塩。

【請求項 68】

XRPD パターンが、 9.1 ± 0.2 、 11.0 ± 0.2 、 18.2 ± 0.2 および 19.7 ± 0.2 の 2 シータ値を含む、請求項 66 または 67 に記載の硫酸塩の結晶形。

【請求項 69】

実質的に図 17 に示されている通りの XRPD を有する、請求項 66 から 68 のいずれか一項に記載の硫酸塩の結晶形。

【請求項 70】

$159 \pm 2^\circ\text{C}$ の示差走査熱量測定 (DSC) 立ち上がり吸熱を有する、請求項 66 から 69 のいずれか一項に記載の硫酸塩の結晶形。

【請求項 71】

請求項 1 から 70 のいずれか一項に記載の化合物と、薬学的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物。

【請求項 72】

ヒト免疫不全ウイルス (HIV) プロテアーゼ阻害化合物、HIV の逆転写酵素の非ヌクレオシド阻害剤、HIV の逆転写酵素のヌクレオシド阻害剤、HIV の逆転写酵素のヌクレオチド阻害剤、HIV インテグラーゼ阻害剤および CCR5 阻害剤からなる群から選択される少なくとも 1 種の追加の治療剤を含む、請求項 71 に記載の医薬組成物。

【請求項 73】

HBV DNA ポリメラーゼ阻害剤、Toll 様受容体 7 モジュレーター、Toll 様受容体 8 モジュレーター、Toll 様受容体 7 および 8 モジュレーター、Toll 様受容体 3 モジュレーター、インターフェロナルファ受容体リガンド、HBsAg 阻害剤、HbcAg モジュレーター、シクロフィリン阻害剤、HBV ウイルス侵入阻害剤、NTCP 阻害剤、B 型肝炎ウイルス E 抗原阻害剤、HBx 阻害剤、cccDNA 阻害剤、HBV カプシド阻害剤、レチノイン酸誘導性遺伝子 1 の刺激物質、ならびに NOD2 の刺激物質からなる群から選択される少なくとも 1 種の追加の治療剤を含む、請求項 71 に記載の医薬組成物。

【請求項 74】

HIV 感染症を処置するための方法であって、それを必要とする被験体に、請求項 1 から 70 のいずれか一項に記載の化合物の治療有効量を投与することを含む方法。

【請求項 75】

HIV プロテアーゼ阻害化合物、HIV の逆転写酵素の非ヌクレオシド阻害剤、HIV の逆転写酵素のヌクレオシド阻害剤、HIV の逆転写酵素のヌクレオチド阻害剤、HIV インテグラーゼ阻害剤および CCR5 阻害剤からなる群から選択される 1 種または複数種の追加の治療剤を前記被験体に投与することをさらに含む、請求項 74 に記載の方法。

【請求項 76】

B 型肝炎ウイルス (HBV) 感染症を処置するための方法であって、それを必要とする被験体に、請求項 1 から 70 のいずれか一項に記載の化合物の治療有効量を投与することを含む方法。

【請求項 77】

HBV DNA ポリメラーゼ阻害剤、Toll 様受容体 7 モジュレーター、Toll 様受容体 8 モジュレーター、Toll 様受容体 7 および 8 モジュレーター、Toll 様受容体 3 モジュレーター、インターフェロナルファ受容体リガンド、HBsAg 阻害剤、HbcAg モジュレーター、シクロフィリン阻害剤、HBV 治療ワクチン、HBV ウイルス侵入阻害剤、NTCP 阻害剤、低分子干渉 RNA、B 型肝炎ウイルス E 抗原阻害剤、HBx 阻害剤、cccDNA 阻害剤、HBV 抗体、HBV カプシド阻害剤、レチノイン酸誘導性遺伝子 1 の刺激物質、ならびに NOD2 の刺激物質からなる群から選択される 1 種また

10

20

30

40

50

は複数種の追加の治療剤を、前記被験体に投与することをさらに含む、請求項 76 に記載の方法。

【請求項 78】

HIV の予防的または治療的処置における使用のための、請求項 1 から 70 のいずれか一項に記載の化合物または請求項 71 から 72 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 79】

HBV の予防的または治療的処置における使用のための、請求項 1 から 70 のいずれか一項に記載の化合物または請求項 71 および 73 のいずれか一項に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

10

【0001】

テノホビルアラフェナミド (TAF) は HIV および HBV の処置および予防に有用なヌクレオチド逆転写酵素阻害剤である。TAF ヘミフマル酸塩は米国特許第 8, 754, 065 号 (本明細書でその全体が参照により組み込まれている) に記載されている。米国特許第 6, 043, 230 号 (本明細書でその全体が参照により組み込まれている) および他の刊行物は、ヌクレオチド類似体、例えば、テノホビルジソプロキシルなどの抗ウイルス特異性について記載している。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0002】

20

【特許文献 1】 米国特許第 8 754 065 号明細書

【特許文献 2】 米国特許第 6 043 230 号明細書

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0003】

本発明の開示は、テノホビルアラフェナミドの共結晶、塩および結晶形態ならびにこのような形態の調製、使用および単離のための方法を提供する。

【0004】

一部の実施形態は、テノホビルアラフェナミドセスキフマル酸塩およびその結晶形を提供する。一部の実施形態は、テノホビルアラフェナミドセスキフマル酸塩溶媒和物およびその結晶形を提供し、溶媒はイソプロパノール、メチルエチルケトン、テトラヒドロフランおよびアセトンからなる群から選択される。

30

【0005】

別の実施形態は、テノホビルアラフェナミドシュウ酸塩およびその結晶形を提供する。別の実施形態は、テノホビルアラフェナミドマロン酸塩およびその結晶形を提供する。別の実施形態は、テノホビルアラフェナミド L- リンゴ酸塩およびその結晶形を提供する。別の実施形態は、テノホビルアラフェナミドサッカリンおよびその結晶形を提供する。別の実施形態は、テノホビルアラフェナミド粘液酸塩およびその結晶形を提供する。別の実施形態は、テノホビルアラフェナミドマレイン酸塩およびその結晶形を提供する。別の実施形態は、テノホビルアラフェナミド塩酸塩およびその結晶形を提供する。別の実施形態は、テノホビルアラフェナミドエタンスルホン酸塩およびその結晶形を提供する。別の実施形態は、テノホビルアラフェナミドベンゼンスルホン酸塩およびその結晶形を提供する。

40

【0006】

別の実施形態は、テノホビルアラフェナミドメタンスルホン酸塩の結晶形を提供し、XRPD パターンは、8. 7 ± 0. 2、9. 9 ± 0. 2、10. 1 ± 0. 2、および 19. 7 ± 0. 2 の 2 シータ値を含む。別の実施形態は、実質的に図 16 a に示されている通りの XRPD を有するテノホビルアラフェナミドメタンスルホン酸塩の結晶形を提供する。

【0007】

別の実施形態は、テノホビルアラフェナミドメタンスルホン酸塩の結晶形を提供し、X

50

R P D パターンは、9. 0、9. 5、18. 6、および $22. 4 \pm 0. 2$ の 2 シータ値を含む。別の実施形態は、実質的に図 16 b に示されている通りの X R P D を有するテノホビルアラフェナミドメタンスルホン酸塩の結晶形を提供する。

【0008】

別の実施形態は、テノホビルアラフェナミド硫酸塩およびその結晶形を提供する。

【0009】

一部の実施形態では、本明細書で開示されているテノホビルアラフェナミドの共結晶、塩および／または結晶形と、薬学的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物が提供される。

【0010】

一部の実施形態では、H I V 感染症を処置するための方法であって、本明細書で開示されているテノホビルアラフェナミドの共結晶、塩および／または結晶形の治療有効量を、それを必要とする被験体に投与することを含む方法が提供される。

【0011】

一部の実施形態では、B 型肝炎ウイルス (H B V) 感染症を処置するための方法であって、本明細書で開示されているテノホビルアラフェナミドの共結晶、塩および／または結晶形の治療有効量を、それを必要とする被験体に投与することを含む方法が提供される。

【0012】

一部の実施形態では、H I V の予防的または治療的処置における使用のための、本明細書で開示されているテノホビルアラフェナミドの共結晶、塩および／もしくは結晶形またはその組成物が提供される。

【0013】

一部の実施形態では、H B V の予防的または治療的処置における使用のための、本明細書で開示されているテノホビルアラフェナミドの共結晶、塩および／もしくは結晶形またはその組成物が提供される。

【図面の簡単な説明】

【0014】

【図 1】図 1 は、T A F セスキフマル酸塩イソプロパノール溶媒和物の実験的粉末 X 線回折 (X R P D) パターンを提示している。

【0015】

【図 2】図 2 は、T A F セスキフマル酸塩メチルエチルケトン溶媒和物の実験的粉末 X 線回折 (X R P D) パターンを提示している。

【0016】

【図 3】図 3 は、T A F セスキフマル酸塩 T H F 溶媒和物の実験的粉末 X 線回折 (X R P D) パターンを提示している。

【0017】

【図 4】図 4 は、T A F セスキフマル酸塩アセトン溶媒和物の実験的粉末 X 線回折 (X R P D) パターンを提示している。

【0018】

【図 5】図 5 は、T A F セスキフマル酸塩の実験的粉末 X 線回折 (X R P D) パターンを提示している。

【0019】

【図 6】図 6 は、T A F シュウ酸塩の実験的粉末 X 線回折 (X R P D) パターンを提示している。

【0020】

【図 7】図 7 は、T A F マロン酸塩の実験的粉末 X 線回折 (X R P D) パターンを提示している。

【0021】

【図 8】図 8 は、T A F L - リンゴ酸塩の実験的粉末 X 線回折 (X R P D) パターンを提示している。

10

20

30

40

50

【0022】

【図9】図9は、TAFサッカリンの実験的粉末X線回折（XRPD）パターンを提示している。

【0023】

【図10】図10は、TAF粘液酸塩パターン1の実験的粉末X線回折（XRPD）パターンを提示している。

【0024】

【図11】図11は、TAF粘液酸塩パターン2の実験的粉末X線回折（XRPD）パターンを提示している。

【0025】

【図12】図12は、TAFマレイン酸塩の実験的粉末X線回折（XRPD）パターンを提示している。

【0026】

【図13】図13は、TAF塩酸塩の実験的粉末X線回折（XRPD）パターンを提示している。

【0027】

【図14】図14は、TAFエタンスルホン酸塩の実験的粉末X線回折（XRPD）パターンを提示している。

【0028】

【図15】図15は、TAFベンゼンスルホン酸塩の実験的粉末X線回折（XRPD）パターンを提示している。

【0029】

【図16a】図16aは、TAFメタンスルホン酸塩パターン1の実験的粉末X線回折（XRPD）パターンを提示している。

【0030】

【図16b】図16bは、TAFメタンスルホン酸塩パターン2の実験的粉末X線回折（XRPD）パターンを提示している。

【0031】

【図17】図17は、TAF硫酸塩の実験的粉末X線回折（XRPD）パターンを提示している。

【0032】

【図18】図18は、テノホビルアラフェナミド塩酸塩の実験的示差走査熱量測定（DSC）および熱重量分析（TGA）サーモグラムを提示している。

【0033】

【図19】図19は、テノホビルアラフェナミドシュウ酸塩の実験的示差走査熱量測定（DSC）サーモグラムを提示している。

【0034】

【図20】図20は、テノホビルアラフェナミドシュウ酸塩の実験的熱重量分析（TGA）サーモグラムを提示している。

【0035】

【図21】図21は、TAFセスキフマル酸塩イソプロパノール溶媒和物の実験的示差走査熱量測定（DSC）を提示している。

【0036】

【図22】図22は、TAFセスキフマル酸塩の実験的示差走査熱量測定（DSC）を提示している。

【0037】

【図23】図23は、TAFサッカリンの実験的示差走査熱量測定（DSC）および熱重量分析（TGA）を提示している。

【0038】

【図24】図24は、TAFマロン酸塩の実験的示差走査熱量測定（DSC）および熱重

10

20

30

40

50

量分析 (TGA) を提示している。

【0039】

【図25】図25は、TAF L-リノゴ酸塩の実験的示差走査熱量測定 (DSC) および熱重量分析 (TGA) を提示している。

【0040】

【図26】図26は、TAF 硫酸塩の実験的示差走査熱量測定 (DSC) および熱重量分析 (TGA) を提示している。

【0041】

【図27】図27は、TAF マレイン酸塩の実験的示差走査熱量測定 (DSC) および熱重量分析 (TGA) を提示している。

10

【0042】

【図28】図28は、TAF エタンスルホン酸塩の実験的示差走査熱量測定 (DSC) および熱重量分析 (TGA) を提示している。

【0043】

【図29】図29は、TAF ベンゼンスルホン酸塩の実験的示差走査熱量測定 (DSC) および熱重量分析 (TGA) を提示している。

【0044】

【図30】図30は、TAF メタンスルホン酸塩パターン1の実験的示差走査熱量測定 (DSC) および熱重量分析 (TGA) を提示している。

【0045】

【図31】図31は、TAF 粘液酸塩パターン1 (RC-947-20-38) およびパターン2 (RC-947-20-37) の実験的示差走査熱量測定 (DSC) および熱重量分析 (TGA) を提示している。

20

【0046】

【図32】図32は、TAF p-トルエンスルホン酸塩の実験的示差走査熱量測定 (DSC) および熱重量分析 (TGA) を提示している。

【0047】

【図33】図33は、テノホビルアラフェナミドセスキフマル酸塩IPA溶媒和物 (パターン1) の実験的熱重量分析を提示している。

【0048】

【図34】図34は、テノホビルアラフェナミドセスキフマル酸塩MEK溶媒和物 (パターン2) の実験的熱重量分析を提示している。

30

【0049】

【図35】図35は、テノホビルアラフェナミドセスキフマル酸塩THF溶媒和物 (パターン3) の実験的熱重量分析を提示している。

【0050】

【図36】図36は、テノホビルアラフェナミドセスキフマル酸塩アセトン溶媒和物 (パターン4) の実験的熱重量分析を提示している。

【0051】

【図37】図37は、テノホビルアラフェナミドセスキフマル酸塩 (パターン5) の実験的熱重量分析を提示している。

40

【発明を実施するための形態】

【0052】

定義：

「結晶化する」という用語は、非晶質形態からまたは別個の結晶形からの結晶形態の形成のプロセスを指す (すなわち、結晶形態の相互変換) 。

【0053】

「DSC」は示差走査熱量測定を意味する。

【0054】

「MEK」はメチルエチルケトンを意味する。

50

【0055】

「IPA」はイソプロパノールを意味する。

【0056】

「MTBE」はメチル *tert*-ブチルエーテルを意味する。

【0057】

「EtOAc」は酢酸エチルを意味する。

【0058】

「THF」はテトラヒドロフランを意味する。

【0059】

「RH」は相対湿度を意味する。

10

【0060】

「X容量」は、反応において使用される溶媒の量を指すために使用される場合、溶媒のX容量がテノホビルアラフェナミドの各単位重量に対して使用されることを意味する。例えば、溶媒の「50容量」は、1gのテノホビルアラフェナミドに対して50mLの溶媒または1kgのテノホビルアラフェナミドに対して50Lの溶媒を指す。

【0061】

「溶媒和物」は、本明細書に記載されている化合物の1つまたは複数の分子を、溶媒の1つまたは複数の分子と共に含む凝集物を指す。溶媒は水であってよく、この場合溶媒和物は水和物であってよい。あるいは、溶媒は有機溶媒であってもよい。

【0062】

20

独特なパターンを含む組成物について言及している場合、「材料」という用語は、結晶形態および／または非晶質形態の単一の形態または結晶形態および／または非晶質形態の混合物を指す。

【0063】

交換可能なように使用される「PXRD」または「XRPD」は、固体形態の粉末X線回折パターンを指す。

【0064】

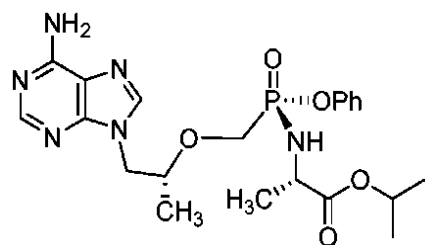
粉末X線回折パターンに関連する「実質的に」という用語は、参照したパターンと共通して少なくとも4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14もしくは15のピークを有するスペクトル、または参照したピーク内で±0.2度の2シータ角においてピークを有するパターンを指す。

30

【0065】

「テノホビルアラフェナミド」または「TAF」は以下の化学構造を有する。

【化1】



40

【0066】

シード添加とは、単結晶またはそれ超の結晶を使用して、混合物、溶液、または懸濁液からより多くの結晶の形成を誘導する技術である。シード添加量 (seeding amount) とは、混合物、溶液、または懸濁液に加える場合、化合物の所望の形態の形成を引き起こすことができる材料の量である。理論的には、この量は微量であり得るが、実際には、より大きな量が使用される。この量は合理的に取り扱うことができ、化合物の所望の形態の形成を引き起こすのに十分な任意の量であり得る。非限定的例として、基準化合物に基づき、種結晶化合物の0.0001%～50%wt/wtの量をシード添加量として使用することができる。

50

【0067】

「C」という用語は、温度に関連して使用する場合、摂氏またはCelsiusを意味する。

【0068】

「周辺温度」または「室温」とは、物体を取り囲んでいる大気温度である。これは室内の温度であり、一般的には摂氏約15～約25度である。

【0069】

「治療有効量」は、状態を予防する、または処置している障害の症状の1つもしくは複数がある程度和らげる、投与される化合物の量を指す。本明細書での使用に対して適切な医薬組成物は、活性成分が意図した目的を達成するのに十分な量で含有されている組成物を含む。治療有効量の決定は、特に本明細書に提供されている詳細な開示の観点から、十分に当業者の能力の範囲内にある。

10

【0070】

実際に、投与される化合物の量は、体重1kg当たり約0.001～100mgの範囲にあり、このような全用量は一度にまたは分割用量で与えられる。これは、単独でまたは1種もしくは複数種の他の薬物と組み合わせて投与されてもよい。一般的に、これは1種または複数種の薬学的に許容される賦形剤と共同で製剤として投与される。賦形剤の選択は、特定の投与モード、溶解度および安定性に対する賦形剤の効果、ならびに剤形の性質などの因子に大幅に依存する。

【0071】

20

本明細書に記載されている化合物の送達に対して適切な医薬組成物およびこれらの調製のための方法は、当業者に容易に明らかである。このような組成物およびこれらの調製のための方法は、例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences、第19版(Mack Publishing Company、1995年)に見出すことができる。

【0072】

一実施形態では、本発明はテノホビルアラフェナミドセスキフマル酸塩を提供する。

【0073】

一部の実施形態では、フマル酸のテノホビルアラフェナミドに対する比は1.5±0.1である。

【0074】

30

一部の実施形態では、フマル酸のテノホビルアラフェナミドに対する比は1.5±0.2である。

【0075】

一部の実施形態では、フマル酸のテノホビルアラフェナミドに対する比は1.5±0.3である。

【0076】

一部の実施形態では、フマル酸のテノホビルアラフェナミドに対する比は1.5±0.4である。

【0077】

40

一部の実施形態では、フマル酸のテノホビルアラフェナミドに対する比は1.5±0.05である。

【0078】

一部の実施形態では、テノホビルアラフェナミドセスキフマル酸塩は溶媒和物であり、溶媒はイソプロパノール、メチルエチルケトン、テトラヒドロフランおよびアセトンからなる群から選択される。

【0079】

一部の実施形態では、テノホビルアラフェナミドセスキフマル酸塩は溶媒和物であり、溶媒はイソプロパノールである。

【0080】

別の実施形態は、テノホビルアラフェナミドセスキフマル酸塩溶媒和物の結晶形を提供

50

し、溶媒はイソプロパノールであり、XRPDパターンは、 4.5 ± 0.2 、 20.4 ± 0.2 、 26.5 ± 0.2 、および 26.9 ± 0.2 の2シータ値を含む。

【0081】

別の実施形態は、テノヒビルアラフェナミドセスキフマル酸塩溶媒和物の結晶形を提供し、溶媒はイソプロパノールであり、XRPDパターンは、以下のうちの少なくとも4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、または24からなる群から選択される、2シータ値を含む： 4.5 、 11.8 、 13.2 、 14.1 、 16.7 、 18.3 、 19.8 、 20.4 、 22.0 、 22.6 、 23.9 、 24.3 、 25.9 、 26.5 、 26.9 、 29.1 、 29.7 、 31.0 、 31.4 、 32.6 、 33.6 、 35.9 、 37.1 、および 39.0 。

10

【0082】

別の実施形態は、テノヒビルアラフェナミドセスキフマル酸塩溶媒和物の結晶形を提供し、溶媒はイソプロパノールであり、XRPDは実質的に図1に示されている通りである。

【0083】

別の実施形態は、テノヒビルアラフェナミドセスキフマル酸塩溶媒和物の結晶形を提供し、溶媒はイソプロパノールであり、示差走査熱量測定(DSC)は $54 \pm 2^\circ\text{C}$ および $112 \pm 2^\circ\text{C}$ の立ち上がり吸熱(onset endotherm)を有する。

【0084】

別の実施形態は、テノヒビルアラフェナミドセスキフマル酸塩溶媒和物の結晶形を提供し、溶媒はイソプロパノールであり、示差走査熱量測定(DSC)は $54 \pm 1^\circ\text{C}$ および $112 \pm 1^\circ\text{C}$ の立ち上がり吸熱を有する。

20

【0085】

別の実施形態は、テノヒビルアラフェナミドセスキフマル酸塩溶媒和物の結晶形を提供し、溶媒はイソプロパノールであり、示差走査熱量測定(DSC)は約 54°C および約 112°C の立ち上がり吸熱を有する。

【0086】

一部の実施形態では、テノヒビルアラフェナミドセスキフマル酸塩は溶媒和物であり、溶媒はメチルエチルケトンである。

30

【0087】

別の実施形態は、テノヒビルアラフェナミドセスキフマル酸塩溶媒和物の結晶形を提供し、溶媒はメチルエチルケトンであり、XRPDパターンは、 4.6 ± 0.2 、 22.8 ± 0.2 、 27.4 ± 0.2 、および 27.8 ± 0.2 の2シータ値を含む。

【0088】

別の実施形態は、テノヒビルアラフェナミドセスキフマル酸塩溶媒和物の結晶形を提供し、溶媒はメチルエチルケトンであり、XRPDパターンは、以下のうちの少なくとも4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29または30からなる群から選択される、2シータ値を含む： 4.6 、 10.6 、 11.3 、 11.9 、 12.4 、 13.6 、 15.0 、 15.3 、 16.2 、 17.1 、 17.6 、 18.2 、 18.7 、 19.1 、 19.5 、 20.4 、 20.7 、 21.1 、 22.4 、 22.8 、 23.3 、 24.5 、 27.4 、 27.8 、 30.1 、 32.0 、 32.4 、 33.6 、 34.8 、および 37.0 。

40

【0089】

別の実施形態は、テノヒビルアラフェナミドセスキフマル酸塩溶媒和物の結晶形を提供し、溶媒はメチルエチルケトンであり、XRPDは実質的に図2に示されている通りである。

【0090】

一部の実施形態では、テノヒビルアラフェナミドセスキフマル酸塩は溶媒和物であり、

50

溶媒はテトラヒドロフランである。

【0091】

別の実施形態は、テノホビルアラフェナミドセスキフマル酸塩溶媒和物の結晶形を提供し、溶媒はテトラヒドロフランであり、XRPDパターンは、 4.5 ± 0.2 、 22.6 ± 0.2 、 27.2 ± 0.2 、および 27.7 ± 0.2 の2シータ値を含む。

【0092】

別の実施形態は、テノホビルアラフェナミドセスキフマル酸塩溶媒和物の結晶形を提供し、溶媒はテトラヒドロフランであり、XRPDパターンは、以下のうちの少なくとも4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、または23からなる群から選択される、2シータ値を含む： 4.5 、 10.5 、 11.2 、 11.9 、 12.3 、 13.5 、 15.3 、 16.3 、 18.2 、 18.6 、 20.2 、 20.9 、 22.6 、 23.1 、 24.4 、 27.2 、 27.7 、 29.9 、 30.9 、 31.8 、 34.6 、 36.7 、および 38.0 。

10

【0093】

別の実施形態は、テノホビルアラフェナミドセスキフマル酸塩溶媒和物の結晶形を提供し、溶媒はテトラヒドロフランであり、XRPDは実質的に図3に示されている通りである。

【0094】

一部の実施形態では、テノホビルアラフェナミドセスキフマル酸塩は溶媒和物であり、溶媒はアセトンである。

20

【0095】

別の実施形態は、テノホビルアラフェナミドセスキフマル酸塩溶媒和物の結晶形を提供し、溶媒はアセトンであり、XRPDパターンは、 4.6 ± 0.2 、 22.9 ± 0.2 、 27.6 ± 0.2 および 28.0 ± 0.2 の2シータ値を含む。

【0096】

別の実施形態は、テノホビルアラフェナミドセスキフマル酸塩溶媒和物の結晶形を提供し、溶媒はアセトンであり、XRPDパターンは、以下のうちの少なくとも4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、または21からなる群から選択される、2シータ値を含む： 4.6 、 10.5 、 11.3 、 12.4 、 13.7 、 15.4 、 17.2 、 17.6 、 18.3 、 19.1 、 20.5 、 20.8 、 21.2 、 22.5 、 22.9 、 23.5 、 24.6 、 27.6 、 28.0 、 30.3 、および 32.3 。

30

【0097】

別の実施形態は、テノホビルアラフェナミドセスキフマル酸塩溶媒和物の結晶形を提供し、溶媒はアセトンであり、XRPDは実質的に図4に示されている通りである。

【0098】

別の実施形態は、テノホビルアラフェナミドセスキフマル酸塩の結晶形を提供し、XRPDパターンは、 5.0 ± 0.2 、 20.1 ± 0.2 、 22.7 ± 0.2 、および 25.2 ± 0.2 の2シータ値を含む。

【0099】

別の実施形態は、テノホビルアラフェナミドセスキフマル酸塩の結晶形を提供し、XRPDパターンは、以下のうちの少なくとも4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、または16からなる群から選択される、2シータ値を含む： 5.0 、 10.6 、 11.0 、 15.0 、 16.2 、 17.9 、 18.8 、 20.1 、 22.7 、 24.5 、 25.2 、 27.7 、 28.9 、 29.4 、 30.3 、および 32.9 。

40

【0100】

別の実施形態は、実質的に図5に示されている通りのXRPDを有するテノホビルアラフェナミドセスキフマル酸塩の結晶形を提供する。

【0101】

別の実施形態は、 $110 \pm 2^\circ\text{C}$ および $118 \pm 2^\circ\text{C}$ の示差走査熱量測定(DSC)立ち

50

上がり吸熱を有するテノホビルアラフェナミドセスキフマル酸塩の結晶形を提供する。

【0102】

別の実施形態は、 $110 \pm 1^\circ\text{C}$ および $118 \pm 1^\circ\text{C}$ の示差走査熱量測定（DSC）立ち上がり吸熱を有するテノホビルアラフェナミドセスキフマル酸塩の結晶形を提供する。

【0103】

別の実施形態は、約 110°C および約 118°C の示差走査熱量測定（DSC）立ち上がり吸熱を有するテノホビルアラフェナミドセスキフマル酸塩の結晶形を提供する。

【0104】

別の実施形態は、テノホビルアラフェナミドシュウ酸塩を提供する。

【0105】

一部の実施形態では、シュウ酸のテノホビルアラフェナミドに対する比は 1 ± 0.5 である。

【0106】

一部の実施形態では、シュウ酸のテノホビルアラフェナミドに対する比は 1 ± 0.4 である。

【0107】

一部の実施形態では、シュウ酸のテノホビルアラフェナミドに対する比は 1 ± 0.3 である。

【0108】

一部の実施形態では、シュウ酸のテノホビルアラフェナミドに対する比は 1 ± 0.2 である。

【0109】

一部の実施形態では、シュウ酸のテノホビルアラフェナミドに対する比は 1 ± 0.1 である。

【0110】

一部の実施形態では、シュウ酸のテノホビルアラフェナミドに対する比は 1 ± 0.05 である。

【0111】

別の実施形態は、テノホビルアラフェナミドシュウ酸塩の結晶形を提供し、XRPDパターンは、 4.1 ± 0.2 、 9.7 ± 0.2 、 20.8 ± 0.2 、および 25.0 ± 0.2 の2シータ値を含む。

【0112】

別の実施形態は、テノホビルアラフェナミドシュウ酸塩の結晶形を提供し、XRPDパターンは、以下のうちの少なくとも4、5、6、7、8、9、10、または11からなる群から選択される、2シータ値を含む： 4.1 、 7.6 、 9.7 、 12.4 、 12.8 、 16.6 、 20.8 、 22.8 、 24.0 、 25.0 、および 29.1 。

【0113】

別の実施形態は、実質的に図6に示されている通りのXRPDを有するテノホビルアラフェナミドシュウ酸塩の結晶形を提供する。

【0114】

別の実施形態は、 $196 \pm 2^\circ\text{C}$ の示差走査熱量測定（DSC）立ち上がり吸熱を有するテノホビルアラフェナミドシュウ酸塩の結晶形を提供する。

【0115】

別の実施形態は、 $196 \pm 1^\circ\text{C}$ の示差走査熱量測定（DSC）立ち上がり吸熱を有するテノホビルアラフェナミドシュウ酸塩の結晶形を提供する。

【0116】

別の実施形態は、約 196°C の示差走査熱量測定（DSC）立ち上がり吸熱を有するテノホビルアラフェナミドシュウ酸塩の結晶形を提供する。

【0117】

別の実施形態は、テノホビルアラフェナミドマロン酸塩を提供する。

10

20

30

40

50

【0118】

一部の実施形態では、マロン酸のテノヒビルアラフェナミドに対する比は 1 ± 0.5 である。

【0119】

一部の実施形態では、マロン酸のテノヒビルアラフェナミドに対する比は 1 ± 0.4 である。

【0120】

一部の実施形態では、マロン酸のテノヒビルアラフェナミドに対する比は 1 ± 0.3 である。

【0121】

一部の実施形態では、マロン酸のテノヒビルアラフェナミドに対する比は 1 ± 0.2 である。

【0122】

一部の実施形態では、マロン酸のテノヒビルアラフェナミドに対する比は 1 ± 0.1 である。

【0123】

一部の実施形態では、マロン酸のテノヒビルアラフェナミドに対する比は 1 ± 0.05 である。

【0124】

別の実施形態は、テノヒビルアラフェナミドマロン酸塩の結晶形を提供し、XRPDパターンは、 6.9 ± 0.2 、 8.7 ± 0.2 、 15.3 ± 0.2 、および 20.1 ± 0.2 の2シータ値を含む。

【0125】

別の実施形態は、テノヒビルアラフェナミドマロン酸塩の結晶形を提供し、XRPDパターンは、以下のうちの少なくとも4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、または22からなる群から選択される、2シータ値を含む： 4.0 、 6.9 、 8.7 、 11.8 、 12.9 、 15.0 、 15.3 、 17.4 、 18.2 、 19.4 、 20.1 、 20.5 、 21.2 、 21.9 、 22.9 、 24.1 、 25.6 、 26.4 、 27.0 、 27.7 、 29.0 、および 29.7 。

【0126】

別の実施形態は、実質的に図7に示されている通りのXRPDを有するテノヒビルアラフェナミドマロン酸塩の結晶形を提供する。

【0127】

別の実施形態は、 $120 \pm 2^\circ\text{C}$ の示差走査熱量測定(DSC)立ち上がり吸熱を有するテノヒビルアラフェナミドマロン酸塩の結晶形を提供する。

【0128】

別の実施形態は、 $120 \pm 1^\circ\text{C}$ の示差走査熱量測定(DSC)立ち上がり吸熱を有するテノヒビルアラフェナミドマロン酸塩の結晶形を提供する。

【0129】

別の実施形態は、約 120°C の示差走査熱量測定(DSC)立ち上がり吸熱を有するテノヒビルアラフェナミドマロン酸塩の結晶形を提供する。

【0130】

別の実施形態は、テノヒビルアラフェナミドL-リング酸塩を提供する。

【0131】

一部の実施形態では、L-リング酸のテノヒビルアラフェナミドに対する比は 1 ± 0.5 である。

【0132】

一部の実施形態では、L-リング酸のテノヒビルアラフェナミドに対する比は 1 ± 0.4 である。

10

20

30

40

50

【0133】

一部の実施形態では、L-リンゴ酸のテノホビルアラフェナミドに対する比は 1 ± 0.3 である。

【0134】

一部の実施形態では、L-リンゴ酸のテノホビルアラフェナミドに対する比は 1 ± 0.2 である。

【0135】

一部の実施形態では、L-リンゴ酸のテノホビルアラフェナミドに対する比は 1 ± 0.1 である。

【0136】

一部の実施形態では、L-リンゴ酸のテノホビルアラフェナミドに対する比は 1 ± 0.05 である。

【0137】

別の実施形態は、テノホビルアラフェナミドL-リンゴ酸塩の結晶形を提供し、XRPDパターンは、 10.0 ± 0.2 、 13.9 ± 0.2 、 16.5 ± 0.2 、および 21.2 ± 0.2 の2シータ値を含む。

【0138】

別の実施形態は、テノホビルアラフェナミドL-リンゴ酸塩の結晶形を提供し、XRPDパターンは、以下のうちの少なくとも4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、または16からなる群から選択される、2シータ値を含む： 5.3 、 10.0 、 12.0 、 13.4 、 13.9 、 15.3 、 16.5 、 17.9 、 19.4 、 20.2 、 21.2 、 22.0 、 23.1 、 24.0 、 26.2 、および 27.0 。

【0139】

別の実施形態は、実質的に図8に示されている通りのXRPDを有するテノホビルアラフェナミドL-リンゴ酸塩の結晶形を提供する。

【0140】

別の実施形態は、 $111 \pm 2^\circ\text{C}$ の示差走査熱量測定(DSC)立ち上がり吸熱を有するテノホビルアラフェナミドL-リンゴ酸塩の結晶形を提供する。

【0141】

別の実施形態は、 $111 \pm 1^\circ\text{C}$ の示差走査熱量測定(DSC)立ち上がり吸熱を有するテノホビルアラフェナミドL-リンゴ酸塩の結晶形を提供する。

【0142】

別の実施形態は、約 111°C の示差走査熱量測定(DSC)立ち上がり吸熱を有するテノホビルアラフェナミドL-リンゴ酸塩の結晶形を提供する。

【0143】

別の実施形態は、テノホビルアラフェナミドサッカリンを提供する。

【0144】

一部の実施形態では、サッカリンのテノホビルアラフェナミドに対する比は 1 ± 0.5 である。

【0145】

一部の実施形態では、サッカリンのテノホビルアラフェナミドに対する比は 1 ± 0.4 である。

【0146】

一部の実施形態では、サッカリンのテノホビルアラフェナミドに対する比は 1 ± 0.3 である。

【0147】

一部の実施形態では、サッカリンのテノホビルアラフェナミドに対する比は 1 ± 0.2 である。

【0148】

一部の実施形態では、サッカリンのテノホビルアラフェナミドに対する比は 1 ± 0.1

10

20

30

40

50

である。

【0149】

一部の実施形態では、サッカリンのテノヒビルアラフェナミドに対する比は 1 ± 0.05 である。

【0150】

別の実施形態は、テノヒビルアラフェナミドサッカリンの結晶形を提供し、XRPDパターンは、 7.3 ± 0.2 、 14.4 ± 0.2 、 16.0 ± 0.2 、および 18.6 ± 0.2 の2シータ値を含む。

【0151】

別の実施形態は、テノヒビルアラフェナミドサッカリンの結晶形を提供し、XRPDパターンは、以下のうちの少なくとも4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、または19からなる群から選択される、2シータ値を含む： 3.7 、 7.3 、 7.8 、 9.9 、 10.8 、 11.3 、 12.3 、 13.8 、 14.4 、 16.0 、 18.0 、 18.6 、 21.7 、 22.5 、 23.7 、 25.0 、 26.3 、 27.7 、および 29.2 。

10

【0152】

別の実施形態は、実質的に図9に示されている通りのXRPDを有するテノヒビルアラフェナミドサッカリンの結晶形を提供する。

【0153】

別の実施形態は、 $125 \pm 2^\circ\text{C}$ の示差走査熱量測定(DSC)立ち上がり吸熱を有するテノヒビルアラフェナミドサッカリンの結晶形を提供する。

20

【0154】

別の実施形態は、 $125 \pm 1^\circ\text{C}$ の示差走査熱量測定(DSC)立ち上がり吸熱を有するテノヒビルアラフェナミドサッカリンの結晶形を提供する。

【0155】

別の実施形態は、約 125°C の示差走査熱量測定(DSC)立ち上がり吸熱を有するテノヒビルアラフェナミドサッカリンの結晶形を提供する。

【0156】

別の実施形態は、テノヒビルアラフェナミド粘液酸塩を提供する。

【0157】

一部の実施形態では、粘液酸のテノヒビルアラフェナミドに対する比は 2 ± 0.5 である。

30

【0158】

一部の実施形態では、粘液酸のテノヒビルアラフェナミドに対する比は 2 ± 0.4 である。

【0159】

一部の実施形態では、粘液酸のテノヒビルアラフェナミドに対する比は 2 ± 0.3 である。

【0160】

一部の実施形態では、粘液酸のテノヒビルアラフェナミドに対する比は 2 ± 0.2 である。

40

【0161】

一部の実施形態では、粘液酸のテノヒビルアラフェナミドに対する比は 2 ± 0.1 である。

【0162】

一部の実施形態では、粘液酸のテノヒビルアラフェナミドに対する比は 2 ± 0.05 である。

【0163】

別の実施形態は、テノヒビルアラフェナミド粘液酸塩の結晶形を提供し、XRPDパターンは、 6.4 ± 0.2 、 7.2 ± 0.2 、 18.1 ± 0.2 、および 19.5 ± 0.2

50

の 2 シータ値を含む。

【0164】

別の実施形態は、テノホビルアラフェナミド粘液酸塩の結晶形を提供し、XRPDパターンは、以下のうちの少なくとも4、5、6、7、8、9、10、11、12、または13からなる群から選択される、2シータ値を含む：3.8、4.3、6.4、7.2、8.4、10.6、11.7、12.8、18.1、19.5、21.0、22.9、および26.9。

【0165】

別の実施形態は、実質的に図10に示されている通りのXRPDを有するテノホビルアラフェナミド粘液酸塩の結晶形を提供する。

10

【0166】

別の実施形態は、 180 ± 2 °Cの示差走査熱量測定(DSC)立ち上がり吸熱を有するテノホビルアラフェナミド粘液酸塩の結晶形を提供する。

【0167】

別の実施形態は、 180 ± 1 °Cの示差走査熱量測定(DSC)立ち上がり吸熱を有するテノホビルアラフェナミド粘液酸塩の結晶形を提供する。

【0168】

別の実施形態は、約 180 °Cの示差走査熱量測定(DSC)立ち上がり吸熱を有するテノホビルアラフェナミド粘液酸塩の結晶形を提供する。

【0169】

別の実施形態は、テノホビルアラフェナミド粘液酸塩の結晶形を提供し、XRPDパターンは、 8.5 ± 0.2 、 9.9 ± 0.2 、 16.9 ± 0.2 、および 21.1 ± 0.2 の2シータ値を含む。

20

【0170】

別の実施形態は、テノホビルアラフェナミド粘液酸塩の結晶形を提供し、XRPDパターンは、以下のうちの少なくとも4、5、6、7、8、9、10、11、または12からなる群から選択される、2シータ値を含む：4.2、6.7、8.5、9.9、13.3、16.9、18.6、19.6、21.1、22.9、26.2、および29.2。

【0171】

別の実施形態は、実質的に図11に示されている通りのXRPDを有するテノホビルアラフェナミド粘液酸塩の結晶形を提供する。

30

【0172】

別の実施形態は、 179 ± 2 °Cの示差走査熱量測定(DSC)立ち上がり吸熱を有するテノホビルアラフェナミド粘液酸塩の結晶形を提供する。

【0173】

別の実施形態は、 179 ± 1 °Cの示差走査熱量測定(DSC)立ち上がり吸熱を有するテノホビルアラフェナミド粘液酸塩の結晶形を提供する。

【0174】

別の実施形態は、約 179 °Cの示差走査熱量測定(DSC)立ち上がり吸熱を有するテノホビルアラフェナミド粘液酸塩の結晶形を提供する。

40

【0175】

別の実施形態は、テノホビルアラフェナミドマレイン酸塩を提供する。

【0176】

一部の実施形態では、マレイン酸のテノホビルアラフェナミドに対する比は 1 ± 0.5 である。

【0177】

一部の実施形態では、マレイン酸のテノホビルアラフェナミドに対する比は 1 ± 0.4 である。

【0178】

一部の実施形態では、マレイン酸のテノホビルアラフェナミドに対する比は 1 ± 0.3

50

である。

【0179】

一部の実施形態では、マレイン酸のテノホビルアラフェナミドに対する比は 1 ± 0.2 である。

【0180】

一部の実施形態では、マレイン酸のテノホビルアラフェナミドに対する比は 1 ± 0.1 である。

【0181】

一部の実施形態では、マレイン酸のテノホビルアラフェナミドに対する比は 1 ± 0.05 である。

10

【0182】

別の実施形態は、テノホビルアラフェナミドマレイン酸塩の結晶形を提供し、XRPDパターンは、 7.6 ± 0.2 、 18.1 ± 0.2 、 21.1 ± 0.2 、および 26.0 ± 0.2 の2シータ値を含む。

【0183】

別の実施形態は、テノホビルアラフェナミドマレイン酸塩の結晶形を提供し、XRPDパターンは、以下のうちの少なくとも4、5、6、7、8、9、または10からなる群から選択される、2シータ値を含む： 4.2 、 6.4 、 7.6 、 10.5 、 12.6 、 15.2 、 18.1 、 21.1 、 24.4 、および 26.0 。

【0184】

別の実施形態は、実質的に図12に示されている通りのXRPDを有するテノホビルアラフェナミドマレイン酸塩の結晶形を提供する。

20

【0185】

別の実施形態は、 $114 \pm 2^\circ\text{C}$ の示差走査熱量測定(DSC)立ち上がり吸熱を有するテノホビルアラフェナミドマレイン酸塩の結晶形を提供する。

【0186】

別の実施形態は、 $114 \pm 1^\circ\text{C}$ の示差走査熱量測定(DSC)立ち上がり吸熱を有するテノホビルアラフェナミドマレイン酸塩の結晶形を提供する。

【0187】

別の実施形態は、約 114°C の示差走査熱量測定(DSC)立ち上がり吸熱を有するテノホビルアラフェナミドマレイン酸塩の結晶形を提供する。

30

【0188】

別の実施形態は、テノホビルアラフェナミド塩酸塩を提供する。

【0189】

一部の実施形態では、塩酸のテノホビルアラフェナミドに対する比は 1 ± 0.5 である。

【0190】

一部の実施形態では、塩酸のテノホビルアラフェナミドに対する比は 1 ± 0.4 である。

【0191】

一部の実施形態では、塩酸のテノホビルアラフェナミドに対する比は 1 ± 0.3 である。

40

【0192】

一部の実施形態では、塩酸のテノホビルアラフェナミドに対する比は 1 ± 0.2 である。

【0193】

一部の実施形態では、塩酸のテノホビルアラフェナミドに対する比は 1 ± 0.1 である。

【0194】

一部の実施形態では、塩酸のテノホビルアラフェナミドに対する比は 1 ± 0.05 であ

50

る。

【0195】

別の実施形態は、テノヒビルアラフェナミド塩酸塩の結晶形を提供し、XRPDパターンは、 7.0 ± 0.2 、 8.6 ± 0.2 、 10.4 ± 0.2 、および 18.2 ± 0.2 の2シータ値を含む。

【0196】

別の実施形態は、テノヒビルアラフェナミド塩酸塩の結晶形を提供し、XRPDパターンは、以下のうちの少なくとも4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、または18からなる群から選択される、2シータ値を含む： 7.0 、 8.6 、 9.1 、 10.4 、 12.1 、 13.4 、 13.9 、 14.8 、 16.3 、 18.2 、 18.9 、 20.9 、 22.0 、 24.2 、 25.2 、 26.6 、 27.7 、および 29.2 。

10

【0197】

別の実施形態は、実質的に図13に示されている通りのXRPDを有するテノヒビルアラフェナミド塩酸塩の結晶形を提供する。

【0198】

別の実施形態は、 $144 \pm 2^\circ\text{C}$ および $157 \pm 2^\circ\text{C}$ の示差走査熱量測定(DSC)立ち上がり吸熱を有するテノヒビルアラフェナミド塩酸塩の結晶形を提供する。

【0199】

別の実施形態は、 $144 \pm 1^\circ\text{C}$ および $157 \pm 1^\circ\text{C}$ の示差走査熱量測定(DSC)立ち上がり吸熱を有するテノヒビルアラフェナミド塩酸塩の結晶形を提供する。

20

【0200】

別の実施形態は、約 144°C および約 157°C の示差走査熱量測定(DSC)立ち上がり吸熱を有するテノヒビルアラフェナミド塩酸塩の結晶形を提供する。

【0201】

別の実施形態は、テノヒビルアラフェナミドエタンスルホン酸塩を提供する。

【0202】

一部の実施形態では、エタンスルホン酸のテノヒビルアラフェナミドに対する比は 1 ± 0.5 である。

【0203】

一部の実施形態では、エタンスルホン酸のテノヒビルアラフェナミドに対する比は 1 ± 0.4 である。

30

【0204】

一部の実施形態では、エタンスルホン酸のテノヒビルアラフェナミドに対する比は 1 ± 0.3 である。

【0205】

一部の実施形態では、エタンスルホン酸のテノヒビルアラフェナミドに対する比は 1 ± 0.2 である。

【0206】

一部の実施形態では、エタンスルホン酸のテノヒビルアラフェナミドに対する比は 1 ± 0.1 である。

40

【0207】

一部の実施形態では、エタンスルホン酸のテノヒビルアラフェナミドに対する比は 1 ± 0.05 である。

【0208】

別の実施形態は、テノヒビルアラフェナミドエタンスルホン酸塩の結晶形を提供し、XRPDパターンは、 9.0 ± 0.2 、 9.9 ± 0.2 、 17.0 ± 0.2 、および 21.4 ± 0.2 の2シータ値を含む。

【0209】

別の実施形態は、テノヒビルアラフェナミドエタンスルホン酸塩の結晶形を提供し、X

50

R P D パターンは、以下のうちの少なくとも 4、5、6、または 7 からなる群から選択される、2 シータ値を含む：9. 0、9. 9、10. 7、17. 0、18. 8、19. 6、および 21. 4。

【0210】

別の実施形態は、実質的に図 14 に示されている通りの X R P D を有する テノヒビルアラフェナミドエタンスルホン酸塩の結晶形を提供する。

【0211】

別の実施形態は、 177 ± 2 °C の示差走査熱量測定 (D S C) 立ち上がり吸熱を有する テノヒビルアラフェナミドエタンスルホン酸塩の結晶形を提供する。

【0212】

別の実施形態は、 177 ± 1 °C の示差走査熱量測定 (D S C) 立ち上がり吸熱を有する テノヒビルアラフェナミドエタンスルホン酸塩の結晶形を提供する。

【0213】

別の実施形態は、約 177 °C の示差走査熱量測定 (D S C) 立ち上がり吸熱を有する テノヒビルアラフェナミドエタンスルホン酸塩の結晶形を提供する。

【0214】

別の実施形態は、テノヒビルアラフェナミドベンゼンスルホン酸塩を提供する。

【0215】

一部の実施形態では、ベンゼンスルホン酸のテノヒビルアラフェナミドに対する比は $1 \pm 0. 5$ である。

【0216】

一部の実施形態では、ベンゼンスルホン酸のテノヒビルアラフェナミドに対する比は $1 \pm 0. 4$ である。

【0217】

一部の実施形態では、ベンゼンスルホン酸のテノヒビルアラフェナミドに対する比は $1 \pm 0. 3$ である。

【0218】

一部の実施形態では、ベンゼンスルホン酸のテノヒビルアラフェナミドに対する比は $1 \pm 0. 2$ である。

【0219】

一部の実施形態では、ベンゼンスルホン酸のテノヒビルアラフェナミドに対する比は $1 \pm 0. 1$ である。

【0220】

一部の実施形態では、ベンゼンスルホン酸のテノヒビルアラフェナミドに対する比は $1 \pm 0. 05$ である。

【0221】

別の実施形態は、テノヒビルアラフェナミドベンゼンスルホン酸塩の結晶形を提供し、X R P D パターンは、 $4. 1 \pm 0. 2$ 、 $8. 3 \pm 0. 2$ 、 $13. 3 \pm 0. 2$ および $17. 8 \pm 0. 2$ の 2 シータ値を含む。

【0222】

別の実施形態は、テノヒビルアラフェナミドベンゼンスルホン酸塩の結晶形を提供し、X R P D パターンは、以下のうちの少なくとも 4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、または 17 からなる群から選択される、2 シータ値を含む：4. 1、6. 5、8. 3、11. 9、13. 3、14. 7、15. 4、16. 5、17. 8、18. 9、19. 4、20. 3、21. 1、23. 1、24. 1、24. 9、および 29. 2。

【0223】

別の実施形態は、実質的に図 15 に示されている通りの X R P D を有する テノヒビルアラフェナミドベンゼンスルホン酸塩の結晶形を提供する。

【0224】

10

20

30

40

50

別の実施形態は、 $42 \pm 2^\circ\text{C}$ および $134 \pm 2^\circ\text{C}$ の示差走査熱量測定(DSC)立ち上がり吸熱を有するテノヒビルアラフェナミドベンゼンスルホン酸塩の結晶形を提供する。

【0225】

別の実施形態は、 $42 \pm 1^\circ\text{C}$ および $134 \pm 1^\circ\text{C}$ の示差走査熱量測定(DSC)立ち上がり吸熱を有するテノヒビルアラフェナミドベンゼンスルホン酸塩の結晶形を提供する。

【0226】

別の実施形態は、約 42°C および約 134°C の示差走査熱量測定(DSC)立ち上がり吸熱を有するテノヒビルアラフェナミドベンゼンスルホン酸塩の結晶形を提供する。

【0227】

別の実施形態は、テノヒビルアラフェナミドメタンスルホン酸塩の結晶形を提供し、XRPDパターンは、 8.7 ± 0.2 、 9.9 ± 0.2 、 10.1 ± 0.2 、および 19.7 ± 0.2 の2シータ値を含む。

10

【0228】

別の実施形態は、テノヒビルアラフェナミドメタンスルホン酸塩の結晶形を提供し、XRPDパターンは、以下のうちの少なくとも4、5、6、7、8、9、または10からなる群から選択される、2シータ値を含む： 4.1 、 8.7 、 9.9 、 10.1 、 13.2 、 17.2 、 18.8 、 19.7 、 20.4 および 21.7 。

【0229】

別の実施形態は、実質的に図16aに示されている通りのXRPDを有するテノヒビルアラフェナミドメタンスルホン酸塩の結晶形を提供する。

20

【0230】

別の実施形態は、テノヒビルアラフェナミドメタンスルホン酸塩の結晶形を提供し、XRPDパターンは、 9.0 、 9.5 、 18.6 、および 22.4 ± 0.2 の2シータ値を含む。

【0231】

別の実施形態は、テノヒビルアラフェナミドメタンスルホン酸塩の結晶形を提供し、XRPDパターンは、以下のうちの少なくとも4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16または17からなる群から選択される、2シータ値を含む： 4.5 、 6.8 、 9.0 、 9.5 、 12.4 、 12.9 、 13.3 、 15.9 、 17.9 、 18.6 、 19.0 、 19.8 、 20.9 、 22.4 、 23.4 、 24.2 および 27.0 。

30

【0232】

別の実施形態は、実質的に図16bに示されている通りのXRPDを有するテノヒビルアラフェナミドメタンスルホン酸塩の結晶形を提供する。

【0233】

別の実施形態は、テノヒビルアラフェナミド硫酸塩を提供する。

【0234】

一部の実施形態では、硫酸のテノヒビルアラフェナミドに対する比は 1 ± 0.5 である。

【0235】

一部の実施形態では、硫酸のテノヒビルアラフェナミドに対する比は 1 ± 0.4 である。

40

【0236】

一部の実施形態では、硫酸のテノヒビルアラフェナミドに対する比は 1 ± 0.3 である。

【0237】

一部の実施形態では、硫酸のテノヒビルアラフェナミドに対する比は 1 ± 0.2 である。

【0238】

一部の実施形態では、硫酸のテノヒビルアラフェナミドに対する比は 1 ± 0.1 である。

50

。

【0239】

一部の実施形態では、硫酸のテノホビルアラフェナミドに対する比は 1 ± 0.05 である。

【0240】

別の実施形態は、テノホビルアラフェナミド硫酸塩の結晶形を提供し、XRPDパターンは、 9.1 ± 0.2 、 11.0 ± 0.2 、 18.2 ± 0.2 および 19.7 ± 0.2 の2シータ値を含む。

【0241】

別の実施形態は、テノホビルアラフェナミド硫酸塩の結晶形を提供し、XRPDパターンは、以下のうちの少なくとも4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、または20からなる群から選択される、2シータ値を含む： 9.1 、 10.6 、 11.0 、 14.2 、 16.5 、 16.8 、 17.7 、 18.2 、 19.0 、 19.7 、 21.5 、 22.1 、 22.9 、 24.1 、 25.5 、 26.5 、 27.2 、 27.8 、 29.1 および 29.8 。

10

【0242】

別の実施形態は、実質的に図17に示されている通りのXRPDを有するテノホビルアラフェナミド硫酸塩の結晶形を提供する。

【0243】

別の実施形態は、 $159 \pm 2^\circ\text{C}$ の示差走査熱量測定(DSC)立ち上がり吸熱を有するテノホビルアラフェナミド硫酸塩の結晶形を提供する。

20

【0244】

別の実施形態は、 $159 \pm 1^\circ\text{C}$ の示差走査熱量測定(DSC)立ち上がり吸熱を有するテノホビルアラフェナミド硫酸塩の結晶形を提供する。

【0245】

別の実施形態は、約 159°C の示差走査熱量測定(DSC)立ち上がり吸熱を有するテノホビルアラフェナミド硫酸塩の結晶形を提供する。

【0246】

一部の実施形態では、本明細書で開示されているテノホビルアラフェナミドの共結晶、塩および／または結晶形と、薬学的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物が提供される。

30

【0247】

一部の実施形態では、医薬組成物は、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)プロテアーゼ阻害化合物、HIVの逆転写酵素の非ヌクレオシド阻害剤、HIVの逆転写酵素のヌクレオシド阻害剤、HIVの逆転写酵素のヌクレオチド阻害剤、HIVインテグラーゼ阻害剤およびCCR5阻害剤からなる群から選択される少なくとも1種の追加の治療剤を含む。

【0248】

一部の実施形態では、医薬組成物は、HBV DNAポリメラーゼ阻害剤、Toll様受容体7モジュレーター、Toll様受容体8モジュレーター、Toll様受容体7および8モジュレーター、Toll様受容体3モジュレーター、インターフェロンアルファ受容体リガンド、HBsAg阻害剤、HbcAgモジュレーター、シクロフィリン阻害剤、HBVウイルス侵入阻害剤、NTCP阻害剤、B型肝炎ウイルスE抗原阻害剤、HBx阻害剤、cccDNA阻害剤、HBVカプシド阻害剤、レチノイン酸誘導性遺伝子1の刺激物質、ならびにNOD2の刺激物質からなる群から選択される少なくとも1種の追加の治療剤を含む。

40

【0249】

別の実施形態は、ヒトにおいてウイルス感染症を処置または予防するための方法であって、本明細書に記載されているテノホビルアラフェナミドの共結晶、塩および／または結晶形をヒトに投与することを含む方法を提供する。より具体的には、ウイルス感染症はヒト免疫不全ウイルス(HIV)である。あるいは、ウイルス感染症はB型肝炎ウイルス(

50

H B V) である。

【0250】

一部の実施形態では、H I V感染症を処置するための方法であって、本明細書で開示されているテノホビルアラフェナミドの共結晶、塩および／または結晶形の治療有効量を、それを必要とする被験体に投与することを含む方法が提供される。

【0251】

一部の実施形態では、本方法は、1種または複数種の追加の治療用H I V薬剤を被験体に投与することをさらに含む。一部の実施形態では、本方法は、H I Vプロテアーゼ阻害化合物、H I Vの逆転写酵素の非ヌクレオシド阻害剤、H I Vの逆転写酵素のヌクレオシド阻害剤、H I Vの逆転写酵素のヌクレオチド阻害剤、H I Vインテグラーゼ阻害剤およびC C R 5阻害剤からなる群から選択される1種または複数種の追加の治療剤を被験体に投与することをさらに含む。

10

【0252】

別の実施形態は、ヒトにおいてウイルス感染症を処置または予防するための方法であって、本明細書に記載されているテノホビルアラフェナミドの共結晶、塩および／または結晶形をヒトに投与することを含む方法を提供する。より具体的には、ウイルス感染症はヒト免疫不全ウイルス(H I V)である。あるいは、ウイルス感染症はB型肝炎ウイルス(H B V)である。

【0253】

一部の実施形態では、B型肝炎ウイルス(H B V)感染症を処置するための方法であって、本明細書で開示されているテノホビルアラフェナミドの共結晶、塩および／または結晶形の治療有効量を、それを必要とする被験体に投与することを含む方法が提供される。

20

【0254】

一部の実施形態では、本方法は、1種または複数種の追加のH B V治療剤を被験体に投与することをさらに含む。一部の実施形態では、本方法は、H B V D N Aポリメラーゼ阻害剤、T o l l様受容体7モジュレーター、T o l l様受容体8モジュレーター、T o l l様受容体7および8モジュレーター、T o l l様受容体3モジュレーター、インターフェロンアルファ受容体リガンド、H B s A g阻害剤、H b c A gモジュレーター、シクロフィリン阻害剤、H B V治療ワクチン、H B Vウイルス侵入阻害剤、N T C P阻害剤、低分子干渉R N A、B型肝炎ウイルスE抗原阻害剤、H B x阻害剤、c c c D N A阻害剤、H B V抗体、H B Vカプシド阻害剤、レチノイン酸誘導性遺伝子1の刺激物質、ならびにN O D 2の刺激物質からなる群から選択される1種または複数種の追加の治療剤を、被験体に投与することをさらに含む。

30

【0255】

別の実施形態は、治療における使用のための、本明細書に記載されているテノホビルアラフェナミドの共結晶、塩および／もしくは結晶形またはその組成物を提供する。例えば、一実施形態は、ウイルス感染症を処置または予防する方法における使用のための、本明細書に記載されているテノホビルアラフェナミドの共結晶、塩および／もしくは結晶形、またはその組成物を提供する。

【0256】

一部の実施形態では、H I Vの予防的または治療的処置における使用のための、本明細書で開示されているテノホビルアラフェナミドの共結晶、塩および／もしくは結晶形、またはその組成物が提供される。

40

【0257】

一部の実施形態では、H B Vの予防的または治療的処置における使用のための、本明細書で開示されているテノホビルアラフェナミドの共結晶、塩および／もしくは結晶形、またはその組成物が提供される。

【0258】

テノホビルアラフェナミド共結晶、塩および結晶形は、処置される状態に対して適当な任意の経路で投与することができる。適切な経路として、経口、直腸、経鼻、局所的(眼

50

、口腔、および舌下を含む）、経膣、および非経口（皮下、筋肉内、静脈内、皮内、髄腔内、および硬膜外を含む）が挙げられる。一般的に、テノホビルアラフェナミド共結晶、塩および結晶形は経口的に投与されるが、これは本明細書で述べられている他の経路のいずれによっても投与することができる。

【0259】

したがって、医薬組成物は、経口、直腸、経鼻、口腔、舌下、経膣、または非経口（皮下、筋肉内、静脈内、皮内、髄腔内、および硬膜外を含む）投与を含めた、局所的または全身的投与に対して適切なものを含む。製剤は単位剤形であり、薬学の技術分野で周知の方法のいずれかにより調製される。

【0260】

治療用の経口投与に対して、テノホビルアラフェナミド共結晶、塩および／または結晶形は、1種または複数種の賦形剤と組み合わせて、崩壊錠、バッカル錠、トローチ剤、カプセル剤、エリキシル剤、懸濁剤、シロップ剤、ウエハーなどの形態で 사용할ことができる。このような医薬組成物および調製物は少なくとも0.1%のテノホビルアラフェナミド共結晶、塩または結晶形を通常含有する。組成物および調製物中のこの活性化合物のパーセンテージは、当然変化させることができ、慣習的に、所与の単位剤形の重量の約2%～約60%の間またはそれ超であってよい。このような治療的に有用な医薬組成物中の活性化合物の量は、有効な投与量レベルが単一の単位投与量（例えば、錠剤）の投与により得られるようにすることが好ましい。他の投与用製剤は、これらの準臨床的有效量を繰り返し投与することにより、テノホビルアラフェナミド共結晶、塩または結晶形の治療有効量を提供することができる。好ましい単位投与用製剤は、テノホビルアラフェナミド共結晶、塩および／または結晶形の日用量（例えば、単一の日用量）を含有するもの、ならびに準臨床的単位日用量を含有するもの、またはその適当な画分（例えば、複数の日用量）を含む。

【0261】

経口投与に対して適切な医薬組成物は、それぞれが既定量のテノホビルアラフェナミド共結晶、塩および／もしくは結晶形を含有するカプセル剤、カシェ剤、もしくは錠剤などの別個の単位として、散剤・粉剤（powder）もしくは顆粒剤として、水性液体もしくは非水性液体中の液剤もしくは懸濁剤として、または水中油型液体乳剤もしくは油中水型液体乳剤として提示されてもよい。テノホビルアラフェナミド共結晶、塩および／または結晶形はまた、ボラス、舐剤、またはペースト剤としても提示されてもよい。

【0262】

テノホビルアラフェナミド共結晶、塩および／または結晶形は、好ましくは医薬組成物または製剤の一部として投与される。このような医薬組成物または製剤は、テノホビルアラフェナミド共結晶、塩および／または結晶形を、1種または複数種の薬学的に許容されるキャリア／賦形剤、および任意選択で他の治療用成分と一緒に含む。賦形剤（複数可）／キャリア（複数可）は、製剤の他の成分と適合性があり、患者にとって有害ではないという意味で「許容可能」でなければならない。賦形剤として、これらに限定されないが、テノホビルアラフェナミド共結晶、塩および／または結晶形に対してビヒクルまたは媒体としての役目を果たすことができる物質（例えば、希釈剤キャリア（diluent carrier））が挙げられる。それらは、硬質もしくは軟質のシェルゼラチンカプセルに封入してもよいし、錠剤に圧縮してもよいし、または患者の食事の食物に直接組み込んでもよい。

【0263】

したがって、錠剤、トローチ剤、丸剤、カプセル剤などはまた、限定ではないものの、以下を含有することができる：結合剤（複数可）、例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ポビドン、もしくはヒドロキシプロピルメチルセルロース、充填剤（複数可）、例えば、微結晶性セルロース、アルファ化デンプン、デンプン、マンニトール、もしくはラクトース一水和物、崩壊剤（複数可）、例えば、クロスカルメロースナトリウム、架橋したポビドン、もしくはデンプングリコール酸ナトリウム、滑沢剤（複数可）、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、もしくは他の金属ステアリン酸塩、甘味剤（複数

可)、例えば、スクロース、フルクトース、ラクトース、もしくはアスパルテーム、および／または香味剤(複数可)、例えば、ペパーミント、冬緑油、もしくはチェリー風味。単位剤形がカプセル剤である場合、これは、上記種類の材料に加えて、液体キャリア、例えば、植物油またはポリエチレングリコールを含有し得る。様々な他の材料が、コーティングとしてまたは別の方法で固体単位剤形の物理的形態を改変するために存在し得る。例えば、錠剤、丸剤、またはカプセル剤は、ゼラチン、ポリマー、ワックス、セラック、または糖などでコーティングされていてもよい。当然、任意の単位剤形を調製するのに使用する任意の材料は通常、利用する量において薬学的に許容され、実質的に非毒性である。加えて、テノホビルアラフェナミド共結晶、塩および／または結晶形は持続放出調製物およびデバイスに組み込むこともできる。

10

【0264】

眼または他の外部組織、例えば、口および皮膚の感染症に対して、医薬組成物は、テノホビルアラフェナミド共結晶、塩および／または結晶形を、例えば、0.01~10%w/w(0.1%~5%の間の範囲の活性成分を、0.1%w/wの増加量で含む、例えば、0.6%w/w、0.7%w/wなど)、好ましくは0.2~3%w/w、最も好ましくは0.5~2%w/wの量で含有する局所的軟膏剤またはクリーム剤として好ましくは塗布する。軟膏剤に製剤化される場合、活性成分はパラフィン系または水混和性の軟膏剤のいずれかと共に使用することができる。あるいは、活性成分は、水中油型クリーム剤基剤を用いてクリーム剤に製剤化することもできる。

20

【0265】

口内への局所投与に対して適切な医薬組成物として、風味をつけた主成分、例えば、スクロースおよびアカシアまたはトラガカント中にテノホビルアラフェナミド共結晶、塩および／または結晶形を含むロゼンジ剤、不活性主成分、例えば、ゼラチンおよびグリセリン、またはスクロースおよびアカシア中に活性成分を含むパステル剤、ならびに適切な液体キャリア中に活性成分を含む口内洗浄剤が挙げられる。

【0266】

直腸投与用の製剤は、例えば、ココアバターまたはサリチル酸塩を含む適切な基剤を含む坐剤として提示されてもよい。

【0267】

非経口投与に適切な医薬製剤は無菌であり、抗酸化剤、緩衝剤、静菌剤、および意図したレシピエントの血液との等張性を製剤に与える溶質を含有し得る水性および非水性の注射液剤、ならびに懸濁化剤および増粘剤を含み得る水性および非水性の無菌懸濁剤を含む。製剤は、単回用量または多回用量容器、例えば、密封アンプルおよびエラストマーストップパーを有するバイアルで提示されてもよく、使用の直前に無菌液体キャリア(例えば、注射用水)の添加のみを必要とする冷凍乾燥(凍結乾燥された)状態で貯蔵されてもよい。注射液剤および懸濁剤は、滅菌の散剤・粉剤、顆粒剤、および先に記述された種類の錠剤から調製されてもよい。

30

【0268】

特に上述された成分に加えて、医薬組成物／製剤は、問題になっている製剤の種類に関連して、当技術分野で慣例的な他の成分を含み得る。

40

【0269】

別の実施形態では、テノホビルアラフェナミド共結晶、塩および／または結晶形を、獣医学的組成物であって、このための獣医学的キャリアと一緒に含む獣医学的組成物が提供される。獣医学的キャリアは、ネコ、イヌ、ウマ、ウサギ、および他の動物に組成物を投与する目的に有用な材料であり、他の点で不活性であるかまたは獣医学的技術分野において許容可能であり、活性成分と適合性のある固体、液体、または気体の材料であってよい。これらの獣医学的組成物は、経口的に、非経口的に、または他の任意の所望の経路で投与することができる。

【0270】

テノホビルアラフェナミド共結晶、塩および／または結晶形は、マトリックスまたは吸

50

収性材料および本発明の活性成分を含有する制御放出医薬製剤を提供するために使用することができ、活性成分の放出を制御および調節して、より頻度の低い投薬を可能にする、または化合物の薬物動態学的プロファイルもしくは毒性プロファイルを改善することができる。本発明の化合物を含む別個の単位を従来の方法に従い調製することができる、経口投与に適合させた制御放出製剤。

【0271】

テノホビルアラフェナミド共結晶、塩および／または結晶形の有用な投与量は、*in vitro* 活性、および動物モデルでの *in vivo* 活性を比較することにより決定することができる。マウスおよび他の動物の有効量／投与量を、ヒトの治療有効量／投与量に外挿するための方法は当技術分野で公知である。

10

【0272】

処置における使用のために必要とされるテノホビルアラフェナミド共結晶、塩および／または結晶形の量は、これらに限定されないが、投与経路、処置している状態の性質、ならびに患者の年齢および状態を含めたいくつかの因子により異なり、最終的に、投与される量は、主治医 (attendant physician) または臨床医の裁量による。テノホビルアラフェナミド共結晶、塩および結晶形の治療有効量／用量は、少なくとも、処置している状態の性質、任意の毒性または薬物相互作用問題、化合物が予防のために使用されているか（例えば、時折、より低い用量を必要とする）または活動性疾患もしくは状態に対して使用されているかどうか、送達方法、ならびに医薬製剤に依存し、慣例的な用量漸増試験を使用して臨床医により決定される。

20

【0273】

一実施形態では、テノホビルアラフェナミド共結晶、塩および／または結晶形の経口用量は、1日当たり約0.0001～約100mg/kg（体重）、例えば、1日当たり約0.01～約10mg/kg（体重）、1日当たり約0.01～約5mg/kg（体重）、1日当たり約0.5～約50mg/kg（体重）、1日当たり約1～約30mg/kg（体重）、1日当たり約1.5～約10mg/kg（体重）、または1日当たり約0.05～約0.5mg/kg（体重）の範囲であってよい。非限定的例として、体重約70kgのヒト成人に対する毎日の候補用量は、約0.1mg～約1000mg、または約1mg～約1000mg、または約5mg～約500mg、または約1mg～約150mg、または約5mg～約150mg、または約5mg～約100mgの範囲であり、単回用量または複数回用量の形態を取ることができる。

30

【0274】

治療方法は、テノホビルアラフェナミド共結晶、塩および／または結晶形を、これを必要とする被験体／患者に、治療的または予防的処置として投与することを含む。したがって、テノホビルアラフェナミド共結晶、塩および／または結晶形は、医学的障害を有する被験体／患者または障害に罹り得る被験体に投与することができる。このような処置は、障害（反復する障害を含む）の症状または症状のセットを回復させる、予防する、遅延させる、治癒する、および／またはその重症度を減少させるために与えることを当業者は十分に理解する。処置はまた、例えば、このような処置を行わない場合に予想される生存時間を超えて、被験体の生存を延ばすために与えることもできる。テノホビルアラフェナミド共結晶、塩および結晶形で処置することができる医学的障害として、限定ではないものの、HIV感染症およびHBV感染症を含めた、本明細書で考察されたものが挙げられる。

40

【0275】

以下の実施例の記載において、本発明を実施し得る特定の実施形態が記載されている。これらの実施形態は当業者が本発明を実施できるよう十分詳細に記載されている。他の実施形態を利用することもでき、本発明の範囲から逸脱することなく、論理の変更および他の変更を行ってもよい。したがって、以下の詳細な記載は、限定する意味と見なされるべきではなく、本発明の範囲は、添付の特許請求の範囲およびこのような特許請求の範囲が権利を与えられた同等物の完全な範囲によってのみ定義される。

50

【実施例】

【0276】

粉末X線回折（XRPD）

2種のXRPDシステムを試料の特徴付けのために使用した。

【0277】

（1）Bruker AXS C2 GADDS回折計は、Cu K α 照射（40kV、40mA）、自動化XYZステージ、自動試料位置決め用レーザービデオ顕微鏡およびHiStar 2次元面積検出器を使用する。X線光学は、0.3mmのピンホールコリメーターとカップリングした単一のGoebel多層鏡からなる。ビーム広がり、すなわち試料上のX線ビームの有効サイズはおよそ4mmであった。 θ - θ 連続スキャンモードを試料 - 検出器の距離20cmで使用して、これによって、 3.2° ~ 29.7° の有効な 2θ 範囲が得られる。通常、試料はX線ビームに120秒間曝露した。データ収集のために使用したソフトウェアはXP/2000 4.1.36用GADDSであり、データをDiffrac Plus EVA v13.0.0.2またはv15.0.0.0を使用して分析し、提示した。

10

【0278】

周囲条件下で処理した試料は、粉碎なしに受けたままの粉末を使用して平板検体として調製した。およそ1~2mgの試料を、平らな面が得られるようにガラススライドに軽く押しつけた。

【0279】

（2）Bruker D8回折計はCu K α 照射（40kV、40mA）、 θ - 2θ ゴニオメーター、V4の発散および受光スリット、GeモノクロメーターおよびLynxeye検出器を使用する。データ収集に使用したソフトウェアはDiffrac Plus XRD Commander v2.6.1であり、データをDiffrac Plus EVA v13.0.0.2またはv15.0.0.0を使用して分析し、提示した。

20

【0280】

試料は、受けたままの粉末を使用して、周囲条件下で平板検体として処理した。試料は、研磨した、ゼロバックグラウンド（510）のシリコンウエハーに切り込んだキャビティにそっと詰め込んだ。分析中、試料をそれ自体の平面で回転させた。データ収集の詳細は以下の通りであった：角度範囲： $2 \sim 42^{\circ} 2\theta$ ；ステップサイズ： $0.05^{\circ} 2\theta$ ；収集時間： 0.5 秒/ステップ。

30

【0281】

（3）以下の実験設定の下、周囲条件でのPANanalytical XPERT-PRO回折計： 45 kV、 40 mA、 $K\alpha 1 = 1.5406 \text{ \AA}$ 、スキャン範囲 $2 \sim 40^{\circ}$ 、ステップサイズ 0.0084 または 0.0167° 、測定時間： 5 分。

【0282】

示差走査熱量測定（DSC）

DSCデータを2つのシステムで収集した。

【0283】

（1）34ポジションオートサンプラーを備えたMettler DSC 823E。認定インジウムを使用して、この装置をエネルギーおよび温度に対して校正した。通常、ピンホールアルミニウムパンの中の各試料 $0.5 \sim 3$ mgを $10^{\circ}\text{C}/\text{min}$ で 25°C から 300°C に加熱した。 $50 \text{ ml}/\text{min}$ での窒素パージを試料上に維持した。

40

【0284】

（2）50ポジションオートサンプラーを備えたTA Instruments Q2000システム。認定インジウムを使用して、エネルギーおよび温度に対して校正を行った。通常、ピンホールアルミニウムパンの中の各試料 $1 \sim 5$ mgを $10^{\circ}\text{C}/\text{min}$ で 25°C から 250°C に加熱した。 $50 \text{ ml}/\text{min}$ での窒素パージを測定全体にわたり試料上で維持した。融解吸熱の立ち上がりを融点として報告した。

50

【0285】

熱重量分析 (TGA)

TGA データを 2 つのシステムで収集した。

【0286】

(1) 34 ポジションオートサンプラーを備えた Mettler TGA/SDTA 851e。認定インジウムを使用して装置を校正した。通常、各試料 5～30 mg を予め計量したアルミニウムるつぼに加え、10℃/min で周辺温度から 350℃ に加熱した。50 ml/min の窒素パージを試料上で維持した。

【0287】

(2) 25 ポジションオートサンプラーを備えた TA Instruments Q5000 システム。通常、各試料 1～5 mg を予め風袋を除いたアルミニウムパンに加え、10℃/min で周辺温度から 250℃ に加熱した。25 ml/min の窒素パージを測定全体にわたり試料上に維持した。

10

【0288】

(実施例 1)

テノヒビルアラフェナミド塩酸塩の調製および特徴付け

【0289】

テノヒビルアラフェナミド遊離塩基を 50 容量の酢酸エチル (EtOAc) に約 50℃ で溶解し、1.1 当量の THF 中 1 M HCl を加えた。溶液を室温に冷却し、濾過して、結晶性固体を得た。

20

【0290】

結晶性固体は、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、1-ブタノール、2-メトキシエタノール、アセトン、MEK、MIBK、酢酸メチル、酢酸イソプロピル、2-メチル THF、THF、ジメトキシエタン、アセトニトリル、および酢酸ブチルを含む様々な溶媒中で同様に得た。

【0291】

XRPD は図 13 に示されている。

【0292】

XRPD パターンは、40℃、75% RH で 14 日間貯蔵後、変化せずにそのままであった。

30

【0293】

強い強度を有する、実質的に重複しない、低角度のピークを特定することによって、観察されたピークから突出したピークを選択した。テノヒビルアラフェナミド塩酸塩の突出したピークは以下を含む：7.0±0.2°、8.6±0.2°、10.4±0.2°、および 18.2±0.2° 2シータ。テノヒビルアラフェナミド塩酸塩の観察されたピークは表 1 に示されている。

【表 1】

表1.テノヒビルアラフェナミド塩酸塩のXRPDパターンにおいて観察されたピーク

No.	位置 [°2Th.]	相対強度[%]
1	7.0	18
2	8.6	37
3	9.1	23
4	10.4	100
5	12.1	9
6	13.4	49
7	13.9	25
8	14.8	40
9	16.3	23
10	18.2	84
11	18.9	62
12	20.9	41
13	22.0	50
14	24.2	48
15	25.2	15
16	26.6	57
17	27.7	41
18	29.2	29

10

20

【0294】

テノヒビルアラフェナミド塩酸塩の実験的示差走査熱量測定（DSC）および熱重量分析（TGA）サーモグラムが図18に示されている。

【0295】

DSC分析は、144℃および157℃で立ち上がる、2つの重複する吸熱を示す。

【0296】

TGAデータは、RTと90℃との間での1.9%の重量の減少を示す。

30

【0297】

（実施例2）

テノヒビルアラフェナミドシュウ酸塩の調製および特徴付け

【0298】

テノヒビルアラフェナミド遊離塩基を10容量のイソプロピルアルコール（IPA）に室温で溶解し、1.1当量のTHF中1Mシュウ酸を加えた。酸添加により沈殿が観察され、濾過により結晶形態またはテノヒビルアラフェナミドシュウ酸塩が生成した。

【0299】

同じXRPDパターンを有する結晶性固体がEtOAcおよびTHF中で同様に得られた。

40

【0300】

イオンクロマトグラフィー（IC）から、概算の化学量論は約1当量のシュウ酸である。

【0301】

XRPDパターンは図6に示されている。

【0302】

ストレス条件（40℃、75%RHで14日間）に曝露された材料は、XRPDにおいて何の変化も示さなかった。

【0303】

強い強度を有する、実質的に重複しない、低角度のピークを特定することによって、観

50

察されたピークから突出したピークを選択した。テノホビルアラフェナミドシュウ酸塩の突出したピークは以下を含む：4. 1、9. 7、20. 8、および25. 0 ± 0. 2 ° 2 シータ。テノホビルアラフェナミドシュウ酸塩の観察されたピークは表2に示されている。

【表2】

表2.テノホビルアラフェナミドシュウ酸塩のXRPDパターンにおいて観察されたピーク

No.	位置 [°2Th.]	相対強度 [%]
1	4.1	100
2	7.6	3
3	9.7	6
4	12.4	2
5	12.8	1
6	16.6	6
7	20.8	15
8	22.8	1
9	24.0	2
10	25.0	14
11	29.1	1

10

20

【0304】

図19は、テノホビルアラフェナミドシュウ酸塩の実験的示差走査熱量測定（DSC）サーモグラムを示す。

【0305】

DSCは、高い融点、立ち上がりが196 °Cの、シャープな吸熱を示した。

【0306】

図20は、テノホビルアラフェナミドシュウ酸塩の実験的熱重量分析（TGA）サーモグラムを示す。

【0307】

TGAは加熱により重量の減少を示さなかった。

【0308】

（実施例3）

テノホビルアラフェナミドサッカリンの調製および特徴付け

【0309】

テノホビルアラフェナミド遊離塩基を5容量の酢酸ブチルに懸濁させ、1当量のサッカリンを固体として加えた。スラリーを超音波処理で処理した。得た固体を濾過により単離して、結晶性テノホビルアラフェナミドサッカリンを得た。

【0310】

NMRスペクトルは1当量のサッカリンを示した。

40

【0311】

XRPDは図9に示されている。

【0312】

40 °C、75 % RHで14日間貯蔵後、同じXRPDパターンを得た。

【0313】

強い強度を有する、実質的に重複しない、低角度のピークを特定することによって、観察されたピークから突出したピークを選択した。テノホビルアラフェナミドサッカリンの突出したピークは以下を含む：7. 3、14. 4、16. 0、および18. 6 ± 0. 2 ° 2 シータ。テノホビルアラフェナミドサッカリンの観察されたピークは表3に示されている。

50

【表 3】

表3.テノヒルアラフェナミドサッカリンのXRPDパターンにおいて観察されたピーク

No.	位置 [°2Th.]	相対強度 [%]
1	3.7	39
2	7.3	30
3	7.8	13
4	9.9	17
5	10.8	24
6	11.3	22
7	12.3	13
8	13.8	13
9	14.4	46
10	16.0	52
11	18.0	34
12	18.6	100
13	21.7	19
14	22.5	29
15	23.7	58
16	25.0	28
17	26.3	45
18	27.7	16
19	29.2	25

10

20

【0314】

図23は、TAFサッカリンの実験的示差走査熱量測定（DSC）および熱重量分析（TGA）を示す。

【0315】

TGAは加熱により重量の減少を示さなかった。DSCは、約125℃で融解の立ち上がり有する、シャープな吸熱を示した。

30

【0316】

（実施例4）

テノヒルアラフェナミドマロン酸塩の調製および特徴付け

【0317】

テノヒルアラフェナミド遊離塩基を50容量の酢酸エチル（EtOAc）に室温で懸濁させ、1.1当量のTHF中1Mマロン酸を加えた。透明な溶液を約0℃に冷却後、沈殿を観察した。濾過により、結晶性テノヒルアラフェナミドマロン酸塩を得た。

【0318】

NMRスペクトルは1当量のマロン酸を示した。

40

【0319】

XRPDは図7に示されている。

【0320】

40℃、75%RHで14日間貯蔵後、同様のXRPDを得た。

【0321】

同様のXRPDパターンを有する結晶性固体をIPAおよびTHF中でも得た。IPA中では、MTBEを貧溶媒として加えた。THF中では、透明な溶液を蒸発させた後、沈殿を観察された。

【0322】

強い強度を有する、実質的に重複しない、低角度のピークを特定することによって、観

50

察されたピークから突出したピークを選択した。テノホビルアラフェナミドマロン酸塩の突出したピークは以下を含む：6. 9、8. 7、15. 3、および20. 1 ± 0. 2 ° 2シータ。テノホビルアラフェナミドマロン酸塩の観察されたピークは表4に示されている。

【表4】

表4.テノホビルアラフェナミドマロン酸塩のXRPDパターンにおいて観察されたピーク

No.	位置 [°2Th.]	相対強度 [%]
1	4.0	74
2	6.9	53
3	8.7	97
4	11.8	21
5	12.9	23
6	15.0	47
7	15.3	60
8	17.4	52
9	18.2	31
10	19.4	64
11	20.1	100
12	20.5	39
13	21.2	43
14	21.9	57
15	22.9	43
16	24.1	69
17	25.6	43
18	26.4	46
19	27.0	42
20	27.7	19
21	29.0	14
22	29.7	17

10

20

30

【0323】

図24は、TAFマロン酸塩の実験的示差走査熱量測定（DSC）および熱重量分析（TGA）を示す。

【0324】

TGAは120℃までの加熱により重量の減少を示さなかった。DSCは約120℃で立ち上がる、比較的広い吸熱を示した。

【0325】

（実施例5）

テノホビルアラフェナミドLーリング酸塩の調製および特徴付け

【0326】

テノホビルアラフェナミド遊離塩基を50容量の酢酸エチル（EtOAc）に室温で溶解し、1. 1当量のTHF中1M Lーリング酸を加えた。透明な溶液を約0℃に冷却後、沈殿を観察した。濾過により、結晶性テノホビルアラフェナミドLーリング酸塩を得た。

【0327】

NMRスペクトルは1当量のLーリング酸を示した。

【0328】

XRPDは図8に示されている。ストレス条件（40℃、75%RHで14日間）に曝

40

50

露された材料は何の変化も示さなかった。

【0329】

E t O A c を T H F または I P A で置き換えた場合、同じ X R P D パターンが観察された。

【0330】

強い強度を有する、実質的に重複しない、低角度のピークを特定することによって、観察されたピークから突出したピークを選択した。テノホビルアラフェナミド L-リンゴ酸塩の突出したピークは以下を含む：10.0、13.9、16.5、および $21.2 \pm 0.2^\circ 2\text{シータ}$ 。テノホビルアラフェナミド L-リンゴ酸塩の観察されたピークは表5に示されている。

【表5】

表5.テノホビルアラフェナミド L-リンゴ酸塩のXRPDパターンにおいて観察されたピーク

No.	位置 [$^\circ 2\text{Th.}$]	相対強度 [%]
1	5.3	4
2	10.0	37
3	12.0	10
4	13.4	22
5	13.9	36
6	15.3	38
7	16.5	38
8	17.9	5
9	19.4	4
10	20.2	13
11	21.2	100
12	22.0	25
13	23.1	10
14	24.0	7
15	26.2	33
16	27.0	10

【0331】

図25は、T A F L-リンゴ酸塩の実験的示差走査熱量測定 (D S C) および熱重量分析 (T G A) を示す。

【0332】

T G A は加熱により重量の減少を示さなかった。D S C は、約 111°C で立ち上がる、シャープな吸熱を示した。

【0333】

(実施例6)

テノホビルアラフェナミド硫酸塩の調製および特徴付け

【0334】

テノホビルアラフェナミド遊離塩基を10容量のイソプロピルアルコール (I P A) に室温で溶解し、1.1当量の T H F 中 1 M 硫酸を加えた。沈殿が直ちに観察された。濾過により、結晶性テノホビルアラフェナミド硫酸塩を得た。

【0335】

イオンクロマトグラフィーは約1当量の硫酸塩を示した。

【0336】

X R P D は図17に示されている。

【0337】

I P AをT H FまたはE t O A cで置き換えた場合、同じX R P Dパターンが観察された。

【0338】

強い強度を有する、実質的に重複しない、低角度のピークを特定することによって、観察されたピークから突出したピークを選択した。テノヒビルアラフェナミド硫酸塩の突出したピークは以下を含む：9. 1、11. 0、18. 2および19. 7±0. 2°2シータ。テノヒビルアラフェナミド硫酸塩の観察されたピークは表6に示されている。

【表6】

表6.テノヒビルアラフェナミド硫酸塩のXRPDパターンにおいて観察されたピーク

No.	位置 [°2Th.]	相対強度 [%]
1	9.1	46
2	10.6	24
3	11.0	45
4	14.2	9
5	16.5	24
6	16.8	28
7	17.7	25
8	18.2	74
9	19.0	22
10	19.7	100
11	21.5	22
12	22.1	66
13	22.9	49
14	24.1	69
15	25.5	17
16	26.5	13
17	27.2	23
18	27.8	32
19	29.1	18
20	29.8	8

10

20

30

【0339】

図26は、T A F硫酸塩の実験的示差走査熱量測定（D S C）および熱重量分析（T G A）を示す。

【0340】

D S Cは、立ち上がりが158℃の、シャープな吸熱を示した。T G Aは、加熱により重量の減少を本質的に示さなかった。

【0341】

（実施例7）

テノヒビルアラフェナミドマレイン酸塩の調製および特徴付け

【0342】

テノヒビルアラフェナミド遊離塩基を50容量の酢酸エチル（E t O A c）に室温で溶解し、1. 1当量のT H F中1 Mマレイン酸を加えた。沈殿が直ちに観察された。濾過により、結晶性テノヒビルアラフェナミドマレイン酸塩を得た。

【0343】

N M R：スペクトルは1当量のマレイン酸を示した。

【0344】

X R P Dは図12に示されている。

40

50

【0345】

E t O A c を T H F または I P A で置き換えた場合、同じ X R P D パターンが観察された。

【0346】

強い強度を有する、実質的に重複しない、低角度のピークを特定することによって、観察されたピークから突出したピークを選択した。テノホビルアラフェナミドマレイン酸塩の突出したピークは以下を含む：7. 6、18. 1、21. 1、および26. 0 ± 0. 2 ° 2 シータ。テノホビルアラフェナミドマレイン酸塩の観察されたピークは表7に示されている。

【表7】

表7. テノホビルアラフェナミドマレイン酸塩のXRPDパターンにおいて観察されたピーク

No.	位置 [°2Th.]	相対強度 [%]
1	4.2	100
2	6.4	13
3	7.6	91
4	10.5	21
5	12.6	22
6	15.2	13
7	18.1	61
8	21.1	37
9	24.4	17
10	26.0	55

【0347】

図27は、T A F マレイン酸塩の実験的示差走査熱量測定（D S C）および熱重量分析（T G A）を示す。

【0348】

D S C は、小さな吸熱、これに続く発熱、これに続く立ち上がりがあり114 ° C の主要な吸熱を示した。T G A は加熱により大きな重量の減少を示さなかった。

【0349】

（実施例8）

テノホビルアラフェナミドエタンスルホン酸塩の調製および特徴付け

【0350】

テノホビルアラフェナミド遊離塩基を50容量の酢酸エチル（E t O A c）に室温で溶解し、1. 1当量のT H F 中1 M エタンスルホン酸を加えた。沈殿が直ちに観察された。濾過により、結晶性テノホビルアラフェナミドエタンスルホン酸塩を得た。同じX R P D パターンを有する結晶がI P A およびT H F 中で同様に得られた。

【0351】

N M R スペクトルは1当量のエタンスルホン酸を示した。

【0352】

X R P D は図14に示されている。ストレス条件（40 ° C、75 % R H で14日間）に曝露された材料はX R P D の変化を示さなかった。

【0353】

強い強度を有する、実質的に重複しない、低角度のピークを特定することによって、観察されたピークから突出したピークを選択した。テノホビルアラフェナミドエタンスルホン酸塩の突出したピークは以下を含む：9. 0、9. 9、17. 0、および21. 4 ± 0. 2 ° 2 シータ。テノホビルアラフェナミドエタンスルホン酸塩の観察されたピークは表8に示されている。

【表 8】

表8.テノヒルアラフェナミドエタンスルホン酸塩のXRPDパターンにおいて観察されたピーク

No.	位置 [°2Th.]	相対強度 [%]
1	9.0	100
2	9.9	26
3	10.7	8
4	17.0	37
5	18.8	37
6	19.6	26
7	21.4	58

10

【0354】

T A Fエタンスルホン酸塩の実験的示差走査熱量測定（D S C）および熱重量分析（T G A）が図 2 8 に提示されている。

【0355】

D S C は、1 7 7 °C で立ち上がるシャープな吸熱を示した。T G A は R T から 1 0 0 °C への加熱により 0 . 8 % の重量の減少を示した。

【0356】

20

（実施例 9）

テノヒルアラフェナミドベンゼンスルホン酸塩の調製および特徴付け

【0357】

テノヒルアラフェナミド遊離塩基を 1 0 容量のイソプロピルアルコール（I P A）に室温で溶解し、1 . 1 当量の T H F 中 1 M ベンゼンスルホン酸を加えた。混合物は透明な溶液であった。溶媒を蒸発させ、M T B E を加えて、固体を沈殿させた。濾過により、結晶性テノヒルアラフェナミドベンゼンスルホン酸塩を得た。

【0358】

N M R スペクトルは 1 . 0 当量のベンゼンスルホン酸を示した。

【0359】

30

X R P D は図 1 5 に示されている。ストレス条件（4 0 °C、7 5 % R H で 1 4 日間）に曝露された材料は何の変化も示さなかった。

【0360】

E t O A c および T H F などの他の溶媒中でも同じ X R P D を有する結晶を得た。

【0361】

強い強度を有する、実質的に重複しない、低角度のピークを特定することによって、観察されたピークから突出したピークを選択した。テノヒルアラフェナミドベンゼンスルホン酸塩の突出したピークは以下を含む：4 . 1、8 . 3、1 3 . 3 および 1 7 . 8 ± 0 . 2 ° 2 シータ。テノヒルアラフェナミドベンゼンスルホン酸塩の観察されたピークは表 9 に示されている。

40

【表 9】

表9.テノヒルアラフェナミドベンゼンスルホン酸塩のXRPDパターンにおいて観察されたピーク

No.	位置 [°2 θ .]	相対強度 [%]
1	4.1	33
2	6.5	6
3	8.3	100
4	11.9	5
5	13.3	25
6	14.7	6
7	15.4	11
8	16.5	16
9	17.8	53
10	18.9	25
11	19.4	28
12	20.3	50
13	21.1	46
14	23.1	44
15	24.1	28
16	24.9	34
17	29.2	12

10

20

【0362】

T A F ベンゼンスルホン酸塩の実験的示差走査熱量測定（D S C）および熱重量分析（T G A）が図 2 9 に提示されている。

【0363】

D S C は、4 2 °C で立ち上がる広い吸熱および 1 3 4 °C で立ち上がるシャープな吸熱を示した。T G A は、R T から 7 0 °C への加熱により 2 . 3 % の重量の減少を示した。

【0364】

30

（実施例 1 0）

テノヒルアラフェナミドメタンスルホン酸塩の調製および特徴付け

【0365】

テノヒルアラフェナミド遊離塩基を 1 0 容量のイソプロピルアルコール（I P A）に室温で溶解し、1 . 1 当量の T H F 中 1 M メタンスルホン酸を加えた。酸添加により沈殿が観察された。濾過により、結晶性テノヒルアラフェナミドメタンスルホン酸塩を得た。

【0366】

N M R スペクトルはメタンスルホン酸との 1 : 1 化学量論を示した。

【0367】

40

テノヒルアラフェナミドメタンスルホン酸塩パターン 1 の X R P D が図 1 6 a に示されている。

【0368】

強い強度を有する、実質的に重複しない、低角度のピークを特定することによって、観察されたピークから突出したピークを選択した。テノヒルアラフェナミドメタンスルホン酸塩パターン 1 の突出したピークは以下を含む：8 . 7、9 . 9、1 0 . 1、および 1 9 . 7 ± 0 . 2 ° 2 シータ。テノヒルアラフェナミドメタンスルホン酸塩パターン 1 の観察されたピークは表 1 0 a に示されている。

【表 10 a】

表10a. テノヒビルアラフェナミドメタンスルホン酸塩のXRPDパターンIにおいて観察されたピーク

No.	位置 [°2Th.]	相対強度 [%]
1	4.1	3
2	8.7	61
3	9.9	100
4	10.1	82
5	13.2	8
6	17.2	79
7	18.8	79
8	19.7	99
9	20.4	91
10	21.7	42

10

【0369】

TAFメタンスルホン酸塩パターン1の実験的示差走査熱量測定(DSC)および熱重量分析(TGA)が図30に提示されている。

【0370】

20

DSCは、164℃で立ち上がるシャープな吸熱を示した。TGAは、RTから100℃への加熱により重量の減少を示さなかった。

【0371】

テノヒビルアラフェナミドメタンスルホン酸塩パターン1は、40℃、75%RHのストレス貯蔵条件に14日間曝露することにより、別の形態へ変化した。

【0372】

テノヒビルアラフェナミドメタンスルホン酸塩のXRPDパターン2が図16bに示されている。

【0373】

30

強い強度を有する、実質的に重複しない、低角度のピークを特定することによって、観察されたピークから突出したピークを選択した。テノヒビルアラフェナミドメタンスルホン酸塩パターン2の突出したピークは以下を含む：9.0、9.5、18.6、および22.4±0.2°2シータ。テノヒビルアラフェナミドメタンスルホン酸塩パターン2の観察されたピークは表10bに示されている。

【表 10 b】

表10b.テノヒビルアラフェナミドメタンスルホン酸塩のXRPDパターン2において観察されたピーク

No.	位置 [°2Th.]	相対強度 [%]
1	4.5	44
2	6.8	10
3	9.0	100
4	9.5	50
5	12.4	10
6	12.9	16
7	13.3	10
8	15.9	12
9	17.9	40
10	18.6	97
11	19.0	60
12	19.8	10
13	20.9	62
14	22.4	74
15	23.4	12
16	24.2	23
17	27.0	30

10

20

【0374】

(実施例11)

テノヒビルアラフェナミド粘液酸塩の調製および特徴付け

【0375】

テノヒビルアラフェナミド遊離塩基を50容量の酢酸エチルに室温で溶解し、1当量のTHF中1M粘液酸を加えた。溶液を室温未満に冷却した。この溶媒系から少量の固体が沈殿した。EtOAcおよびTHF中での塩形成からパターン1を得た。

30

【0376】

IPA中で同様の手順を使用してパターン2を得た。

【0377】

テノヒビルアラフェナミド粘液酸塩パターン1およびパターン2のXRPDパターンは図10および11に示されている。

【0378】

両パターンのNMRスペクトルは1:2のテノヒビルアラフェナミド:粘液酸化学量論比を示す。

【0379】

ストレス条件(40℃、75%RHで14日間)に曝露された材料は、両パターンについて何の変化も示さなかった。

40

【0380】

強い強度を有する、実質的に重複しない、低角度のピークを特定することによって、観察されたピークから突出したピークを選択した。テノヒビルアラフェナミド粘液酸塩パターン1の突出したピークは以下を含む: 6.4、7.2、18.1、および19.5±0.2°2シータ。テノヒビルアラフェナミド粘液酸塩パターン1の観察されたピークは表11に示されている。

【表 1 1】

表11.テノヒルアラフェナミド粘液酸塩パターン1のXRPDパターンにおいて観察されたピーク

No.	位置 [°2Th.]	相対強度 [%]
1	3.8	37
2	4.3	45
3	6.4	19
4	7.2	20
5	8.4	15
6	10.6	9
7	11.7	11
8	12.8	11
9	18.1	35
10	19.5	100
11	21.0	36
12	22.9	15
13	26.9	33

10

【0 3 8 1】

20

テノヒルアラフェナミド粘液酸塩パターン2の突出したピークは以下を含む：8.5、9.9、16.9、および 21.1 ± 0.2 °2シータ。テノヒルアラフェナミド粘液酸塩パターン2の観察されたピークは表12に示されている。

【表 1 2】

表12.テノヒルアラフェナミド粘液酸塩パターン2のXRPDパターンにおいて観察されたピーク

No.	位置 [°2Th.]	相対強度 [%]
1	4.2	85
2	6.7	5
3	8.5	43
4	9.9	24
5	13.3	11
6	16.9	80
7	18.6	25
8	19.6	43
9	21.1	100
10	22.9	40
11	26.2	66
12	29.2	44

30

【0 3 8 2】

40

TAF粘液酸塩パターン1（RC-947-20-38）およびパターン2（RC-947-20-37）の実験的示差走査熱量測定（DSC）および熱重量分析（TGA）が図31に提示されている。

【0 3 8 3】

パターン1は180℃で立ち上がる吸熱を有する。パターン2は179℃で立ち上がる吸熱を有する。TGAは、両方の材料に対して、RTから100℃への加熱による重量の減少を示さなかった。

【0 3 8 4】

（実施例12）

50

テノヒビルアラフェナミドセスキフマル酸塩 IPA 溶媒和物の調製および特徴付け

【0385】

1. 92 g のテノヒビルアラフェナミド遊離塩基を、30 mL のイソプロパノール中 0.696 g (1.5 当量) のフマル酸と共に約 60 °C で攪拌して、溶解した。溶液を濾過し、約 21 °C に冷却し、約 16 時間攪拌して、スラリーを形成した。固体を濾過し、3 mL のイソプロパノールで洗浄した。湿ったケーキを XRPD で分析して、テノヒビルアラフェナミドセスキフマル酸塩 IPA 溶媒和物 (パターン 1) を得た。固体を約 50 ~ 60 °C で 1 日乾燥させ、乾燥した固体の XRPD はテノヒビルアラフェナミドセスキフマル酸塩パターン 5 を示した。固体の HPLC 分析は 26.7 % フマル酸を示した。

【0386】

テノヒビルアラフェナミドセスキフマル酸塩 IPA 溶媒和物 (パターン 1) の XRPD は図 1 に示されている。

【0387】

強い強度を有する、実質的に重複しない、低角度のピークを特定することによって、観察されたピークから突出したピークを選択した。テノヒビルアラフェナミドセスキフマル酸塩 IPA 溶媒和物の突出したピークは以下を含む：4.5、20.4、26.5、および 26.9 ± 0.2 ° 2 シータ。テノヒビルアラフェナミドセスキフマル酸塩 IPA 溶媒和物の観察されたピークは表 13 に示されている。

【表 13】

表13.テノヒビルアラフェナミドセスキフマル酸塩IPA溶媒和物(パターン1)のXRPDパターンにおいて観察されたピーク

No.	位置 [°2Th.]	相対強度 [%]
1	4.5	54
2	11.8	2
3	13.2	9
4	14.1	2
5	16.7	3
6	18.3	18
7	19.8	9
8	20.4	41
9	22.0	67
10	22.6	61
11	23.9	6
12	24.3	5
13	25.9	7
14	26.5	81
15	26.9	100
16	29.1	3
17	29.7	2
18	31.0	30
19	31.4	23
20	32.6	1
21	33.6	4
22	35.9	2
23	37.1	2
24	39.0	2

【0388】

図 21 は、TAF セスキフマル酸塩 イソプロパノール 溶媒和物の実験的示差走査熱量測

定 (DSC) を示す。

【0389】

DSC は、溶媒喪失 (IPA) に対応して 54℃ で立ち上がる吸熱と 112℃ で立ち上がる吸熱の、2 つの吸熱を示した。

【0390】

テノヒビルアラフェナミドセスキフマル酸塩 IPA 溶媒和物 (パターン 1) の実験的熱重量分析が図 33 に提示されている。

【0391】

TGA は RT ~ 80℃ の間で約 7.7% の重量の減少を示した。

【0392】

減圧下、50℃ で 30 分間乾燥後、IPA 溶媒和物はパターン 5 の非溶媒和形態になった。

【0393】

(実施例 13)

テノヒビルアラフェナミドセスキフマル酸塩 MEK 溶媒和物の調製および特徴付け

【0394】

非溶媒和 TAF セスキフマル酸塩 (パターン 5、実施例 16 を参照されたい) の試料、約 50 mg を 1 mL の MEK 中、約 21℃ で約 1 日攪拌した。湿った試料の XRPD はパターン 2 を示し、これは減圧下、65℃ で 1 日乾燥後パターン 5 に変換した。

【0395】

テノヒビルアラフェナミドセスキフマル酸塩 MEK 溶媒和物 (パターン 2) の XRPD が図 2 に示されている。

【0396】

強い強度を有する、実質的に重複しない、低角度のピークを特定することによって、観察されたピークから突出したピークを選択した。テノヒビルアラフェナミドセスキフマル酸塩 MEK 溶媒和物の突出したピークは以下を含む：4.6、22.8、27.4、および $27.8 \pm 0.2^\circ 2\theta$ シータ。テノヒビルアラフェナミドセスキフマル酸塩 MEK 溶媒和物の観察されたピークは表 14 に示されている。

10

20

【表 1 4】

表14.テノヒルアラフェナミドセスキフマル酸塩MEK溶媒和物(パターン2)のXRPDパターンにおいて観察されたピーク

No.	位置 [°2Th.]	相対強度 [%]
1	4.6	37
2	10.6	3
3	11.3	7
4	11.9	4
5	12.4	5
6	13.6	9
7	15.0	3
8	15.3	7
9	16.2	3
10	17.1	2
11	17.6	3
12	18.2	7
13	18.7	11
14	19.1	7
15	19.5	3
16	20.4	9
17	20.7	15
18	21.1	18
19	22.4	21
20	22.8	100
21	23.3	39
22	24.5	13
23	27.4	98
24	27.8	94
25	30.1	5
26	32.0	28
27	32.4	8
28	33.6	1
29	34.8	3
30	37.0	2

10

20

30

【0 3 9 7】

テノヒルアラフェナミドセスキフマル酸塩MEK溶媒和物（パターン2）の実験的熱重量分析が図34に提示されている。

【0 3 9 8】

40

TGAは、RT～100℃の間で約5.2%の重量の減少を示した。

【0 3 9 9】

減圧下、約50℃で約30分間乾燥後、MEK溶媒和物は、パターン5の非溶媒和形態になった。

【0 4 0 0】

（実施例14）

テノヒルアラフェナミドセスキフマル酸塩THF溶媒和物の調製および特徴付け

【0 4 0 1】

500mgのテノヒルアラフェナミド遊離塩基を365.4mg（3当量）のフマル酸と共に5mLのTHF中、約70℃で攪拌して、溶解した。溶液を濾過し、21℃に冷

50

却し、T A Fセスキフマル酸塩 I P A 溶媒和物の種結晶と共に約 1 6 時間攪拌して、薄いスラリーを形成した。試料を減圧下、約 2 1 °C で約 2 . 5 m L まで蒸発させ、厚いスラリーを得た。スラリーを 1 時間攪拌し、X R P D 分析は、これが独特なパターン（パターン 3）を有することを示した。

【0 4 0 2】

別の実験では、2 g のテノヒビルアラフェナミド遊離塩基を 1 . 4 6 g（3 当量）のフマル酸と共に、1 5 m L の T H F 中、約 7 0 °C で攪拌して、溶解した。溶液を濾過し、約 2 1 °C に冷却し、T A Fセスキフマル酸塩 T H F 溶媒和物の種結晶（以前の実験で得た）と共に約 3 0 分間攪拌して、薄いスラリーを形成した。試料を減圧下、約 2 1 °C で約 1 0 m L まで蒸発させ、厚いスラリーを得た。スラリーを約 1 6 時間攪拌し、X R P D 分析はこれがパターン 3 と一致したことを示した。固体を濾過により分離し、T H F とヘプタンの混合物（1 : 1 混合物、2 m L）およびヘプタン（2 m L）で洗浄した。固体を減圧下、約 6 5 °C で約 1 日乾燥させた。X R P D はこれが T A Fセスキフマル酸塩パターン 5 に変換したことを示した。固体の H P L C 分析は 2 7 . 3 % フマル酸を示した。

10

【0 4 0 3】

テノヒビルアラフェナミドセスキフマル酸塩 T H F 溶媒和物（パターン 3）の X R P D は図 3 に示されている。

【0 4 0 4】

強い強度を有する、実質的に重複しない、低角度のピークを特定することによって、観察されたピークから突出したピークを選択した。テノヒビルアラフェナミドセスキフマル酸塩 T H F 溶媒和物の突出したピークは以下を含む：4 . 5、2 2 . 6、2 7 . 2、および 2 7 . 7 ± 0 . 2 ° 2 シータ。テノヒビルアラフェナミドセスキフマル酸塩 T H F 溶媒和物の観察されたピークは表 1 5 に示されている。

20

【表 15】

表15.テノヒビルアラフェナミドセスキフマル酸塩THF溶媒和物(パターン3)の
XRPDパターンにおいて観察されたピーク

No.	位置 [°2Th.]	相対強度 [%]
1	4.5	39
2	10.5	2
3	11.2	6
4	11.9	3
5	12.3	2
6	13.5	5
7	15.3	4
8	16.3	1
9	18.2	5
10	18.6	11
11	20.2	15
12	20.9	18
13	22.6	100
14	23.1	37
15	24.4	11
16	27.2	76
17	27.7	74
18	29.9	2
19	30.9	2
20	31.8	23
21	34.6	3
22	36.7	2
23	38.0	1

10

20

30

【0405】

テノヒビルアラフェナミドセスキフマル酸塩THF溶媒和物（パターン3）の実験的熱重量分析が図35に提示されている。

【0406】

TAFセスキフマル酸塩THF溶媒和物のTGAサーモグラムは、RT～100℃の間で約6.1%の重量の減少を示した。減圧下、約65℃で約1日乾燥後、THF溶媒和物はパターン5の非溶媒和形態になった。

【0407】

（実施例15）

テノヒビルアラフェナミドセスキフマル酸塩アセトン溶媒和物の調製および特徴付け

【0408】

1gのテノヒビルアラフェナミド遊離塩基を、487.2mg（2当量）のフマル酸と共に、約15mLのアセトン中、約55℃で攪拌して、溶解した。溶液を濾過し、約21℃に冷却し、約16時間攪拌して、スラリーを形成した。XRPD分析は、これが独特なパターン（パターン4）を有することを示した。

【0409】

テノヒビルアラフェナミドセスキフマル酸塩アセトン溶媒和物（パターン4）のXRPDは図4に示されている。

【0410】

40

50

強い強度を有する、実質的に重複しない、低角度のピークを特定することによって、観察されたピークから突出したピークを選択した。テノヒビルアラフェナミドセスキフマル酸塩アセトン溶媒和物の突出したピークは以下を含む：4. 6、22. 9、27. 6および28. 0±0. 2°2シータ。テノヒビルアラフェナミドセスキフマル酸塩アセトン溶媒和物の観察されたピークは表16に示されている。

【表16】

表16.テノヒビルアラフェナミドセスキフマル酸塩アセトン溶媒和物(パターン4)のXRPDパターンにおいて観察されたピーク

No.	位置 [°2Th.]	相対強度 [%]
1	4.6	75
2	10.5	4
3	11.3	9
4	12.4	5
5	13.7	13
6	15.4	8
7	17.2	3
8	17.6	4
9	18.3	10
10	19.1	13
11	20.5	10
12	20.8	16
13	21.2	18
14	22.5	22
15	22.9	100
16	23.5	50
17	24.6	12
18	27.6	87
19	28.0	72
20	30.3	5
21	32.3	21

10

20

30

【0411】

テノヒビルアラフェナミドセスキフマル酸塩アセトン溶媒和物（パターン4）の実験的熱重量分析が図36に提示されている。

【0412】

TAFセスキフマル酸塩アセトン溶媒和物のTGAサーモグラムは、RT～80℃の間で約3. 7%の重量の減少を示した。減圧下、約45℃で4時間乾燥後、THF溶媒和物はパターン5の非溶媒和形態になった。

【0413】

40

（実施例16）

テノヒビルアラフェナミドセスキフマル酸塩（非溶媒和物形態）の調製および特徴付け

【0414】

上に記載されているように、TAFセスキフマル酸塩IPA溶媒和物、MEK溶媒和物、またはTHF溶媒和物を乾燥させることによって、この形態を得た。

【0415】

テノヒビルアラフェナミドセスキフマル酸塩（パターン5）のXRPDが図5に示されている。

【0416】

強い強度を有する、実質的に重複しない、低角度のピークを特定することによって、観

50

察されたピークから突出したピークを選択した。テノヒビルアラフェナミドセスキフマル酸塩の突出したピークは以下を含む：5.0、20.1、22.7、および25.2 ± 0.2 ° 2シータ。テノヒビルアラフェナミドセスキフマル酸塩の観察されたピークは表17に示されている。

【表17】

表17.テノヒビルアラフェナミドセスキフマル酸塩(パターン5)のXRPDパターンにおいて観察されたピーク

No.	位置 [°2Th.]	相対強度 [%]
1	5.0	100
2	10.6	3
3	11.0	1
4	15.0	7
5	16.2	1
6	17.9	3
7	18.8	1
8	20.1	19
9	22.7	23
10	24.5	34
11	25.2	39
12	27.7	14
13	28.9	7
14	29.4	9
15	30.3	9
16	32.9	2

10

20

【0417】

テノヒビルアラフェナミドセスキフマル酸塩（パターン5）の実験的熱重量分析が図37に提示されている。

30

【0418】

TAFセスキフマル酸塩パターン5のTGAサーモグラムはRT～100℃の間でわずかな重量の減少（0.31%）を示し、これが非溶媒和形態であることを示した。

【0419】

図22はTAFセスキフマル酸塩の実験的示差走査熱量測定（DSC）を示す。

【0420】

DSCは、パターン5の融解に対応する110℃での吸熱の立ち上がりと、118℃での別の融解事象との2つの吸熱の立ち上がりを示した。

【0421】

（実施例17）

40

テノヒビルアラフェナミドp-トルエンスルホン酸塩の調製および特徴付け

【0422】

テノヒビルアラフェナミド遊離塩基を10容量のイソプロピルアルコール（IPA）に溶解した。1当量のTHF中1M p-トルエンスルホン酸を加えた。一部の溶媒を蒸発させ、50容量のMTBEを加えて、結晶性の塩を沈殿させた。

【0423】

NMRスペクトルは、1：1のp-トルエンスルホン酸のテノヒビルアラフェナミドに対する化学量論比を示した。

【0424】

TAF p-トルエンスルホン酸塩のDSCおよびTGAサーモグラムが図32に示さ

50

れている。

【0425】

(実施例18)

テノヒビルアラフェナミド遊離塩基を50容量の酢酸エチル(EtOAc)に溶解した。

【0426】

1当量の1Mケトグルタル酸のTHF溶液を加え、これに続いて周囲温度より低い温度で冷却した。この溶媒系から少量の固体が沈殿した。分析前に試料は潮解した。

【0427】

(実施例19)

テノヒビルアラフェナミドニコチン酸塩の調製および特徴付け

【0428】

テノヒビルアラフェナミド遊離塩基を10容量のイソプロピルアルコール(IPA)に室温で溶解し、1.1当量のニコチン酸のTHF中1M溶液を加えた。混合物は透明な溶液であった。溶媒を周囲温度より低い温度に冷却し、沈殿が観察された。

【0429】

(実施例20)

以下の酸をスクリーニングして、実施例1～19と同様のプロトコルを用いて、新規の塩、共結晶および形態を3種の異なる溶媒(THF、EtOAc、IPA)中で特定した：2,5-ジヒドロキシ安息香酸、4ヒドロキシ安息香酸、パモ酸、および(S)-(-)-ラクタアミド、D-グルコヘプトン酸、安息香酸、酢酸、プロピオン酸、オロチン酸、L-アスパラギン酸、コール酸、イソフタル酸、ベンズアミド、ニコチンアミド、トロメタミン、およびN-メチル-D-グルカミン。

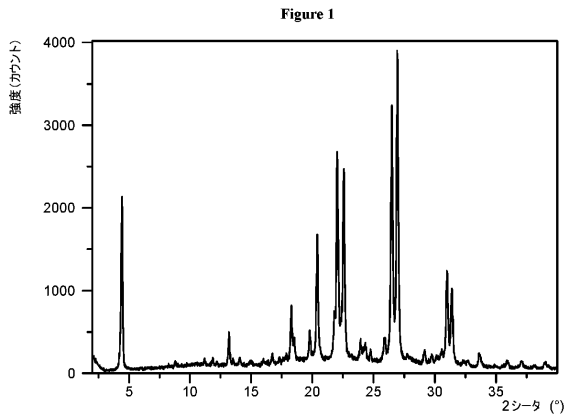
【0430】

すべての刊行物、特許、および特許文献は、あたかも個々に参照により組み込まれているように、本明細書に参照により組み込まれている。本発明は、様々な具体的なおよび好ましい実施形態および技術に関して記載されている。しかし、本発明の主旨および範囲内に留まりながら、多くの変化形および修正形が作成され得ることを理解されたい。

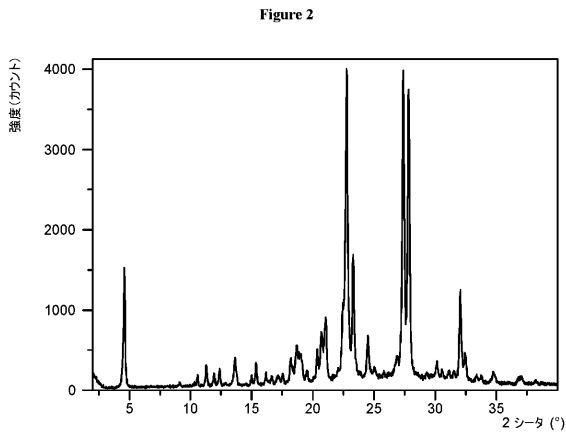
10

20

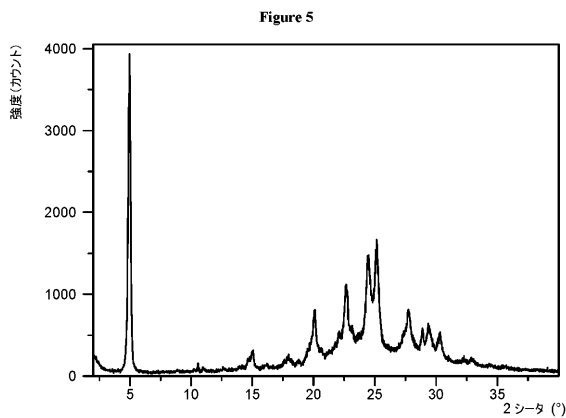
【 図 1 】



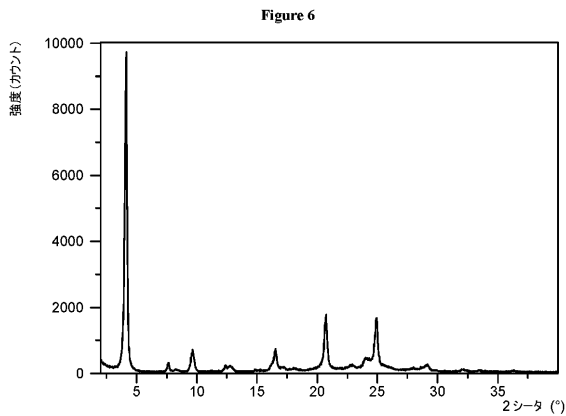
【 図 2 】



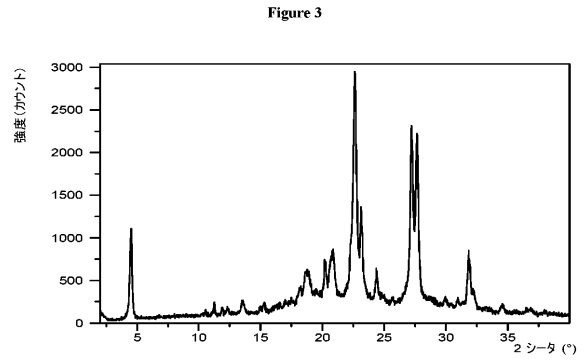
【 図 5 】



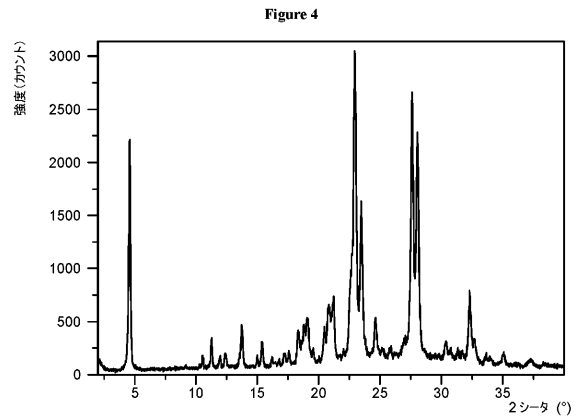
【 図 6 】



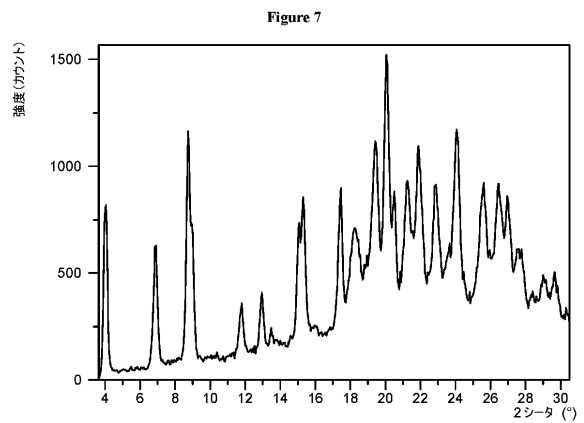
【 図 3 】



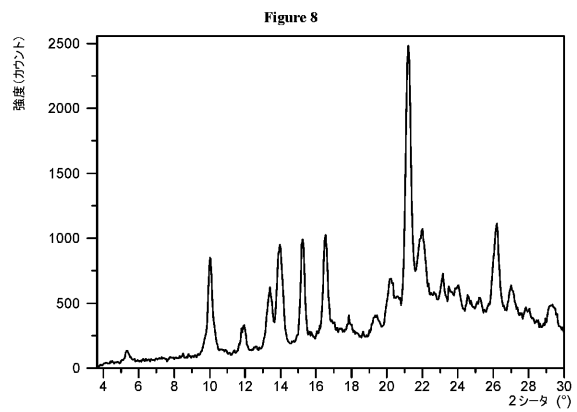
【 図 4 】



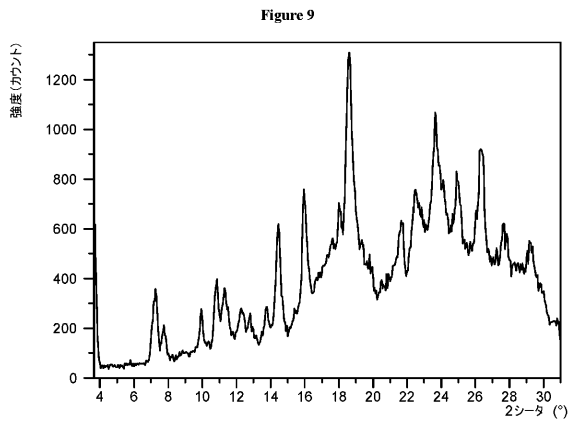
【 図 7 】



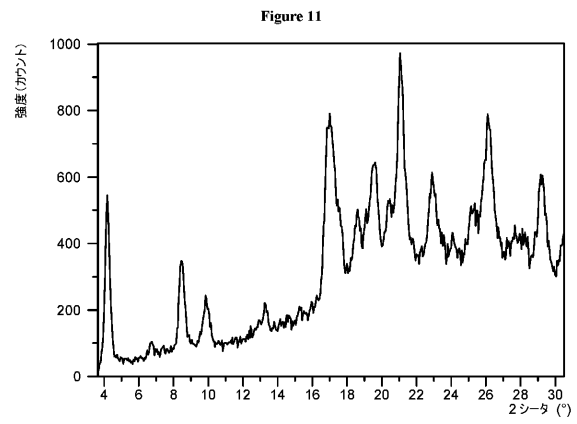
【 図 8 】



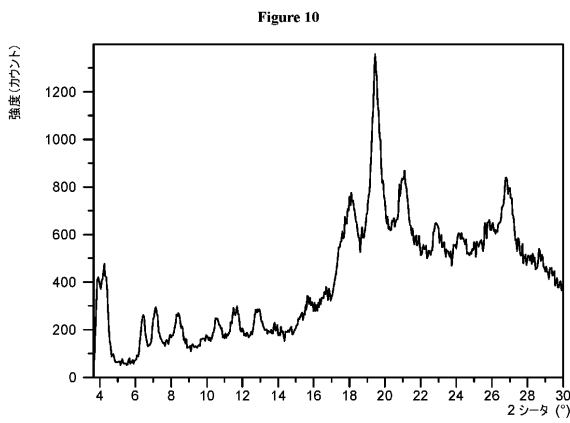
【図 9】



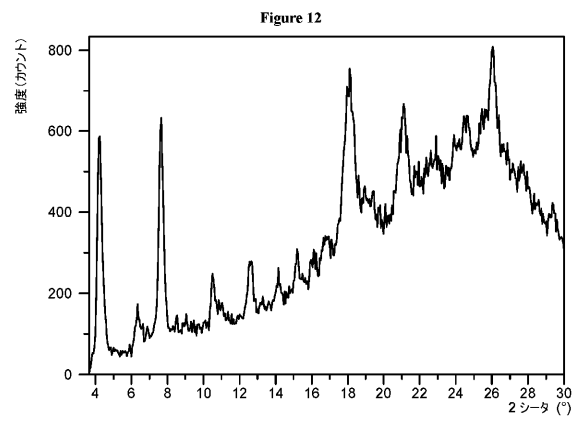
【図 11】



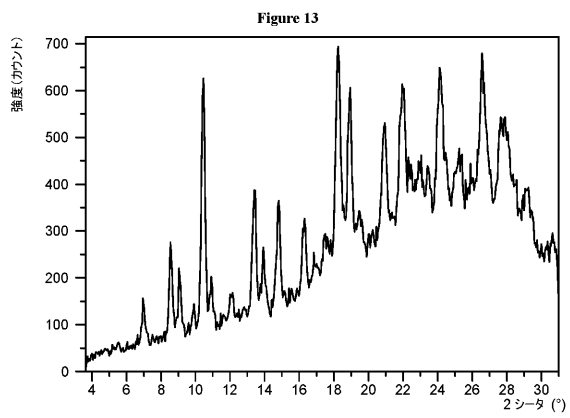
【図 10】



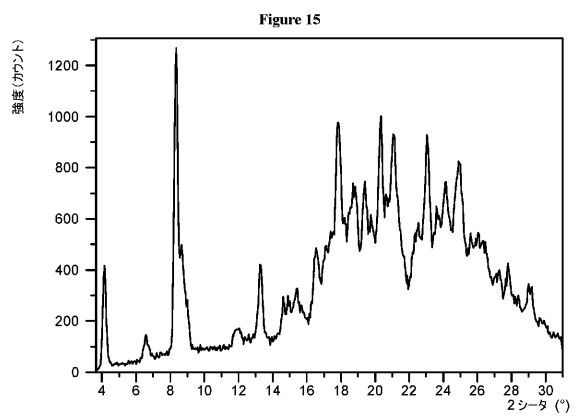
【図 12】



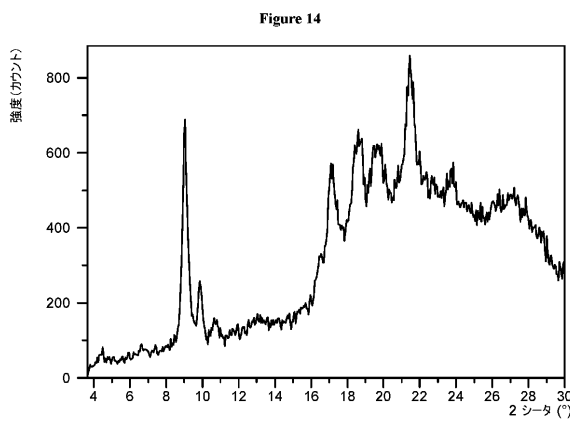
【図 13】



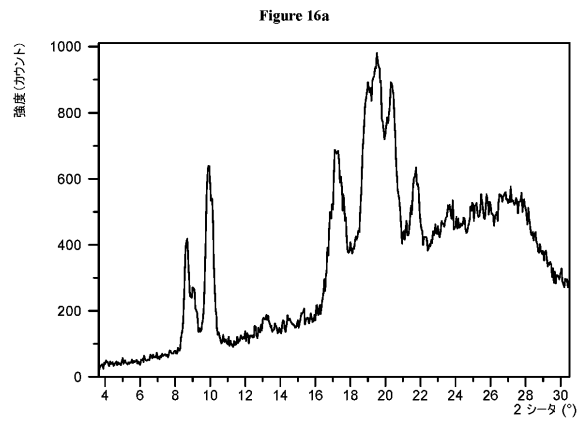
【図 15】



【図 14】

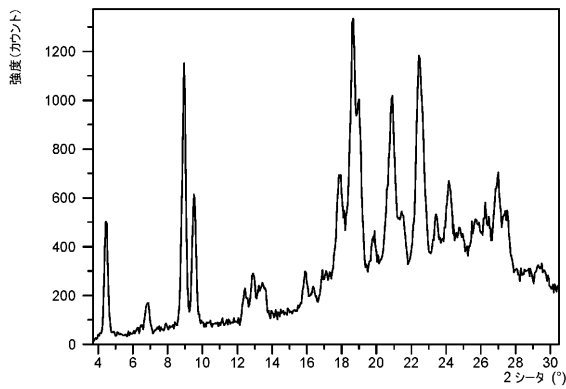


【図 16 a】



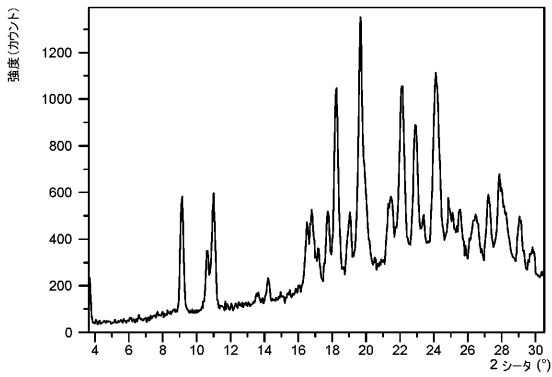
【図 16b】

Figure 16b



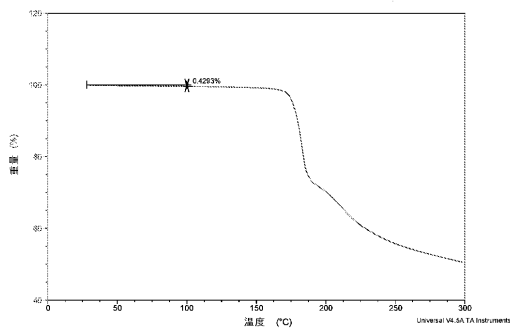
【図 17】

Figure 17



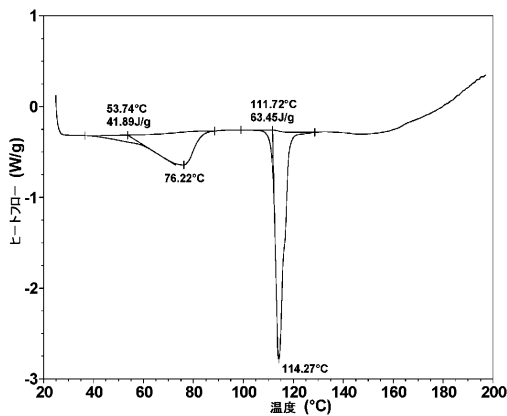
【図 20】

Figure 20



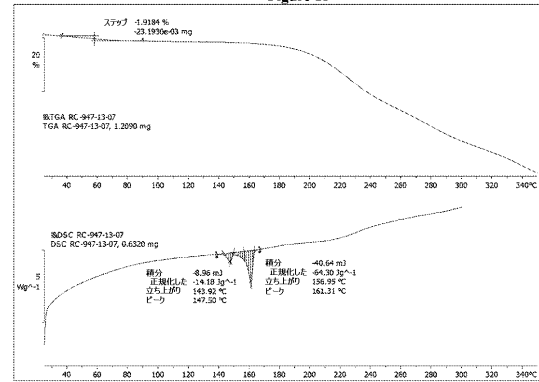
【図 21】

Figure 21



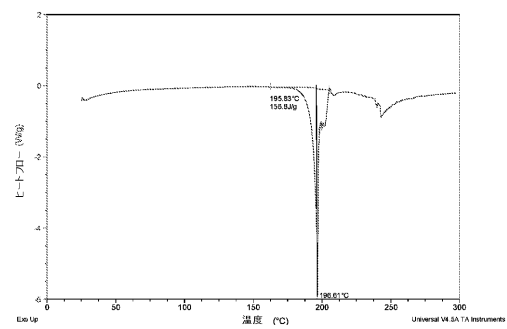
【図 18】

Figure 18



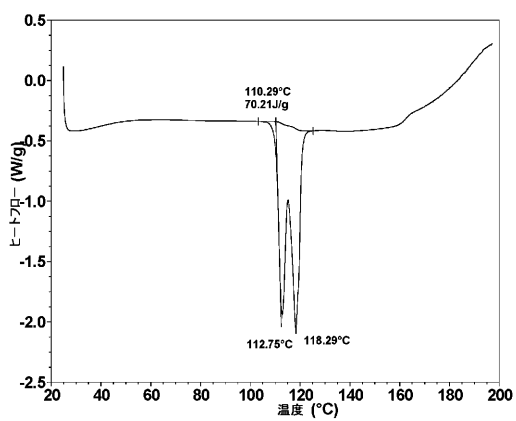
【図 19】

Figure 19



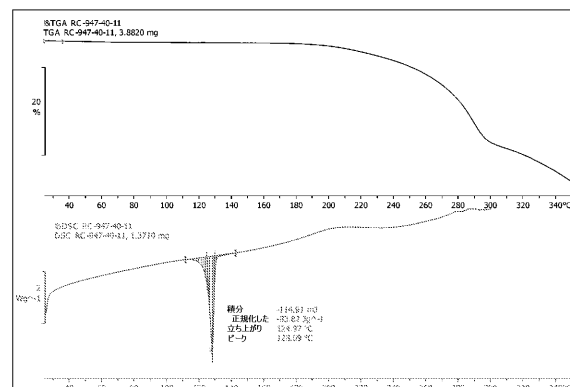
【図 22】

Figure 22



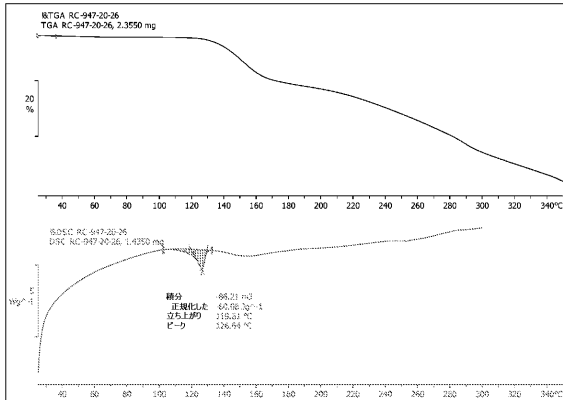
【図 23】

Figure 23



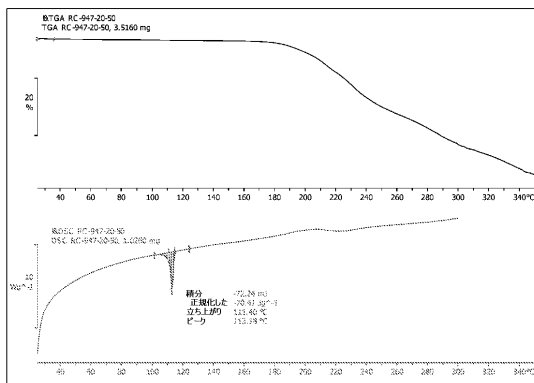
【図 24】

Figure 24



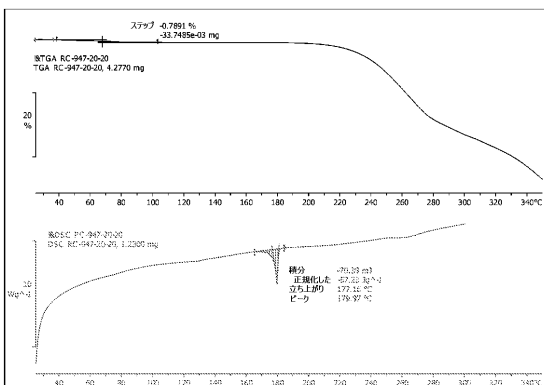
【図 25】

Figure 25



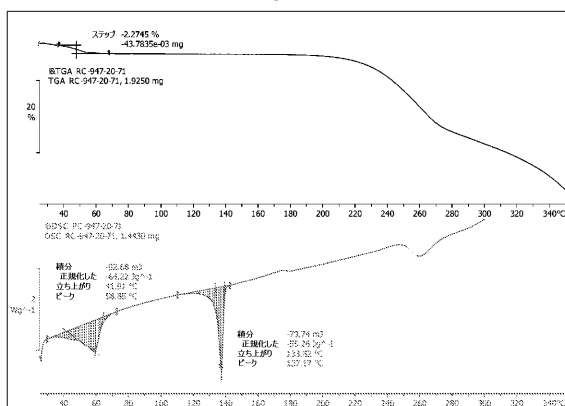
【図 28】

Figure 28



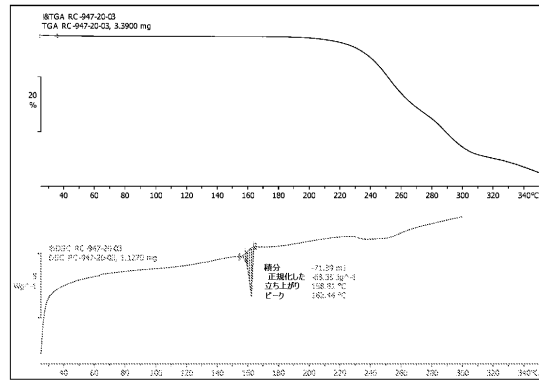
【図 29】

Figure 29



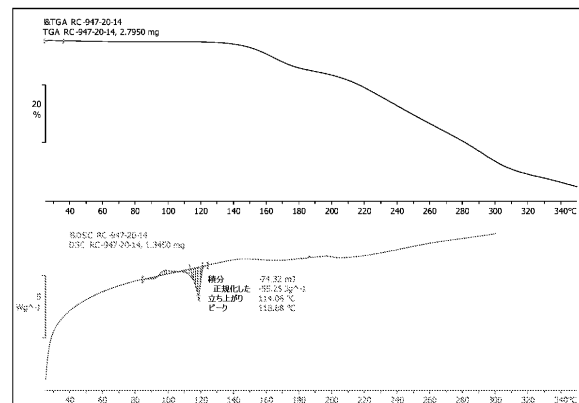
【図 26】

Figure 26



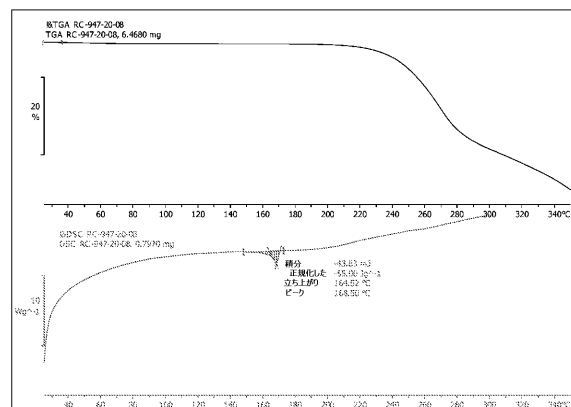
【図 27】

Figure 27



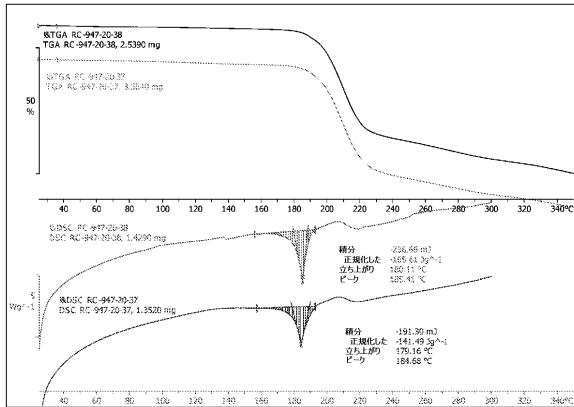
【図 30】

Figure 30



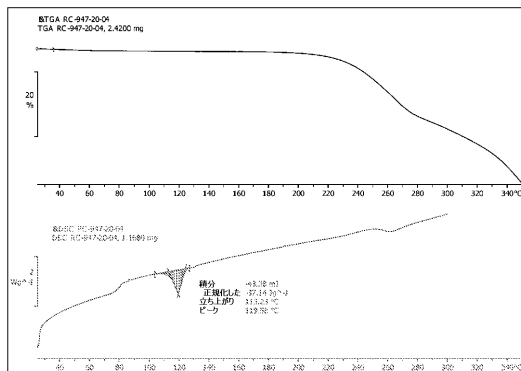
【図 3 1】

Figure 31



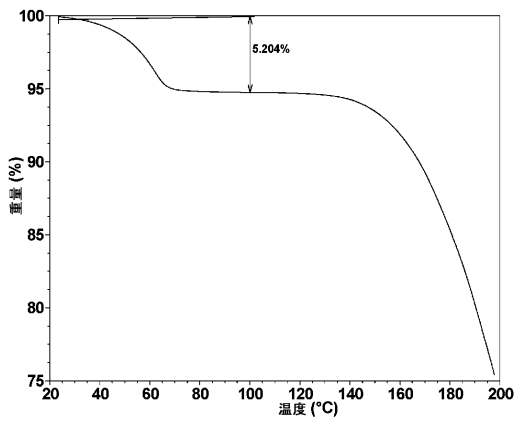
【図 3 2】

Figure 32



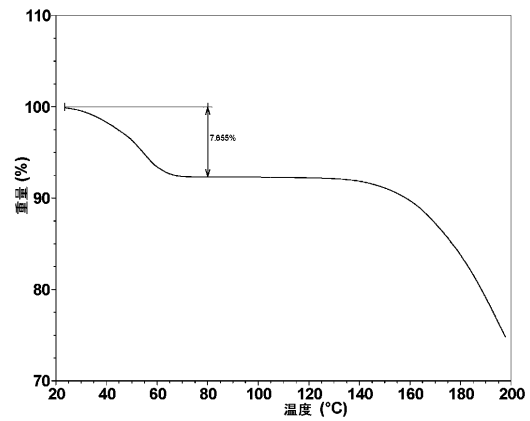
【図 3 4】

Figure 34



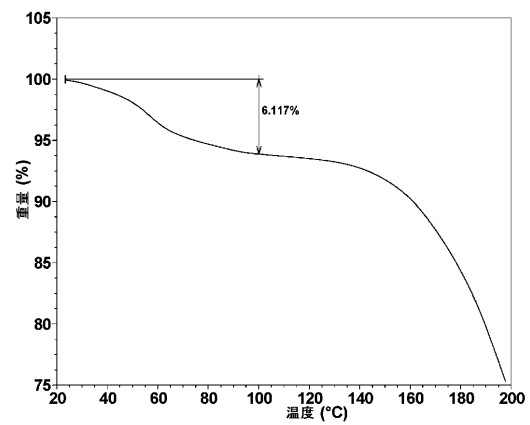
【図 3 3】

Figure 33

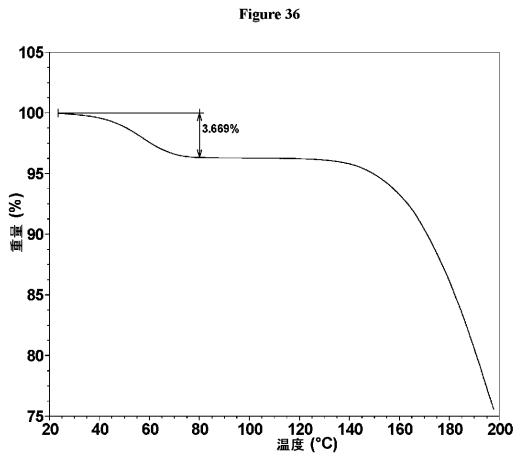


【図 3 5】

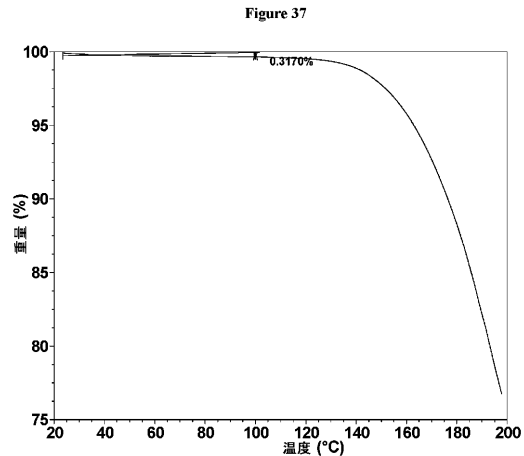
Figure 35



【図 36】



【図 37】



【手続補正書】

【提出日】平成30年1月24日(2018.1.24)

【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】

テノヒビルアラフェナミドセスキフマル酸塩。

【請求項2】

フマル酸のテノヒビルアラフェナミドに対する比が 1.5 ± 0.2 である、請求項1に記載のテノヒビルアラフェナミドセスキフマル酸塩。

【請求項3】

溶媒が、イソプロパノール、メチルエチルケトン、テトラヒドロフランおよびアセトンからなる群から選択される、請求項1または2に記載のセスキフマル酸塩の溶媒和物。

【請求項4】

前記溶媒がイソプロパノールであり、XRPDパターンが、 4.5 ± 0.2 、 20.4 ± 0.2 、 26.5 ± 0.2 、および 26.9 ± 0.2 の2シータ値を含む、請求項3に記載のセスキフマル酸塩の結晶形。

【請求項5】

前記溶媒がイソプロパノールであり、XRPDが実質的に図1に示されている通りである、請求項3に記載のセスキフマル酸塩の結晶形。

【請求項6】

前記溶媒がイソプロパノールであり、示差走査熱量測定(DSC)が 54 ± 2 °C および

1 1 2 ± 2 °C の立ち上がり吸熱を有する、請求項 3 に記載のセスキフマル酸塩の結晶形。

【請求項 7】

前記溶媒がメチルエチルケトンであり、X R P D パターンが、4 . 6 ± 0 . 2、2 2 . 8 ± 0 . 2、2 7 . 4 ± 0 . 2、および 2 7 . 8 ± 0 . 2 の 2 シータ値を含む、請求項 3 に記載のセスキフマル酸塩の結晶形。

【請求項 8】

前記溶媒がメチルエチルケトンであり、X R P D が実質的に図 2 に示されている通りである、請求項 3 に記載のセスキフマル酸塩の結晶形。

【請求項 9】

前記溶媒がテトラヒドロフランであり、X R P D パターンが、4 . 5 ± 0 . 2、2 2 . 6 ± 0 . 2、2 7 . 2 ± 0 . 2、および 2 7 . 7 ± 0 . 2 の 2 シータ値を含む、請求項 3 に記載のセスキフマル酸塩の結晶形。

【請求項 10】

前記溶媒がテトラヒドロフランであり、X R P D が実質的に図 3 に示されている通りである、請求項 3 に記載のセスキフマル酸塩の結晶形。

【請求項 11】

前記溶媒がアセトンであり、X R P D パターンが、4 . 6 ± 0 . 2、2 2 . 9 ± 0 . 2、2 7 . 6 ± 0 . 2 および 2 8 . 0 ± 0 . 2 の 2 シータ値を含む、請求項 3 に記載のセスキフマル酸塩の結晶形。

【請求項 12】

前記溶媒がアセトンであり、X R P D が実質的に図 4 に示されている通りである、請求項 3 に記載のセスキフマル酸塩の結晶形。

【請求項 13】

X R P D パターンが、5 . 0 ± 0 . 2、2 0 . 1 ± 0 . 2、2 2 . 7 ± 0 . 2、および 2 5 . 2 ± 0 . 2 の 2 シータ値を含む、請求項 1 または 2 に記載のセスキフマル酸塩の結晶形。

【請求項 14】

実質的に図 5 に示されている通りの X R P D を有する、請求項 1、2 および 13 のいずれか一項に記載のセスキフマル酸塩の結晶形。

【請求項 15】

1 1 0 ± 2 °C および 1 1 8 ± 2 °C の示差走査熱量測定 (D S C) 立ち上がり吸熱を有する、請求項 1、2、13 および 14 のいずれか一項に記載のセスキフマル酸塩の結晶形。

【請求項 16】

テノホビルアラフェナミドシュウ酸塩。

【請求項 17】

シュウ酸のテノホビルアラフェナミドに対する比が 1 ± 0 . 5 である、請求項 16 に記載のテノホビルアラフェナミドシュウ酸塩。

【請求項 18】

X R P D パターンが、4 . 1 ± 0 . 2、9 . 7 ± 0 . 2、2 0 . 8 ± 0 . 2、および 2 5 . 0 ± 0 . 2 の 2 シータ値を含む、請求項 16 または 17 に記載のシュウ酸塩の結晶形。

【請求項 19】

実質的に図 6 に示されている通りの X R P D を有する、請求項 16 から 18 のいずれか一項に記載のシュウ酸塩の結晶形。

【請求項 20】

1 9 6 ± 2 °C の示差走査熱量測定 (D S C) 立ち上がり吸熱を有する、請求項 16 から 19 のいずれか一項に記載のシュウ酸塩の結晶形。

【請求項 21】

テノホビルアラフェナミドマロン酸塩。

【請求項 22】

マロン酸のテノヒビルアラフェナミドに対する比が 1 ± 0.5 である、請求項 21 に記載のテノヒビルアラフェナミドマロン酸塩。

【請求項 23】

XRPD パターンが、 6.9 ± 0.2 、 8.7 ± 0.2 、 15.3 ± 0.2 、および 20.1 ± 0.2 の 2 シータ値を含む、請求項 21 または 22 に記載のマロン酸塩の結晶形。

【請求項 24】

実質的に図 7 に示されている通りの XRPD を有する、請求項 21 から 23 のいずれか一項に記載のマロン酸塩の結晶形。

【請求項 25】

$120 \pm 2^\circ\text{C}$ の示差走査熱量測定 (DSC) 立ち上がり吸熱を有する、請求項 21 から 24 のいずれか一項に記載のマロン酸塩の結晶形。

【請求項 26】

テノヒビルアラフェナミド L-リング酸塩。

【請求項 27】

L-リング酸のテノヒビルアラフェナミドに対する比が 1 ± 0.5 である、請求項 26 に記載のテノヒビルアラフェナミド L-リング酸塩。

【請求項 28】

XRPD パターンが、 10.0 ± 0.2 、 13.9 ± 0.2 、 16.5 ± 0.2 、および 21.2 ± 0.2 の 2 シータ値を含む、請求項 26 または 27 に記載の L-リング酸塩の結晶形。

【請求項 29】

実質的に図 8 に示されている通りの XRPD を有する、請求項 26 から 28 のいずれか一項に記載の L-リング酸塩の結晶形。

【請求項 30】

$111 \pm 2^\circ\text{C}$ の示差走査熱量測定 (DSC) 立ち上がり吸熱を有する、請求項 26 から 29 のいずれか一項に記載の L-リング酸塩の結晶形。

【請求項 31】

テノヒビルアラフェナミドサッカリン。

【請求項 32】

サッカリンのテノヒビルアラフェナミドに対する比が 1 ± 0.5 である、請求項 31 に記載のテノヒビルアラフェナミドサッカリン。

【請求項 33】

XRPD パターンが、 7.3 ± 0.2 、 14.4 ± 0.2 、 16.0 ± 0.2 、および 18.6 ± 0.2 の 2 シータ値を含む、請求項 31 または 32 に記載のサッカリンの結晶形。

【請求項 34】

実質的に図 9 に示されている通りの XRPD を有する、請求項 31 から 33 のいずれか一項に記載のサッカリンの結晶形。

【請求項 35】

$125 \pm 2^\circ\text{C}$ の示差走査熱量測定 (DSC) 立ち上がり吸熱を有する、請求項 31 から 34 のいずれか一項に記載のサッカリンの結晶形。

【請求項 36】

テノヒビルアラフェナミド粘液酸塩。

【請求項 37】

粘液酸のテノヒビルアラフェナミドに対する比が 2 ± 0.5 である、請求項 36 に記載のテノヒビルアラフェナミド粘液酸塩。

【請求項 38】

XRPD パターンが、 6.4 ± 0.2 、 7.2 ± 0.2 、 18.1 ± 0.2 、および 19.5 ± 0.2 の 2 シータ値を含む、請求項 36 または 37 に記載の粘液酸塩の結晶形。

【請求項 39】

実質的に図 10 に示されている通りの XRPD を有する、請求項 36 から 38 のいずれか一項に記載の粘液酸塩の結晶形。

【請求項 40】

$180 \pm 2^\circ\text{C}$ の示差走査熱量測定 (DSC) 立ち上がり吸熱を有する、請求項 36 から 39 のいずれか一項に記載の粘液酸塩の結晶形。

【請求項 41】

XRPD パターンが、 8.5 ± 0.2 、 9.9 ± 0.2 、 16.9 ± 0.2 、および 21.1 ± 0.2 の 2 シータ値を含む、請求項 36 または 37 に記載の粘液酸塩の結晶形。

【請求項 42】

実質的に図 11 に示されている通りの XRPD を有する、請求項 36、37 および 41 のいずれか一項に記載の粘液酸塩の結晶形。

【請求項 43】

$179 \pm 2^\circ\text{C}$ の示差走査熱量測定 (DSC) 立ち上がり吸熱を有する、請求項 36、37、41 および 42 のいずれか一項に記載の粘液酸塩の結晶形。

【請求項 44】

テノホビルアラフェナミドマレイン酸塩。

【請求項 45】

マレイン酸のテノホビルアラフェナミドに対する比が 1 ± 0.5 である、請求項 44 に記載のテノホビルアラフェナミドマレイン酸塩。

【請求項 46】

XRPD パターンが、 7.6 ± 0.2 、 18.1 ± 0.2 、 21.1 ± 0.2 、および 26.0 ± 0.2 の 2 シータ値を含む、請求項 44 または 45 に記載のマレイン酸塩の結晶形。

【請求項 47】

実質的に図 12 に示されている通りの XRPD を有する、請求項 44 から 46 のいずれか一項に記載のマレイン酸塩の結晶形。

【請求項 48】

$114 \pm 2^\circ\text{C}$ の示差走査熱量測定 (DSC) 立ち上がり吸熱を有する、請求項 44 から 47 のいずれか一項に記載のマレイン酸塩の結晶形。

【請求項 49】

テノホビルアラフェナミド塩酸塩。

【請求項 50】

塩酸のテノホビルアラフェナミドに対する比が 1 ± 0.5 である、請求項 49 に記載のテノホビルアラフェナミド塩酸塩。

【請求項 51】

XRPD パターンが、 7.0 ± 0.2 、 8.6 ± 0.2 、 10.4 ± 0.2 、および 18.2 ± 0.2 の 2 シータ値を含む、請求項 49 または 50 に記載の塩酸塩の結晶形。

【請求項 52】

実質的に図 13 に示されている通りの XRPD を有する、請求項 49 から 51 のいずれか一項に記載の塩酸塩の結晶形。

【請求項 53】

$144 \pm 2^\circ\text{C}$ および $157 \pm 2^\circ\text{C}$ の示差走査熱量測定 (DSC) 立ち上がり吸熱を有する、請求項 49 から 52 のいずれか一項に記載の塩酸塩の結晶形。

【請求項 54】

テノホビルアラフェナミドエタンスルホン酸塩。

【請求項 55】

エタンスルホン酸のテノホビルアラフェナミドに対する比が 1 ± 0.5 である、請求項 54 に記載のテノホビルアラフェナミドエタンスルホン酸塩。

【請求項 56】

XRPDパターンが、 9.0 ± 0.2 、 9.9 ± 0.2 、 17.0 ± 0.2 、および 21.4 ± 0.2 の2シータ値を含む、請求項54または55に記載のエタンスルホン酸塩の結晶形。

【請求項57】

実質的に図14に示されている通りのXRPDを有する、請求項54から56のいずれか一項に記載のエタンスルホン酸塩の結晶形。

【請求項58】

177 ± 2 °Cの示差走査熱量測定(DSC)立ち上がり吸熱を有する、請求項54から57のいずれか一項に記載のエタンスルホン酸塩の結晶形。

【請求項59】

テノホビルアラフェナミドベンゼンスルホン酸塩。

【請求項60】

ベンゼンスルホン酸のテノホビルアラフェナミドに対する比が 1 ± 0.5 である、請求項59に記載のテノホビルアラフェナミドベンゼンスルホン酸塩。

【請求項61】

XRPDパターンが、 4.1 ± 0.2 、 8.3 ± 0.2 、 13.3 ± 0.2 および 17.8 ± 0.2 の2シータ値を含む、請求項59または60に記載のベンゼンスルホン酸塩の結晶形。

【請求項62】

実質的に図15に示されている通りのXRPDを有する、請求項59から61のいずれか一項に記載のベンゼンスルホン酸塩の結晶形。

【請求項63】

42 ± 2 °Cおよび 134 ± 2 °Cの示差走査熱量測定(DSC)立ち上がり吸熱を有する、請求項59から62のいずれか一項に記載のベンゼンスルホン酸塩の結晶形。

【請求項64】

XRPDパターンが、 8.7 ± 0.2 、 9.9 ± 0.2 、 10.1 ± 0.2 、および 19.7 ± 0.2 の2シータ値を含む、テノホビルアラフェナミドメタンスルホン酸塩の結晶形。

【請求項65】

実質的に図16aに示されている通りのXRPDを有する、テノホビルアラフェナミドメタンスルホン酸塩の結晶形。

【請求項66】

テノホビルアラフェナミド硫酸塩。

【請求項67】

硫酸のテノホビルアラフェナミドに対する比が 1 ± 0.5 である、請求項66に記載のテノホビルアラフェナミド硫酸塩。

【請求項68】

XRPDパターンが、 9.1 ± 0.2 、 11.0 ± 0.2 、 18.2 ± 0.2 および 19.7 ± 0.2 の2シータ値を含む、請求項66または67に記載の硫酸塩の結晶形。

【請求項69】

実質的に図17に示されている通りのXRPDを有する、請求項66から68のいずれか一項に記載の硫酸塩の結晶形。

【請求項70】

159 ± 2 °Cの示差走査熱量測定(DSC)立ち上がり吸熱を有する、請求項66から69のいずれか一項に記載の硫酸塩の結晶形。

【請求項71】

請求項1から70のいずれか一項に記載の化合物と、薬学的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物。

【請求項72】

ヒト免疫不全ウイルス(HIV)プロテアーゼ阻害化合物、HIVの逆転写酵素の非ヌ

クレオシド阻害剤、H I Vの逆転写酵素のヌクレオシド阻害剤、H I Vの逆転写酵素のヌクレオチド阻害剤、H I Vインテグラーゼ阻害剤およびC C R 5阻害剤からなる群から選択される少なくとも1種の追加の治療剤を含む、請求項71に記載の医薬組成物。

【請求項73】

H B V D N Aポリメラーゼ阻害剤、T o l l様受容体7モジュレーター、T o l l様受容体8モジュレーター、T o l l様受容体7および8モジュレーター、T o l l様受容体3モジュレーター、インターフェロンアルファ受容体リガンド、H B s A g阻害剤、H b c A gモジュレーター、シクロフィリン阻害剤、H B Vウイルス侵入阻害剤、N T C P阻害剤、B型肝炎ウイルスE抗原阻害剤、H B x阻害剤、c c c D N A阻害剤、H B Vカプシド阻害剤、レチノイン酸誘導性遺伝子1の刺激物質、ならびにN O D 2の刺激物質からなる群から選択される少なくとも1種の追加の治療剤を含む、請求項71に記載の医薬組成物。

【請求項74】

H I V感染症を処置するための、請求項1から70のいずれか一項に記載の化合物を含む組成物。

【請求項75】

H I Vプロテアーゼ阻害化合物、H I Vの逆転写酵素の非ヌクレオシド阻害剤、H I Vの逆転写酵素のヌクレオシド阻害剤、H I Vの逆転写酵素のヌクレオチド阻害剤、H I Vインテグラーゼ阻害剤およびC C R 5阻害剤からなる群から選択される1種または複数種の追加の治療剤をさらに含む、請求項74に記載の組成物。

【請求項76】

B型肝炎ウイルス（H B V）感染症を処置するための、請求項1から70のいずれか一項に記載の化合物を含む組成物。

【請求項77】

H B V D N Aポリメラーゼ阻害剤、T o l l様受容体7モジュレーター、T o l l様受容体8モジュレーター、T o l l様受容体7および8モジュレーター、T o l l様受容体3モジュレーター、インターフェロンアルファ受容体リガンド、H B s A g阻害剤、H b c A gモジュレーター、シクロフィリン阻害剤、H B V治療ワクチン、H B Vウイルス侵入阻害剤、N T C P阻害剤、低分子干渉R N A、B型肝炎ウイルスE抗原阻害剤、H B x阻害剤、c c c D N A阻害剤、H B V抗体、H B Vカプシド阻害剤、レチノイン酸誘導性遺伝子1の刺激物質、ならびにN O D 2の刺激物質からなる群から選択される1種または複数種の追加の治療剤をさらに含む、請求項76に記載の組成物。

【請求項78】

H I Vの予防的または治療的処置における使用のための、請求項1から70のいずれか一項に記載の化合物または請求項71から72のいずれか一項に記載の組成物を含む組成物。

【請求項79】

H B Vの予防的または治療的処置における使用のための、請求項1から70のいずれか一項に記載の化合物または請求項71および73のいずれか一項に記載の組成物を含む組成物。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0013

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0013】

一部の実施形態では、H B Vの予防的または治療的処置における使用のための、本明細書で開示されているテノホビルアラフェナミドの共結晶、塩および／もしくは結晶形またはその組成物が提供される。

本発明は、例えば以下の項目を提供する。

(項目 1)

テノホビルアラフェナミドセスキフマル酸塩。

(項目 2)

フマル酸のテノホビルアラフェナミドに対する比が 1.5 ± 0.2 である、項目 1 に記載のテノホビルアラフェナミドセスキフマル酸塩。

(項目 3)

溶媒が、イソプロパノール、メチルエチルケトン、テトラヒドロフランおよびアセトンからなる群から選択される、項目 1 または 2 に記載のセスキフマル酸塩の溶媒和物。

(項目 4)

前記溶媒がイソプロパノールであり、XRPD パターンが、 4.5 ± 0.2 、 20.4 ± 0.2 、 26.5 ± 0.2 、および 26.9 ± 0.2 の 2 シータ値を含む、項目 3 に記載のセスキフマル酸塩の結晶形。

(項目 5)

前記溶媒がイソプロパノールであり、XRPD が実質的に図 1 に示されている通りである、項目 3 に記載のセスキフマル酸塩の結晶形。

(項目 6)

前記溶媒がイソプロパノールであり、示差走査熱量測定 (DSC) が $54 \pm 2^\circ\text{C}$ および $112 \pm 2^\circ\text{C}$ の立ち上がり吸熱を有する、項目 3 に記載のセスキフマル酸塩の結晶形。

(項目 7)

前記溶媒がメチルエチルケトンであり、XRPD パターンが、 4.6 ± 0.2 、 22.8 ± 0.2 、 27.4 ± 0.2 、および 27.8 ± 0.2 の 2 シータ値を含む、項目 3 に記載のセスキフマル酸塩の結晶形。

(項目 8)

前記溶媒がメチルエチルケトンであり、XRPD が実質的に図 2 に示されている通りである、項目 3 に記載のセスキフマル酸塩の結晶形。

(項目 9)

前記溶媒がテトラヒドロフランであり、XRPD パターンが、 4.5 ± 0.2 、 22.6 ± 0.2 、 27.2 ± 0.2 、および 27.7 ± 0.2 の 2 シータ値を含む、項目 3 に記載のセスキフマル酸塩の結晶形。

(項目 10)

前記溶媒がテトラヒドロフランであり、XRPD が実質的に図 3 に示されている通りである、項目 3 に記載のセスキフマル酸塩の結晶形。

(項目 11)

前記溶媒がアセトンであり、XRPD パターンが、 4.6 ± 0.2 、 22.9 ± 0.2 、 27.6 ± 0.2 および 28.0 ± 0.2 の 2 シータ値を含む、項目 3 に記載のセスキフマル酸塩の結晶形。

(項目 12)

前記溶媒がアセトンであり、XRPD が実質的に図 4 に示されている通りである、項目 3 に記載のセスキフマル酸塩の結晶形。

(項目 13)

XRPD パターンが、 5.0 ± 0.2 、 20.1 ± 0.2 、 22.7 ± 0.2 、および 25.2 ± 0.2 の 2 シータ値を含む、項目 1 または 2 に記載のセスキフマル酸塩の結晶形。

(項目 14)

実質的に図 5 に示されている通りの XRPD を有する、項目 1、2 および 13 のいずれか一項に記載のセスキフマル酸塩の結晶形。

(項目 15)

$110 \pm 2^\circ\text{C}$ および $118 \pm 2^\circ\text{C}$ の示差走査熱量測定 (DSC) 立ち上がり吸熱を有する、項目 1、2、13 および 14 のいずれか一項に記載のセスキフマル酸塩の結晶形。

(項目 1 6)

テノヒビルアラフェナミドシュウ酸塩。

(項目 1 7)

シュウ酸のテノヒビルアラフェナミドに対する比が 1 ± 0.5 である、項目 1 6 に記載のテノヒビルアラフェナミドシュウ酸塩。

(項目 1 8)

X R P D パターンが、 4.1 ± 0.2 、 9.7 ± 0.2 、 20.8 ± 0.2 、および 25.0 ± 0.2 の 2 シータ値を含む、項目 1 6 または 1 7 に記載のシュウ酸塩の結晶形。

(項目 1 9)

実質的に図 6 に示されている通りの X R P D を有する、項目 1 6 から 1 8 のいずれか一項に記載のシュウ酸塩の結晶形。

(項目 2 0)

$196 \pm 2^\circ\text{C}$ の示差走査熱量測定 (D S C) 立ち上がり吸熱を有する、項目 1 6 から 1 9 のいずれか一項に記載のシュウ酸塩の結晶形。

(項目 2 1)

テノヒビルアラフェナミドマロン酸塩。

(項目 2 2)

マロン酸のテノヒビルアラフェナミドに対する比が 1 ± 0.5 である、項目 2 1 に記載のテノヒビルアラフェナミドマロン酸塩。

(項目 2 3)

X R P D パターンが、 6.9 ± 0.2 、 8.7 ± 0.2 、 15.3 ± 0.2 、および 20.1 ± 0.2 の 2 シータ値を含む、項目 2 1 または 2 2 に記載のマロン酸塩の結晶形。

(項目 2 4)

実質的に図 7 に示されている通りの X R P D を有する、項目 2 1 から 2 3 のいずれか一項に記載のマロン酸塩の結晶形。

(項目 2 5)

$120 \pm 2^\circ\text{C}$ の示差走査熱量測定 (D S C) 立ち上がり吸熱を有する、項目 2 1 から 2 4 のいずれか一項に記載のマロン酸塩の結晶形。

(項目 2 6)

テノヒビルアラフェナミド Lーリング酸塩。

(項目 2 7)

Lーリング酸のテノヒビルアラフェナミドに対する比が 1 ± 0.5 である、項目 2 6 に記載のテノヒビルアラフェナミド Lーリング酸塩。

(項目 2 8)

X R P D パターンが、 10.0 ± 0.2 、 13.9 ± 0.2 、 16.5 ± 0.2 、および 21.2 ± 0.2 の 2 シータ値を含む、項目 2 6 または 2 7 に記載の Lーリング酸塩の結晶形。

(項目 2 9)

実質的に図 8 に示されている通りの X R P D を有する、項目 2 6 から 2 8 のいずれか一項に記載の Lーリング酸塩の結晶形。

(項目 3 0)

$111 \pm 2^\circ\text{C}$ の示差走査熱量測定 (D S C) 立ち上がり吸熱を有する、項目 2 6 から 2 9 のいずれか一項に記載の Lーリング酸塩の結晶形。

(項目 3 1)

テノヒビルアラフェナミドサッカリン。

(項目 3 2)

サッカリンのテノヒビルアラフェナミドに対する比が 1 ± 0.5 である、項目 3 1 に記載のテノヒビルアラフェナミドサッカリン。

(項目 3 3)

X R P D パターンが、 7.3 ± 0.2 、 14.4 ± 0.2 、 16.0 ± 0.2 、および

18.6 ± 0.2 の 2 シータ値を含む、項目 31 または 32 に記載のサッカリンの結晶形。

(項目 34)

実質的に図 9 に示されている通りの XRPD を有する、項目 31 から 33 のいずれか一項に記載のサッカリンの結晶形。

(項目 35)

125 ± 2 °C の示差走査熱量測定 (DSC) 立ち上がり吸熱を有する、項目 31 から 34 のいずれか一項に記載のサッカリンの結晶形。

(項目 36)

テノヒビルアラフェナミド粘液酸塩。

(項目 37)

粘液酸のテノヒビルアラフェナミドに対する比が 2 ± 0.5 である、項目 36 に記載のテノヒビルアラフェナミド粘液酸塩。

(項目 38)

XRPD パターンが、6.4 ± 0.2、7.2 ± 0.2、18.1 ± 0.2、および 19.5 ± 0.2 の 2 シータ値を含む、項目 36 または 37 に記載の粘液酸塩の結晶形。

(項目 39)

実質的に図 10 に示されている通りの XRPD を有する、項目 36 から 38 のいずれか一項に記載の粘液酸塩の結晶形。

(項目 40)

180 ± 2 °C の示差走査熱量測定 (DSC) 立ち上がり吸熱を有する、項目 36 から 39 のいずれか一項に記載の粘液酸塩の結晶形。

(項目 41)

XRPD パターンが、8.5 ± 0.2、9.9 ± 0.2、16.9 ± 0.2、および 21.1 ± 0.2 の 2 シータ値を含む、項目 36 または 37 に記載の粘液酸塩の結晶形。

(項目 42)

実質的に図 11 に示されている通りの XRPD を有する、項目 36、37 および 41 のいずれか一項に記載の粘液酸塩の結晶形。

(項目 43)

179 ± 2 °C の示差走査熱量測定 (DSC) 立ち上がり吸熱を有する、項目 36、37、41 および 42 のいずれか一項に記載の粘液酸塩の結晶形。

(項目 44)

テノヒビルアラフェナミドマレイン酸塩。

(項目 45)

マレイン酸のテノヒビルアラフェナミドに対する比が 1 ± 0.5 である、項目 44 に記載のテノヒビルアラフェナミドマレイン酸塩。

(項目 46)

XRPD パターンが、7.6 ± 0.2、18.1 ± 0.2、21.1 ± 0.2、および 26.0 ± 0.2 の 2 シータ値を含む、項目 44 または 45 に記載のマレイン酸塩の結晶形。

(項目 47)

実質的に図 12 に示されている通りの XRPD を有する、項目 44 から 46 のいずれか一項に記載のマレイン酸塩の結晶形。

(項目 48)

114 ± 2 °C の示差走査熱量測定 (DSC) 立ち上がり吸熱を有する、項目 44 から 47 のいずれか一項に記載のマレイン酸塩の結晶形。

(項目 49)

テノヒビルアラフェナミド塩酸塩。

(項目 50)

塩酸のテノヒビルアラフェナミドに対する比が 1 ± 0.5 である、項目 49 に記載のテ

ノホビルアラフェナミド塩酸塩。

(項目 5 1)

X R P D パターンが、 7.0 ± 0.2 、 8.6 ± 0.2 、 10.4 ± 0.2 、および 18.2 ± 0.2 の 2 シータ値を含む、項目 4 9 または 5 0 に記載の塩酸塩の結晶形。

(項目 5 2)

実質的に図 1 3 に示されている通りの X R P D を有する、項目 4 9 から 5 1 のいずれか一項に記載の塩酸塩の結晶形。

(項目 5 3)

144 ± 2 °C および 157 ± 2 °C の示差走査熱量測定 (D S C) 立ち上がり吸熱を有する、項目 4 9 から 5 2 のいずれか一項に記載の塩酸塩の結晶形。

(項目 5 4)

テノホビルアラフェナミドエタンスルホン酸塩。

(項目 5 5)

エタンスルホン酸のテノホビルアラフェナミドに対する比が 1 ± 0.5 である、項目 5 4 に記載のテノホビルアラフェナミドエタンスルホン酸塩。

(項目 5 6)

X R P D パターンが、 9.0 ± 0.2 、 9.9 ± 0.2 、 17.0 ± 0.2 、および 21.4 ± 0.2 の 2 シータ値を含む、項目 5 4 または 5 5 に記載のエタンスルホン酸塩の結晶形。

(項目 5 7)

実質的に図 1 4 に示されている通りの X R P D を有する、項目 5 4 から 5 6 のいずれか一項に記載のエタンスルホン酸塩の結晶形。

(項目 5 8)

177 ± 2 °C の示差走査熱量測定 (D S C) 立ち上がり吸熱を有する、項目 5 4 から 5 7 のいずれか一項に記載のエタンスルホン酸塩の結晶形。

(項目 5 9)

テノホビルアラフェナミドベンゼンスルホン酸塩。

(項目 6 0)

ベンゼンスルホン酸のテノホビルアラフェナミドに対する比が 1 ± 0.5 である、項目 5 9 に記載のテノホビルアラフェナミドベンゼンスルホン酸塩。

(項目 6 1)

X R P D パターンが、 4.1 ± 0.2 、 8.3 ± 0.2 、 13.3 ± 0.2 および 17.8 ± 0.2 の 2 シータ値を含む、項目 5 9 または 6 0 に記載のベンゼンスルホン酸塩の結晶形。

(項目 6 2)

実質的に図 1 5 に示されている通りの X R P D を有する、項目 5 9 から 6 1 のいずれか一項に記載のベンゼンスルホン酸塩の結晶形。

(項目 6 3)

42 ± 2 °C および 134 ± 2 °C の示差走査熱量測定 (D S C) 立ち上がり吸熱を有する、項目 5 9 から 6 2 のいずれか一項に記載のベンゼンスルホン酸塩の結晶形。

(項目 6 4)

X R P D パターンが、 8.7 ± 0.2 、 9.9 ± 0.2 、 10.1 ± 0.2 、および 19.7 ± 0.2 の 2 シータ値を含む、テノホビルアラフェナミドメタンスルホン酸塩の結晶形。

(項目 6 5)

実質的に図 1 6 a に示されている通りの X R P D を有する、テノホビルアラフェナミドメタンスルホン酸塩の結晶形。

(項目 6 6)

テノホビルアラフェナミド硫酸塩。

(項目 6 7)

硫酸のテノホビルアラフェナミドに対する比が 1 ± 0.5 である、項目 66 に記載のテノホビルアラフェナミド硫酸塩。

(項目 68)

XRPD パターンが、 9.1 ± 0.2 、 11.0 ± 0.2 、 18.2 ± 0.2 および 19.7 ± 0.2 の 2 シータ値を含む、項目 66 または 67 に記載の硫酸塩の結晶形。

(項目 69)

実質的に図 17 に示されている通りの XRPD を有する、項目 66 から 68 のいずれか一項に記載の硫酸塩の結晶形。

(項目 70)

$159 \pm 2^\circ\text{C}$ の示差走査熱量測定 (DSC) 立ち上がり吸熱を有する、項目 66 から 69 のいずれか一項に記載の硫酸塩の結晶形。

(項目 71)

項目 1 から 70 のいずれか一項に記載の化合物と、薬学的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物。

(項目 72)

ヒト免疫不全ウイルス (HIV) プロテアーゼ阻害化合物、HIV の逆転写酵素の非ヌクレオシド阻害剤、HIV の逆転写酵素のヌクレオシド阻害剤、HIV の逆転写酵素のヌクレオチド阻害剤、HIV インテグラーゼ阻害剤および CCR5 阻害剤からなる群から選択される少なくとも 1 種の追加の治療剤を含む、項目 71 に記載の医薬組成物。

(項目 73)

HBV DNA ポリメラーゼ阻害剤、Toll 様受容体 7 モジュレーター、Toll 様受容体 8 モジュレーター、Toll 様受容体 7 および 8 モジュレーター、Toll 様受容体 3 モジュレーター、インターフェロナルファ受容体リガンド、HBsAg 阻害剤、HbcAg モジュレーター、シクロフィリン阻害剤、HBV ウイルス侵入阻害剤、NTCP 阻害剤、B 型肝炎ウイルス E 抗原阻害剤、HBx 阻害剤、cccDNA 阻害剤、HBV カプシド阻害剤、レチノイン酸誘導性遺伝子 1 の刺激物質、ならびに NOD2 の刺激物質からなる群から選択される少なくとも 1 種の追加の治療剤を含む、項目 71 に記載の医薬組成物。

(項目 74)

HIV 感染症を処置するための方法であって、それを必要とする被験体に、項目 1 から 70 のいずれか一項に記載の化合物の治療有効量を投与することを含む方法。

(項目 75)

HIV プロテアーゼ阻害化合物、HIV の逆転写酵素の非ヌクレオシド阻害剤、HIV の逆転写酵素のヌクレオシド阻害剤、HIV の逆転写酵素のヌクレオチド阻害剤、HIV インテグラーゼ阻害剤および CCR5 阻害剤からなる群から選択される 1 種または複数種の追加の治療剤を前記被験体に投与することをさらに含む、項目 74 に記載の方法。

(項目 76)

B 型肝炎ウイルス (HBV) 感染症を処置するための方法であって、それを必要とする被験体に、項目 1 から 70 のいずれか一項に記載の化合物の治療有効量を投与することを含む方法。

(項目 77)

HBV DNA ポリメラーゼ阻害剤、Toll 様受容体 7 モジュレーター、Toll 様受容体 8 モジュレーター、Toll 様受容体 7 および 8 モジュレーター、Toll 様受容体 3 モジュレーター、インターフェロナルファ受容体リガンド、HBsAg 阻害剤、HbcAg モジュレーター、シクロフィリン阻害剤、HBV 治療ワクチン、HBV ウイルス侵入阻害剤、NTCP 阻害剤、低分子干渉 RNA、B 型肝炎ウイルス E 抗原阻害剤、HBx 阻害剤、cccDNA 阻害剤、HBV 抗体、HBV カプシド阻害剤、レチノイン酸誘導性遺伝子 1 の刺激物質、ならびに NOD2 の刺激物質からなる群から選択される 1 種または複数種の追加の治療剤を、前記被験体に投与することをさらに含む、項目 76 に記載の方法。

(項目 7 8)

H I Vの予防的または治療的処置における使用のための、項目 1 から 7 0 のいずれか一項に記載の化合物または項目 7 1 から 7 2 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 7 9)

H B Vの予防的または治療的処置における使用のための、項目 1 から 7 0 のいずれか一項に記載の化合物または項目 7 1 および 7 3 のいずれか一項に記載の組成物。

【手続補正 3】

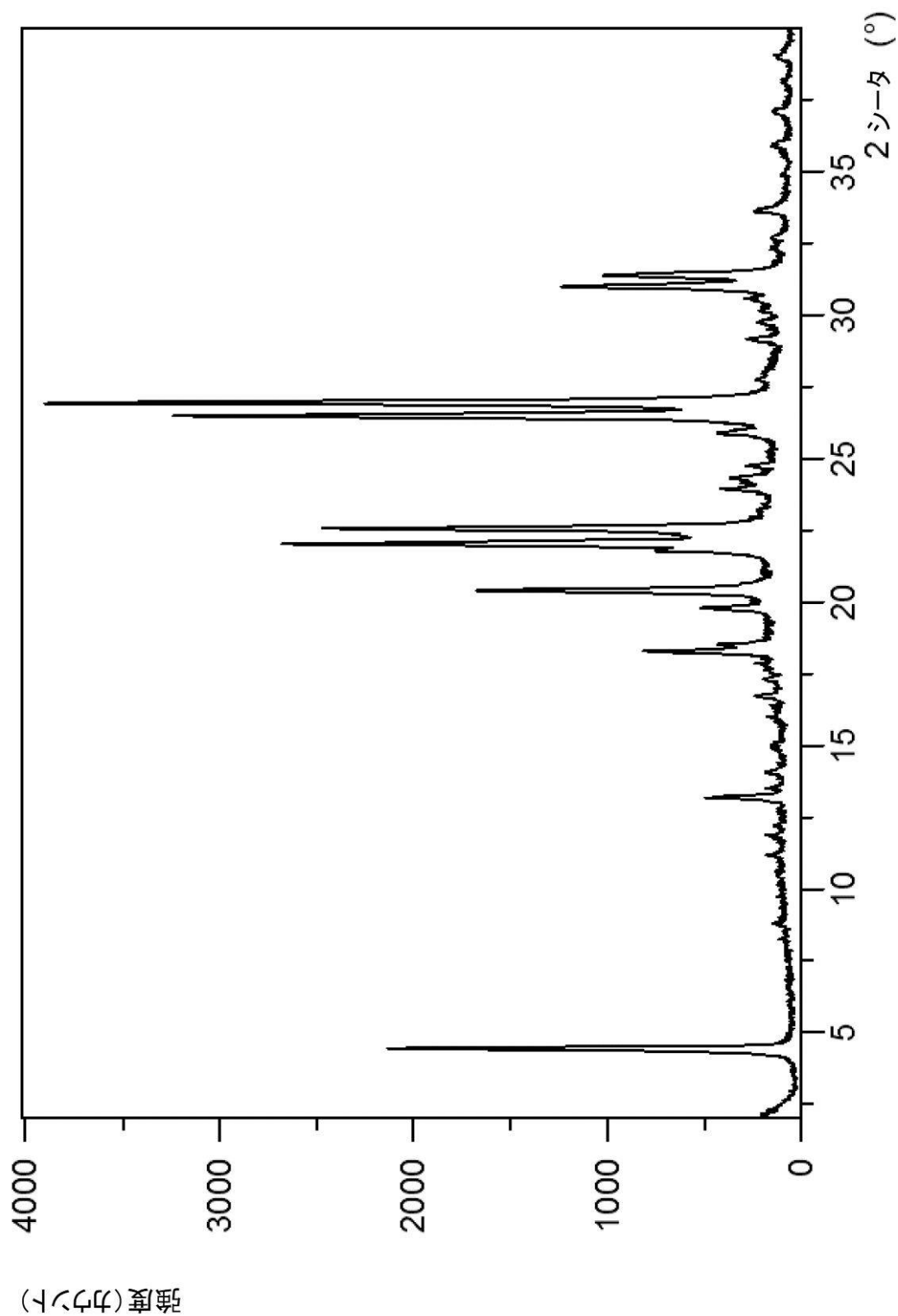
【補正対象書類名】図面

【補正対象項目名】図 1

【補正方法】変更

【補正の内容】

【図 1】

**FIG. 1**

【手続補正 4】

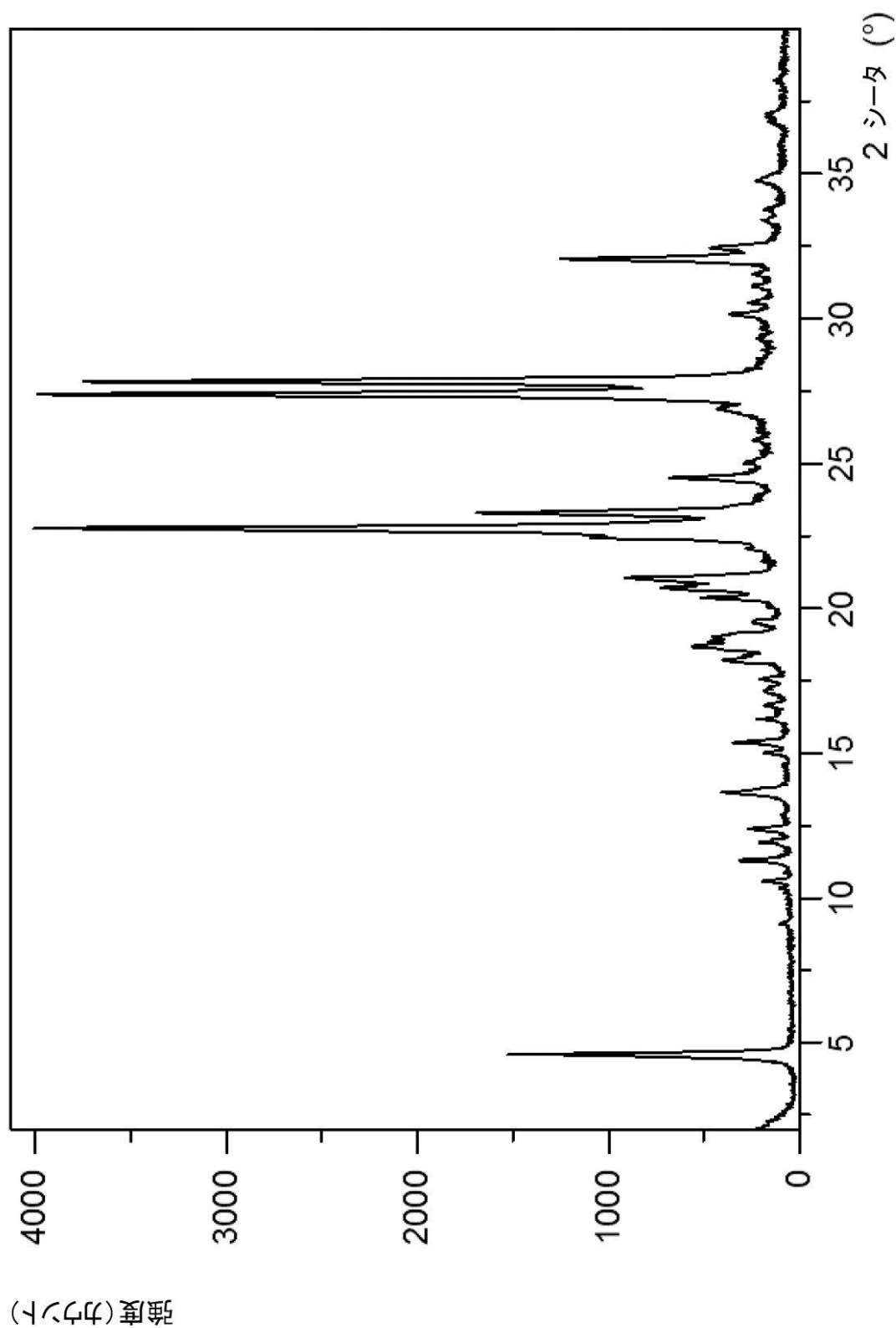
【補正対象書類名】図面

【補正対象項目名】図 2

【補正方法】変更

【補正の内容】

【図 2】

**FIG. 2**

【手続補正 5】

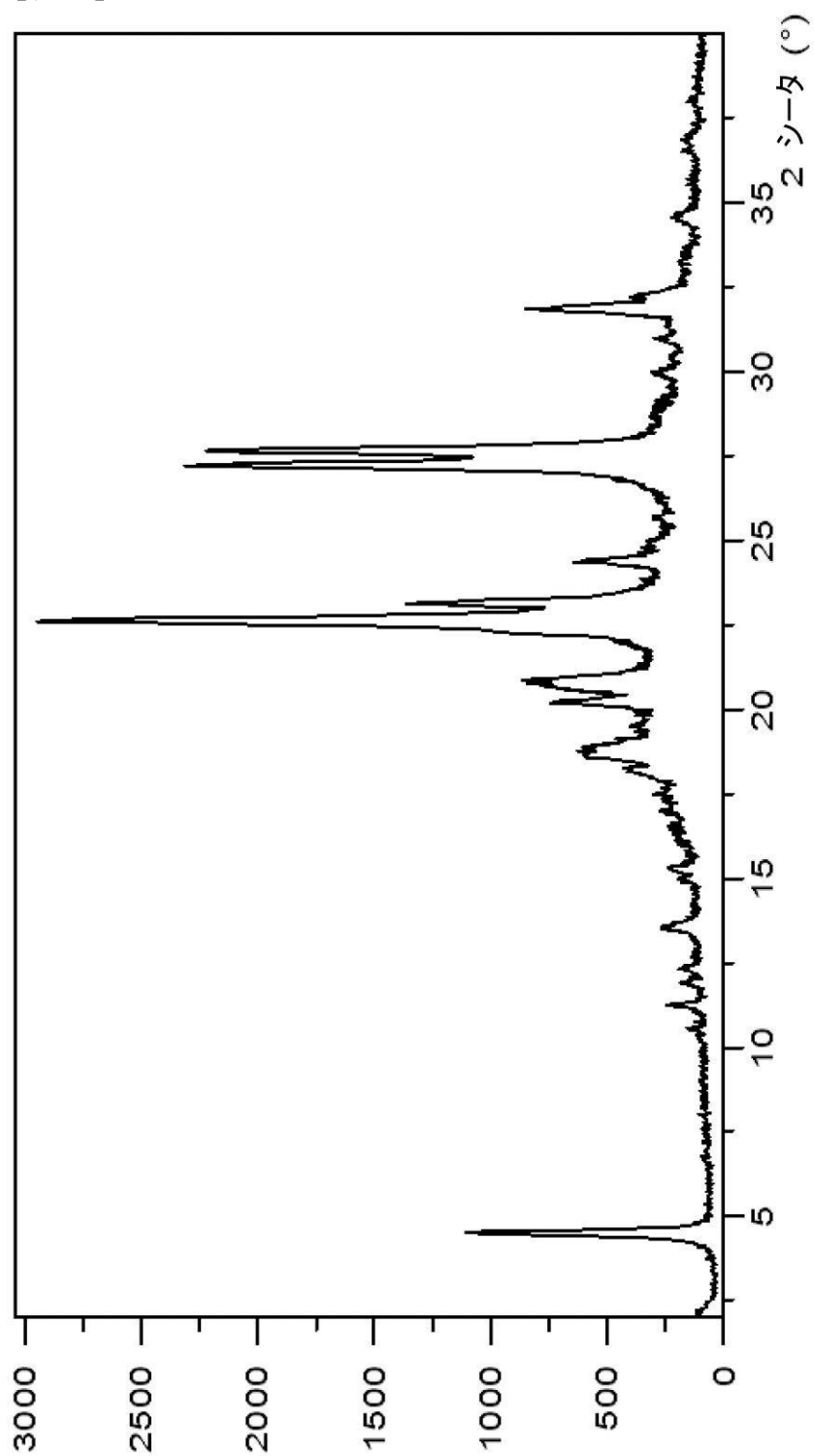
【補正対象書類名】図面

【補正対象項目名】図 3

【補正方法】変更

【補正の内容】

【図 3】

**FIG. 3**

(強度(カウント))

【手続補正 6】

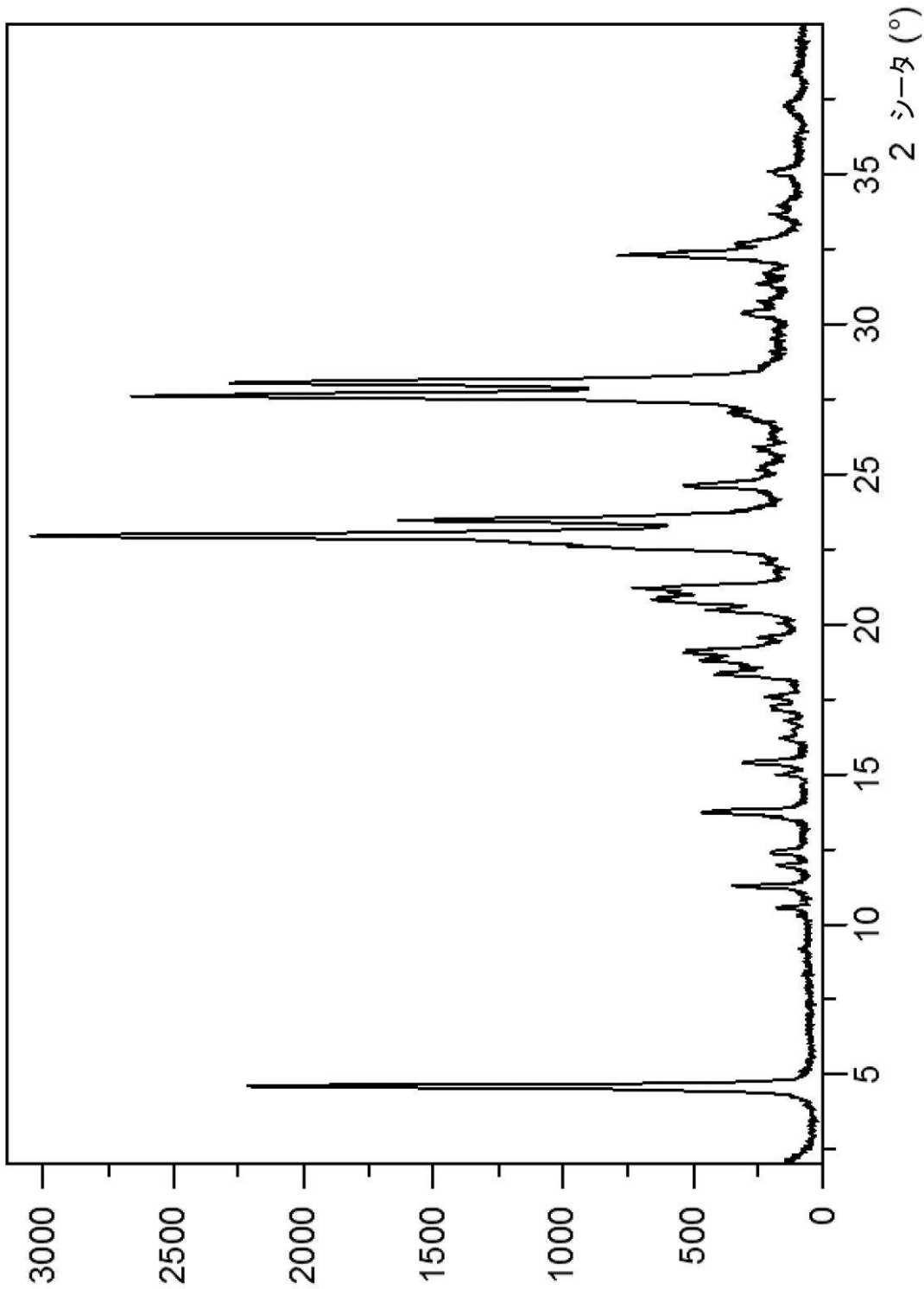
【補正対象書類名】図面

【補正対象項目名】図 4

【補正方法】変更

【補正の内容】

【図 4】

**FIG. 4**

(強度(カウント))

【手続補正 7】

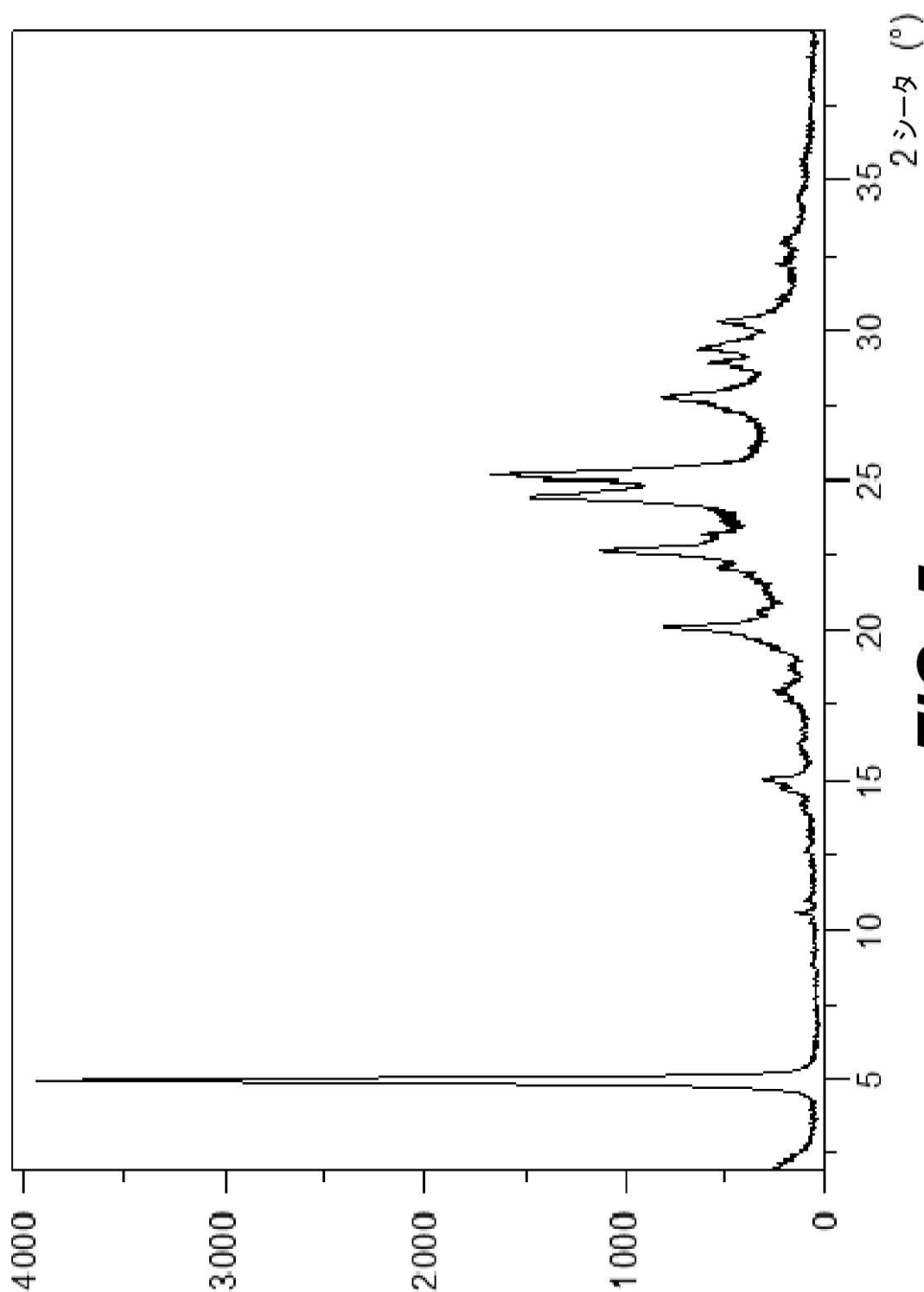
【補正対象書類名】図面

【補正対象項目名】図 5

【補正方法】変更

【補正の内容】

【図 5】

**FIG. 5**

強度(カウント)

【手続補正 8】

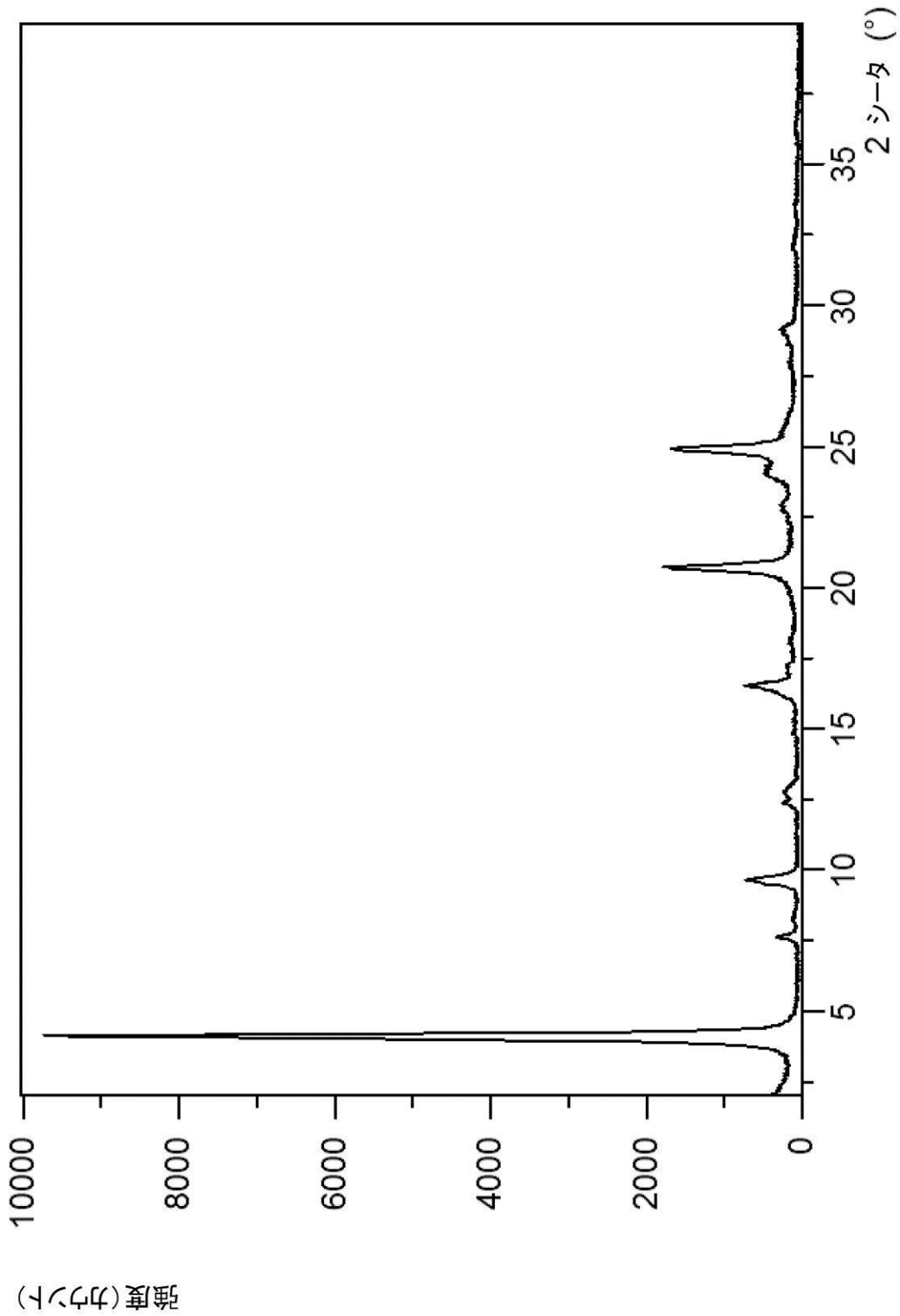
【補正対象書類名】図面

【補正対象項目名】図 6

【補正方法】変更

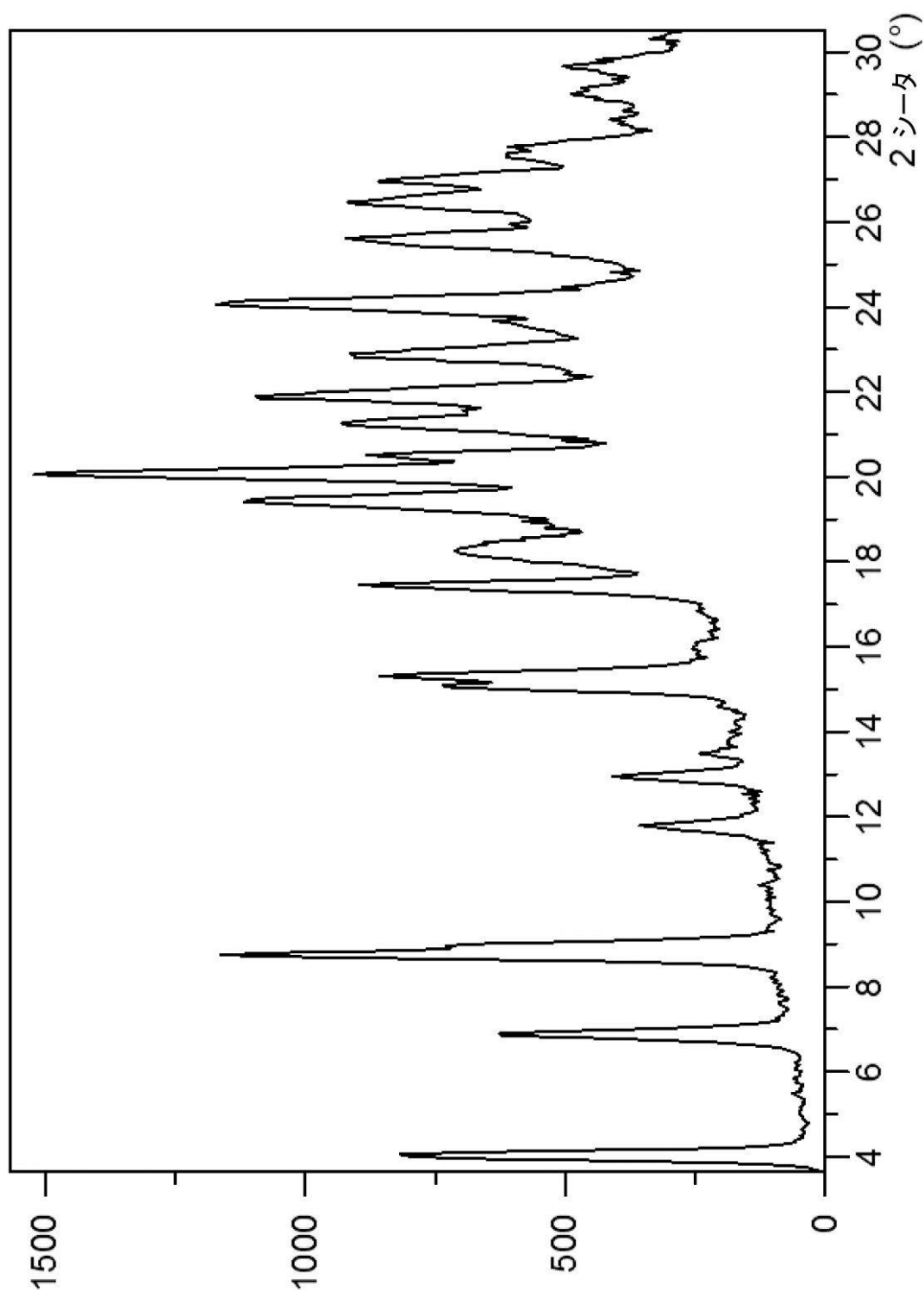
【補正の内容】

【図 6】

**FIG. 6**

【手続補正 9】
【補正対象書類名】図面
【補正対象項目名】図 7
【補正方法】変更
【補正の内容】

【図 7】

**FIG. 7**

強度(カウント)

【手続補正10】

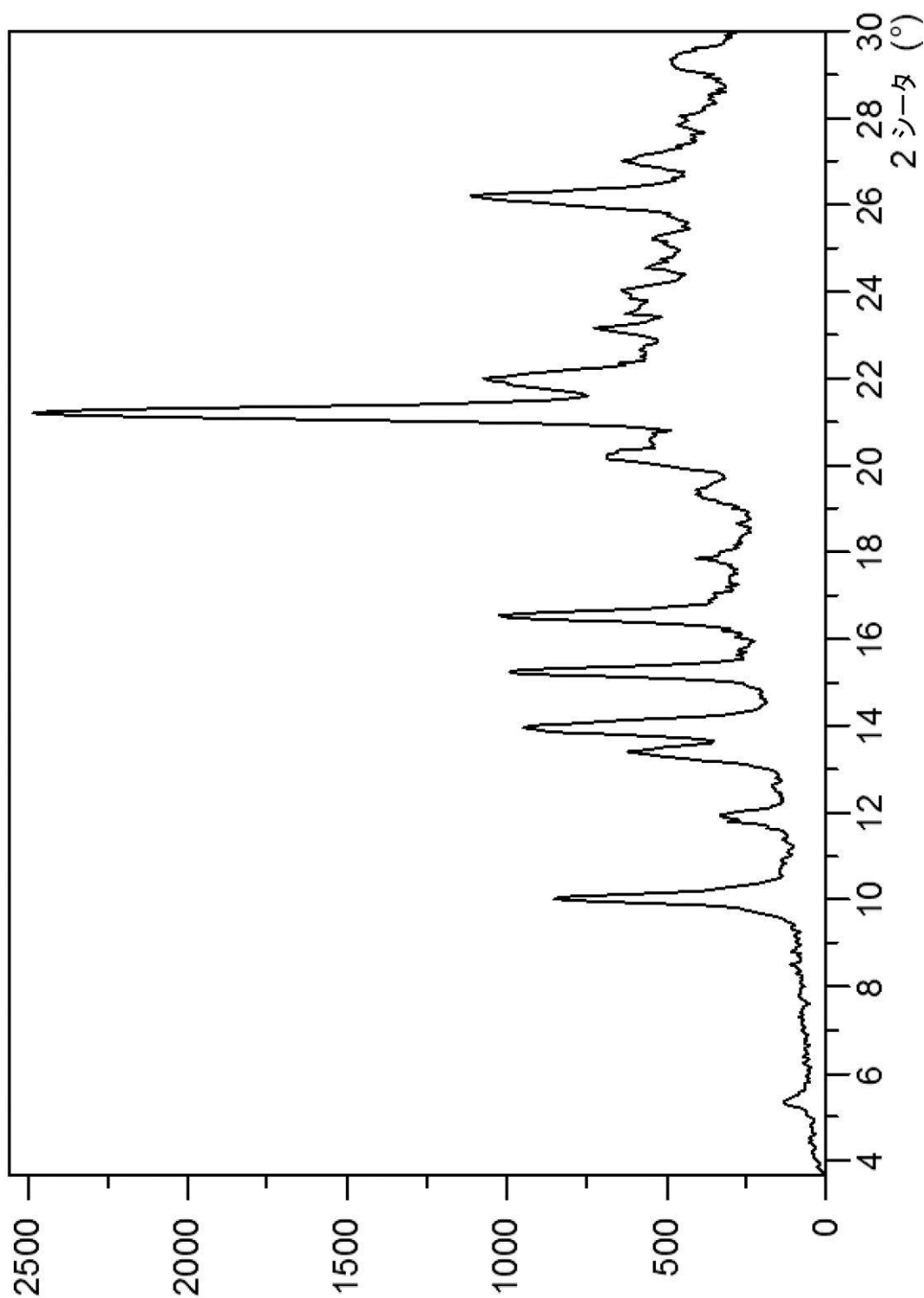
【補正対象書類名】図面

【補正対象項目名】図8

【補正方法】変更

【補正の内容】

【図 8】

**FIG. 8**

強度(カウント)

【手続補正 1 1】

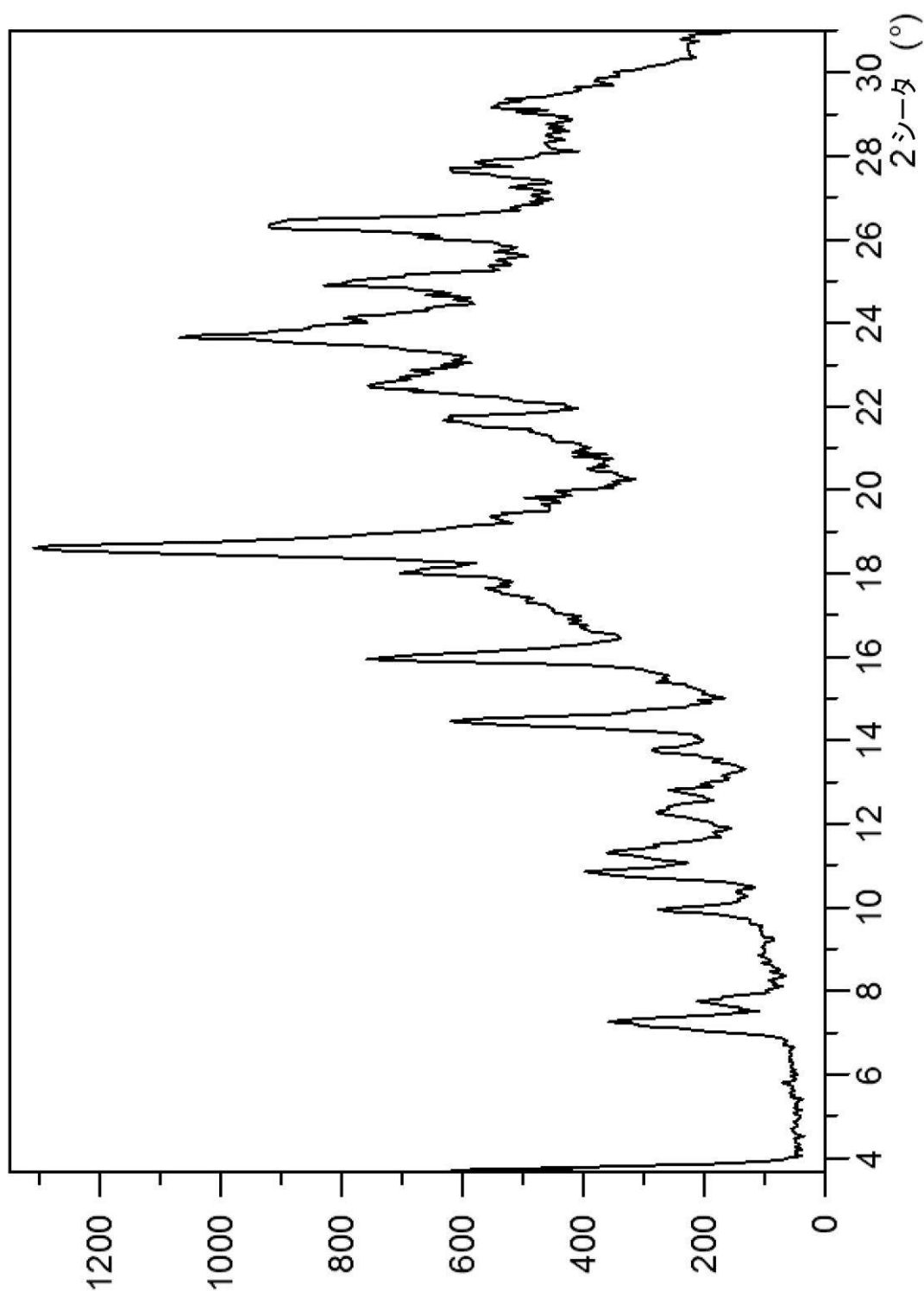
【補正対象書類名】図面

【補正対象項目名】図 9

【補正方法】変更

【補正の内容】

【図 9】

**FIG. 9**

(強度(カウント))

【手続補正 1 2】

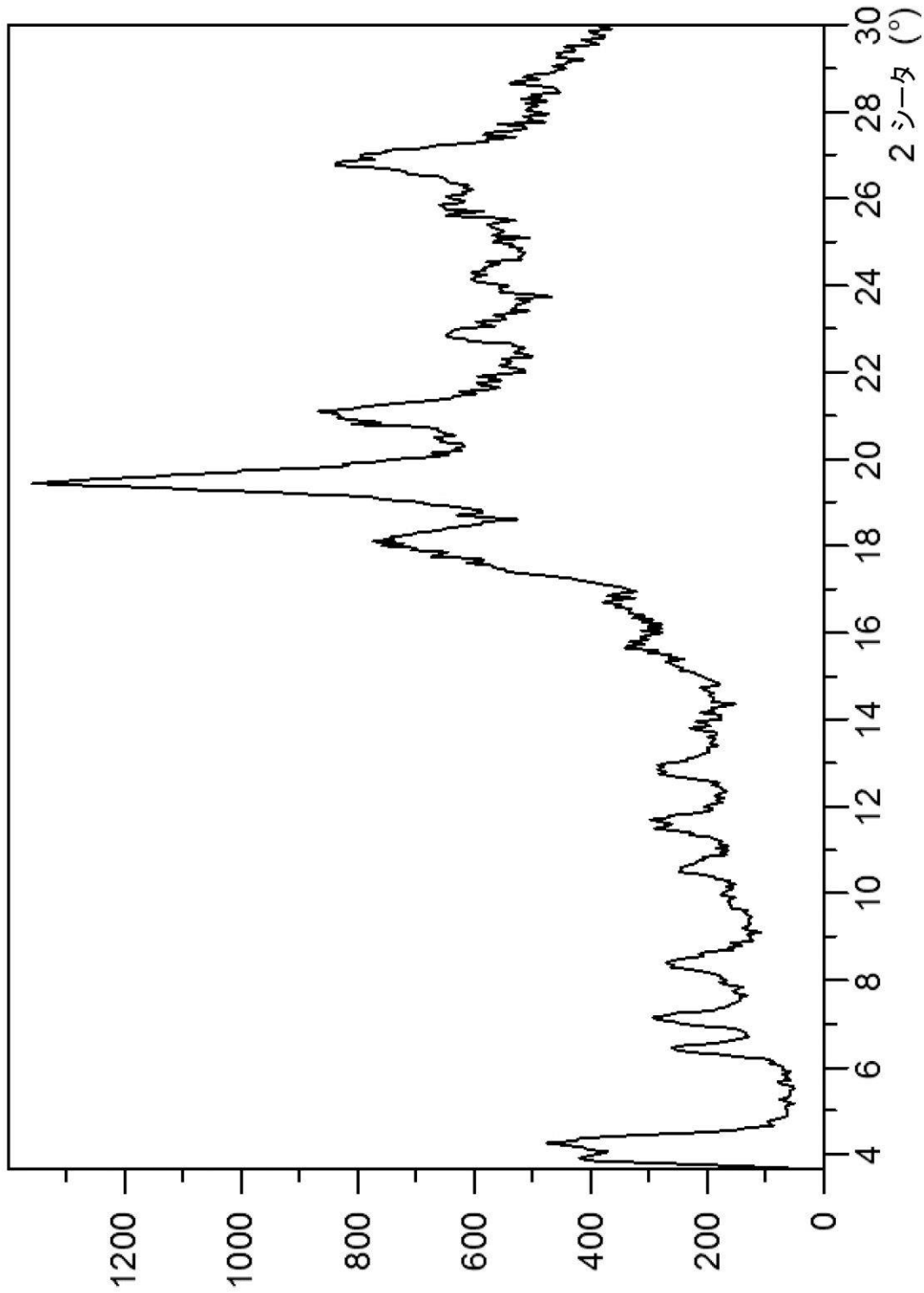
【補正対象書類名】図面

【補正対象項目名】図 1 0

【補正方法】変更

【補正の内容】

【図 10】

**FIG. 10**

強度(カウント)

【手続補正 13】

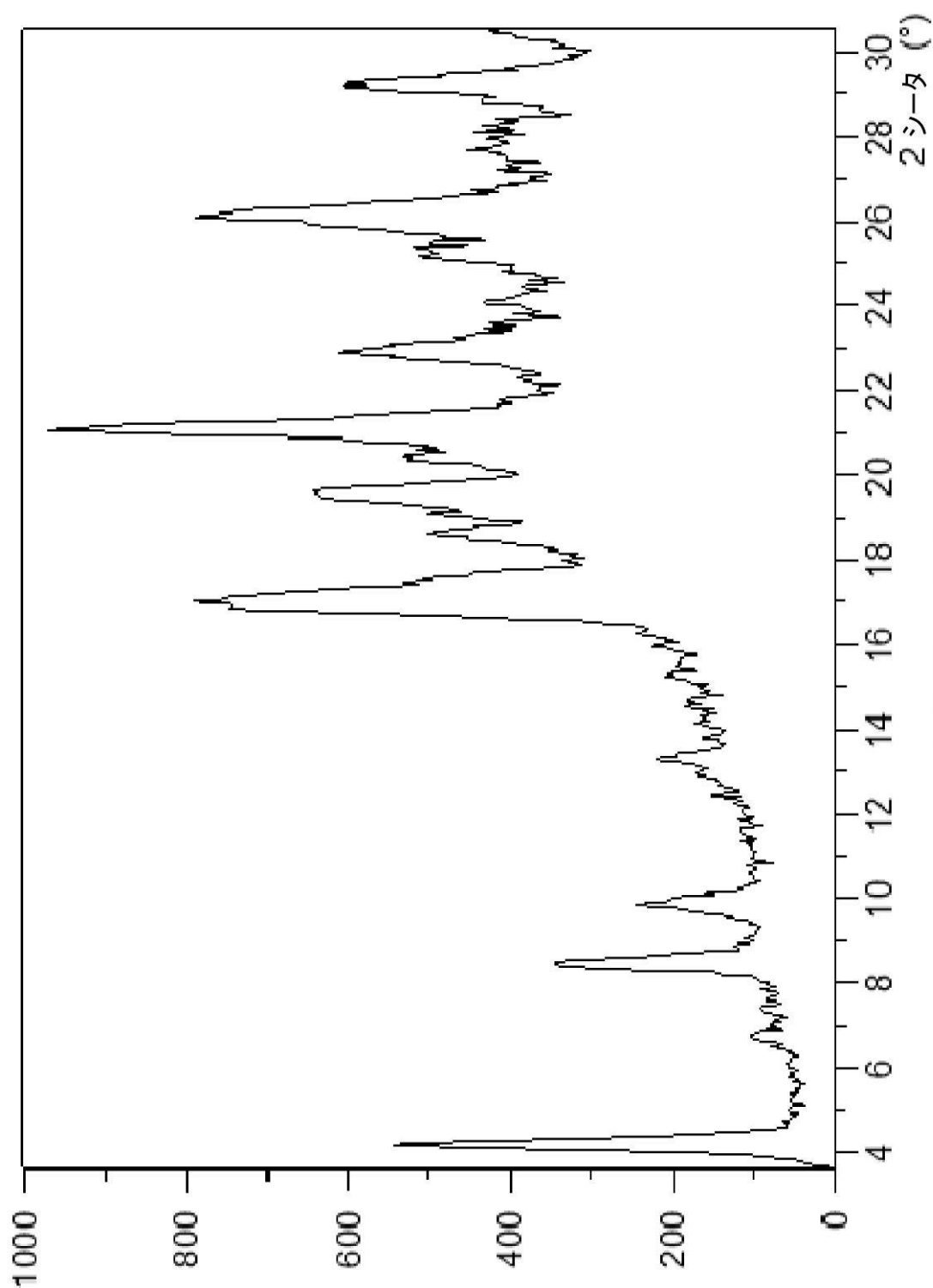
【補正対象書類名】図面

【補正対象項目名】図 11

【補正方法】変更

【補正の内容】

【図 1 1】

**FIG. 11**

強度(カウント)

【手続補正 1 4】

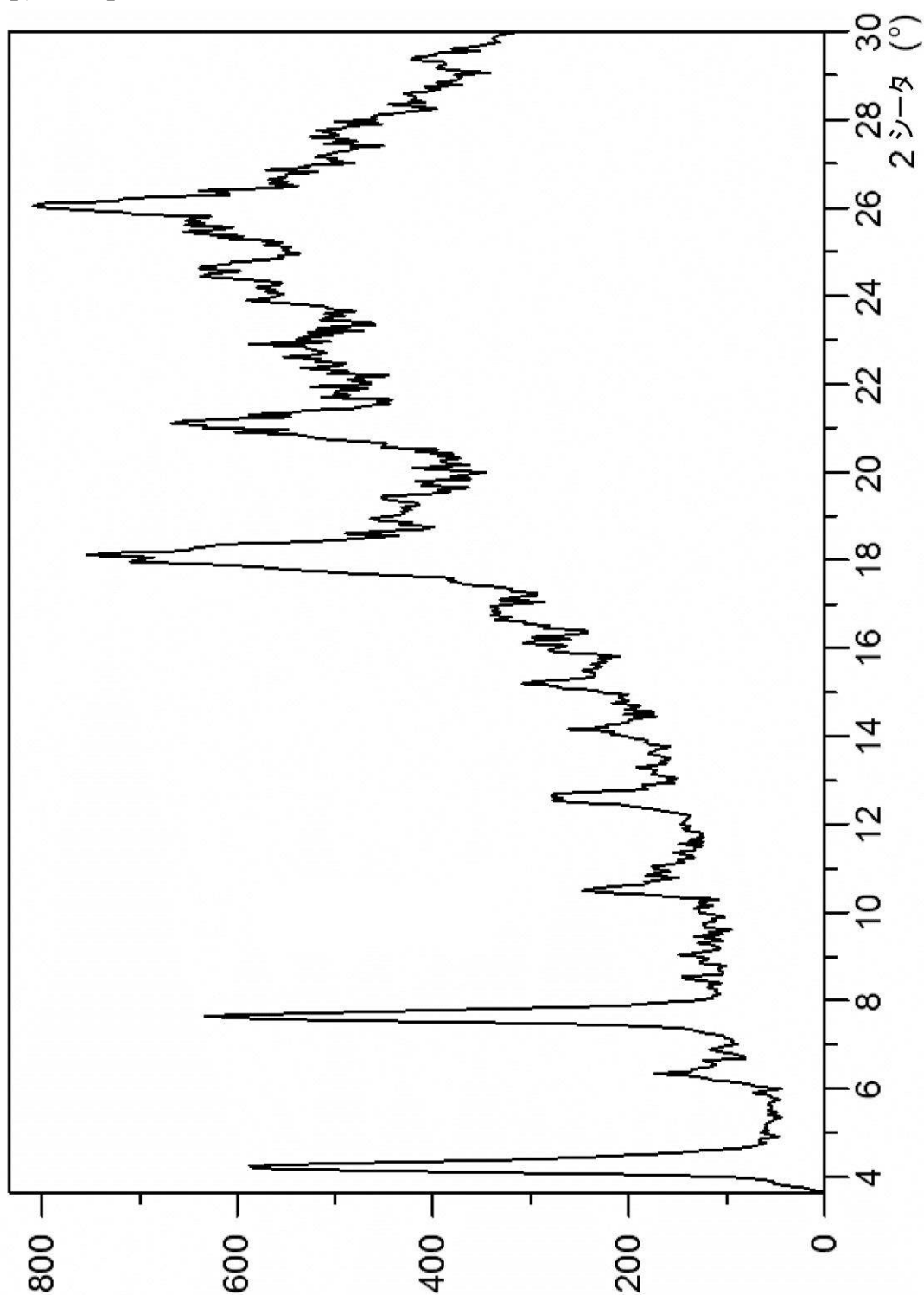
【補正対象書類名】図面

【補正対象項目名】図 1 2

【補正方法】変更

【補正の内容】

【図 1 2】

**FIG. 12**

(強度(カウント))

【手続補正 1 5】

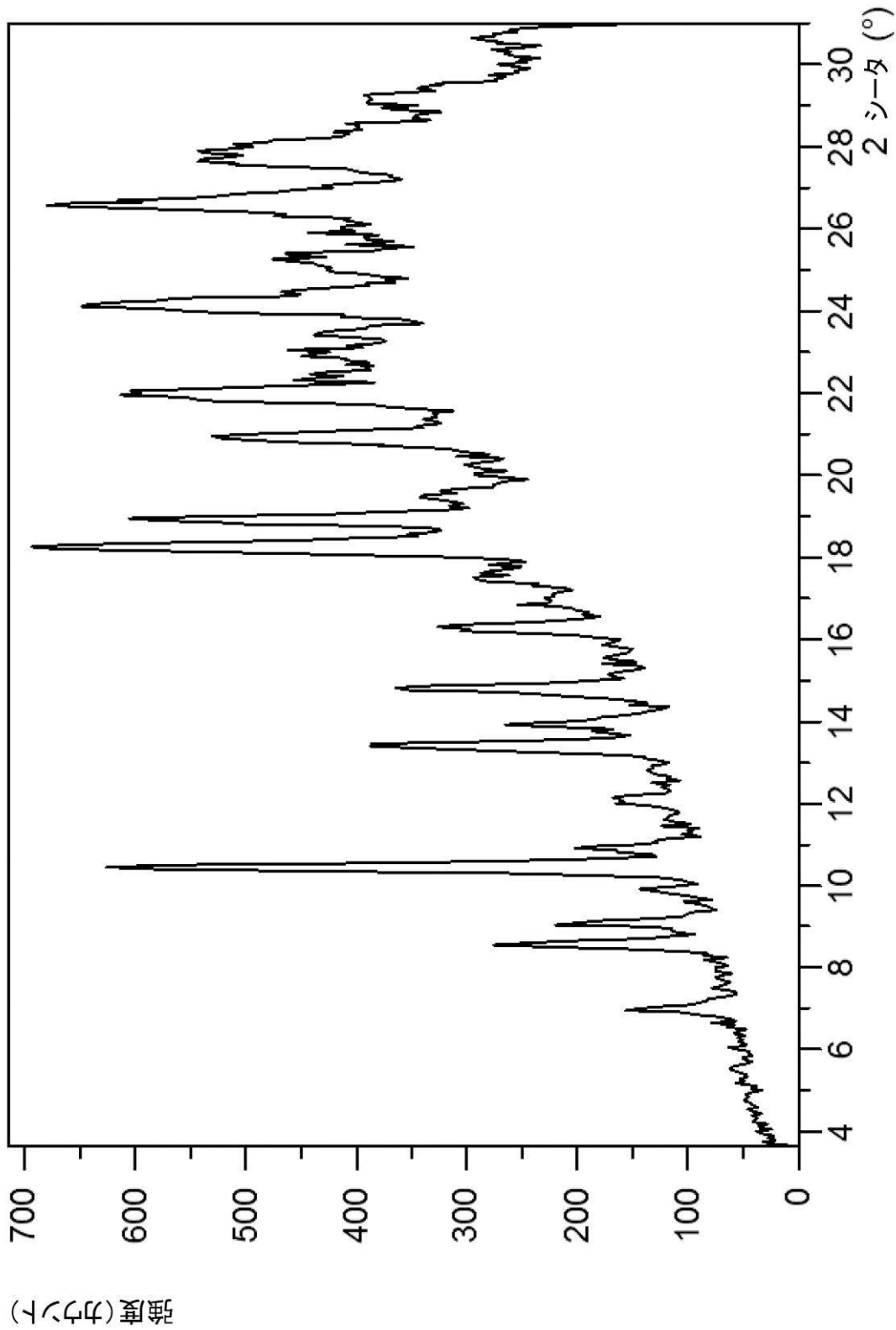
【補正対象書類名】図面

【補正対象項目名】図 1 3

【補正方法】変更

【補正の内容】

【図 1 3】

**FIG. 13**

【手続補正 1 6】

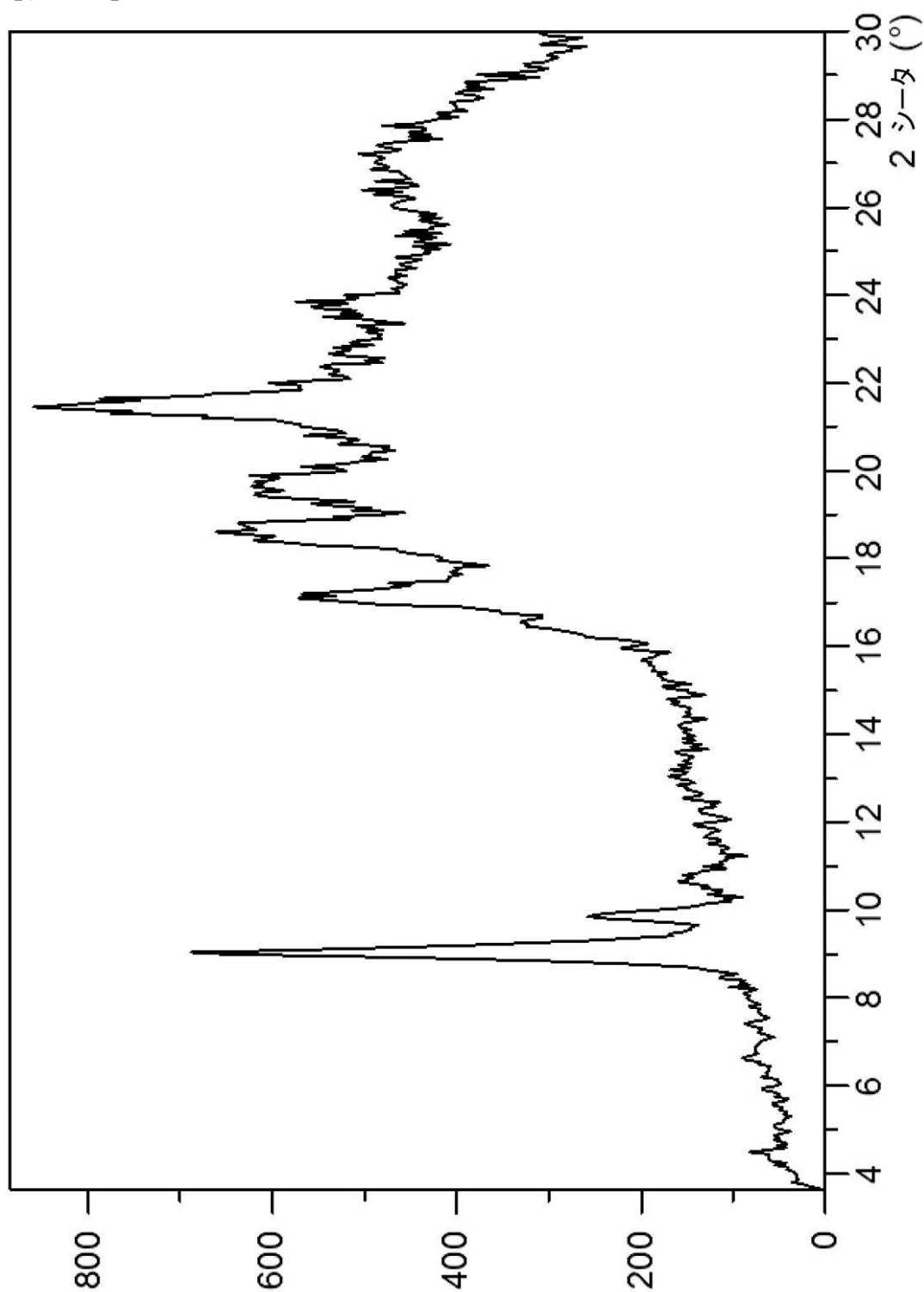
【補正対象書類名】図面

【補正対象項目名】図 1 4

【補正方法】変更

【補正の内容】

【図 1 4】

**FIG. 14**

強度(カウント)

【手続補正 1 7】

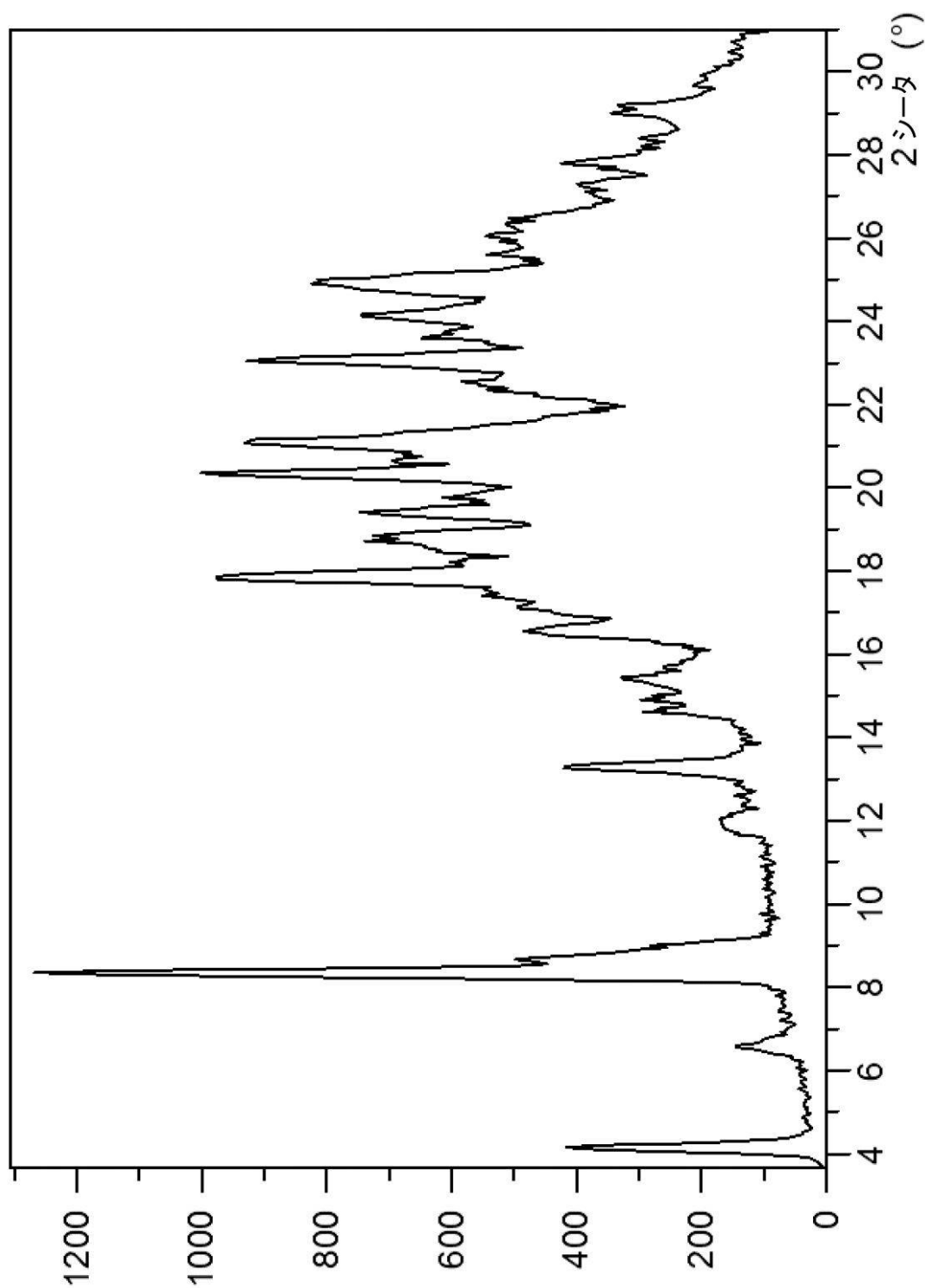
【補正対象書類名】図面

【補正対象項目名】図 1 5

【補正方法】変更

【補正の内容】

【図 1 5】

**FIG. 15**

強度(カウント)

【手続補正 1 8】

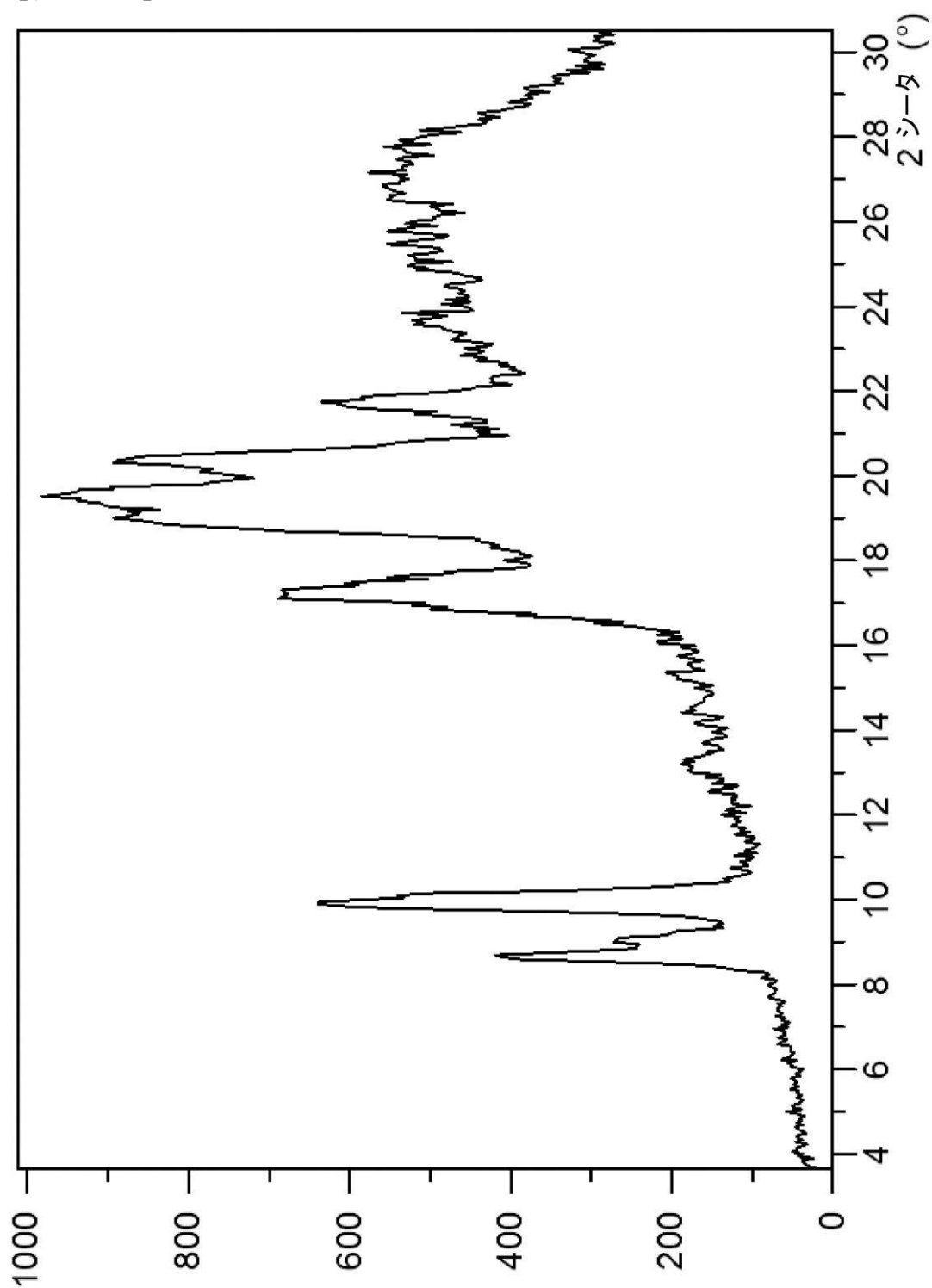
【補正対象書類名】図面

【補正対象項目名】図 1 6 a

【補正方法】変更

【補正の内容】

【図 16 a】

**FIG. 16A**

強度(カウント)

【手続補正 19】

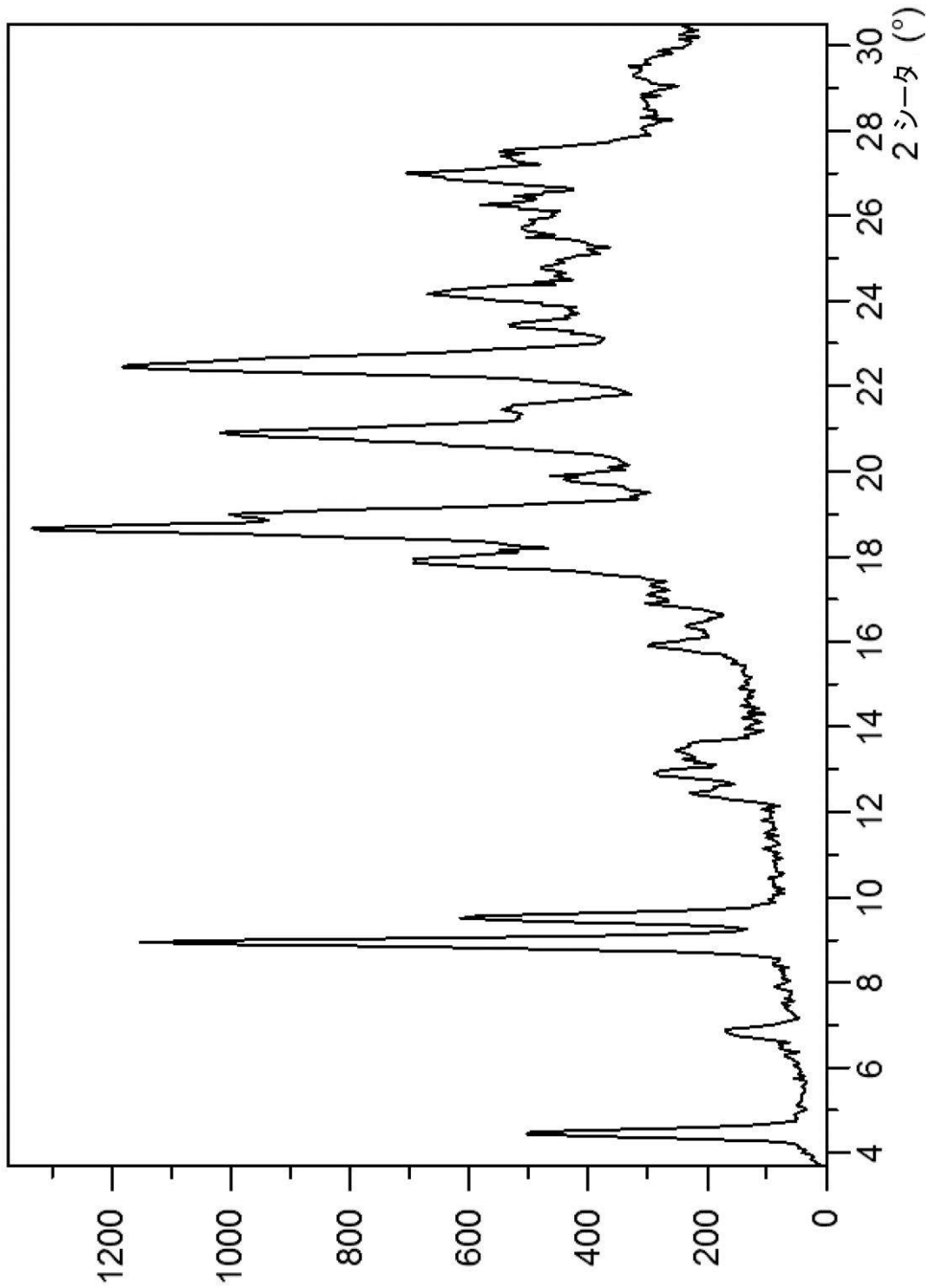
【補正対象書類名】図面

【補正対象項目名】図 16 b

【補正方法】変更

【補正の内容】

【図 16 b】

**FIG. 16B**

(強度(カウント))

【手続補正 20】

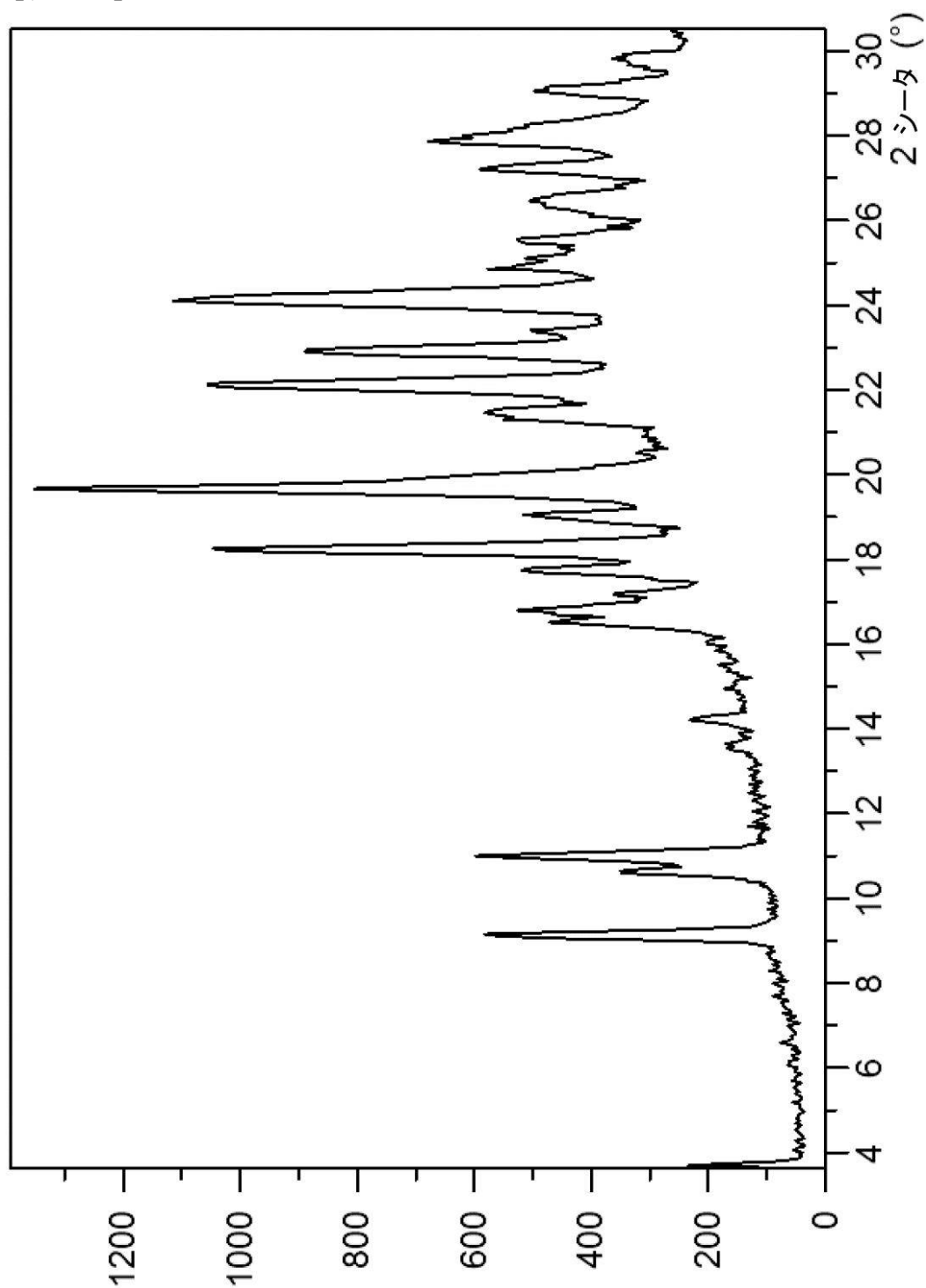
【補正対象書類名】図面

【補正対象項目名】図 17

【補正方法】変更

【補正の内容】

【図 17】

**FIG. 17**

(強度(カウント))

【手続補正 2 1】

【補正対象書類名】図面

【補正対象項目名】図 1 8

【補正方法】変更

【補正の内容】

【図 1 8】

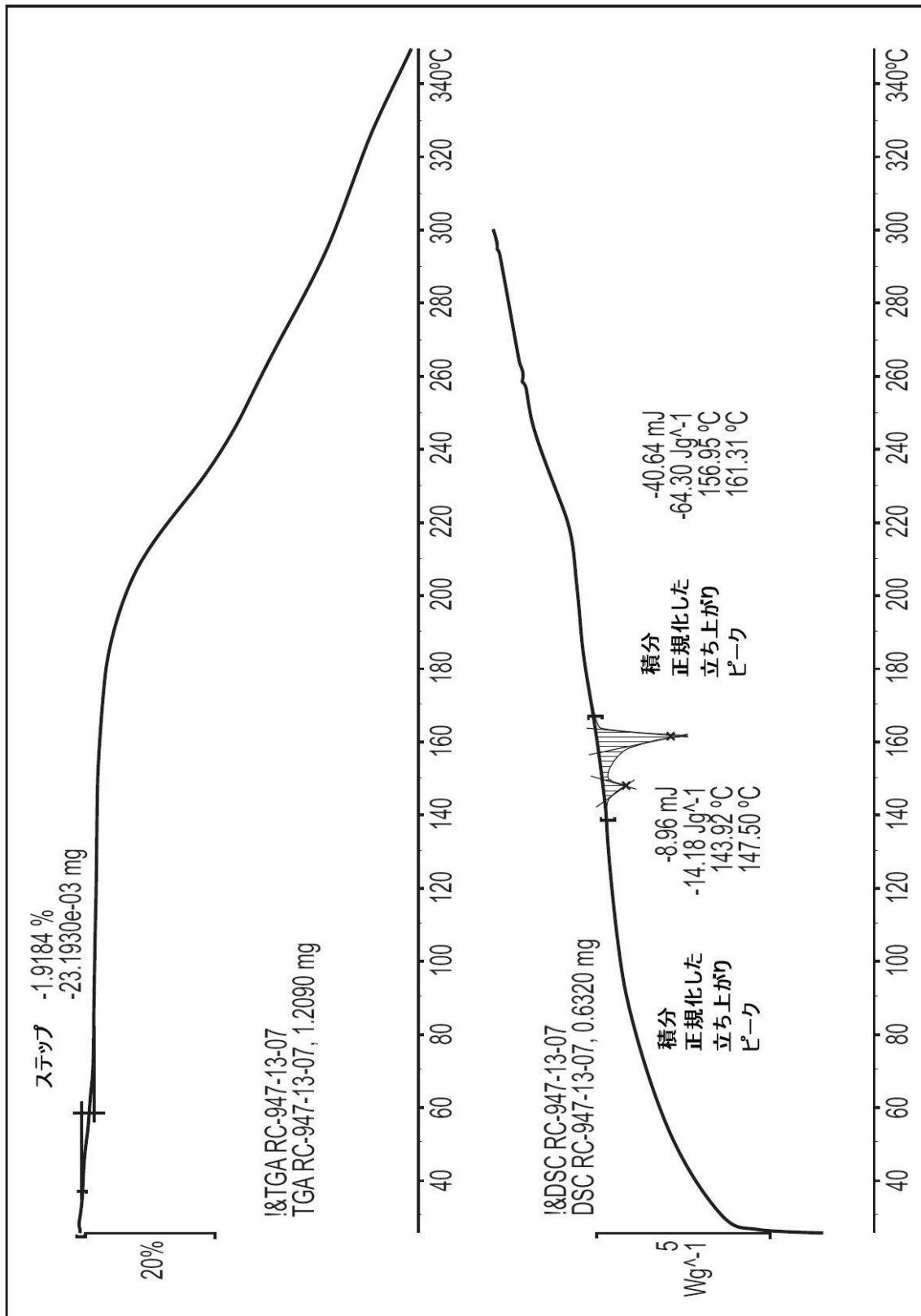


FIG. 18

【手続補正 2 2】

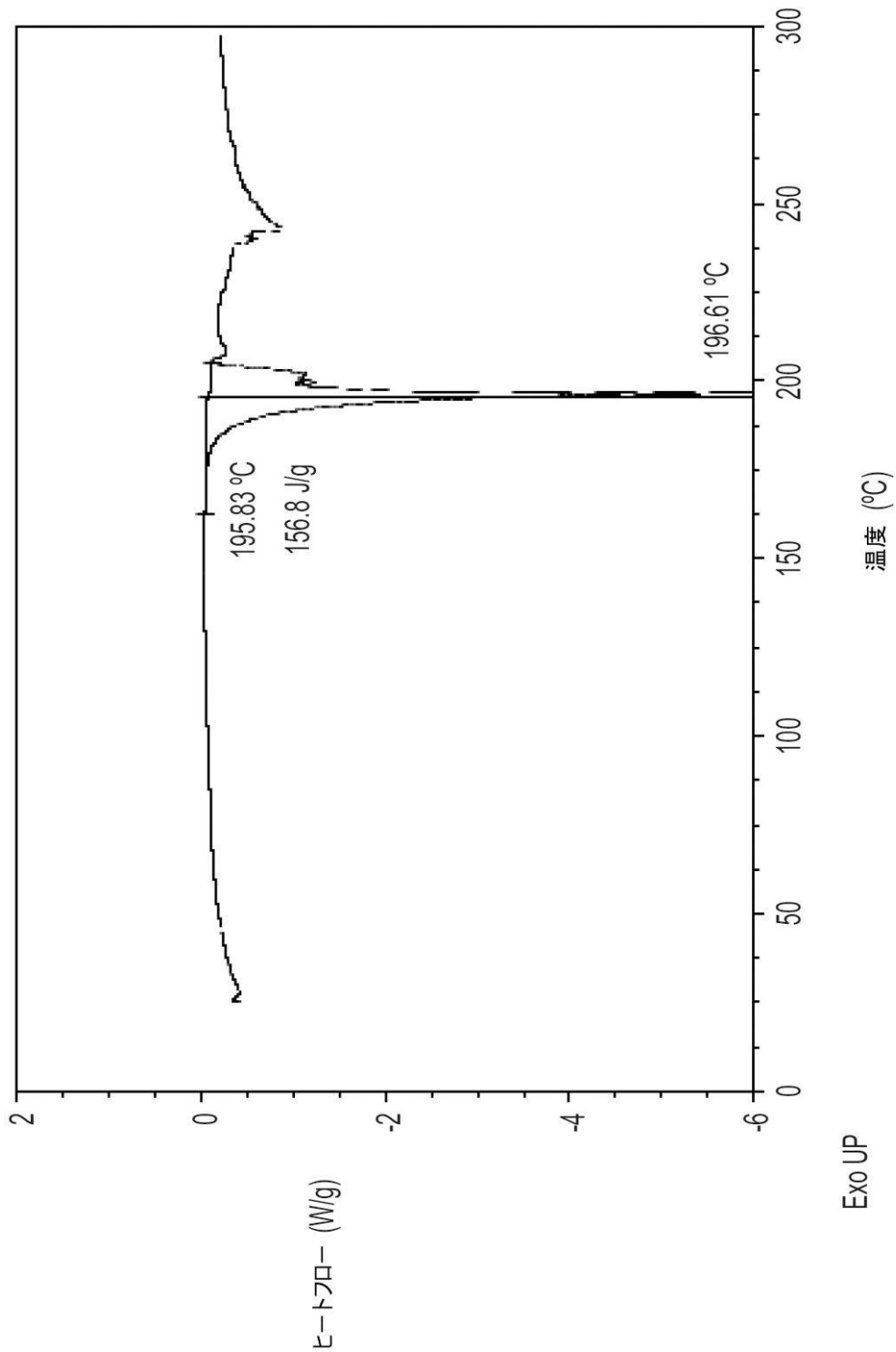
【補正対象書類名】図面

【補正対象項目名】図 1 9

【補正方法】変更

【補正の内容】

【図 19】

**FIG. 19**

【手続補正 23】

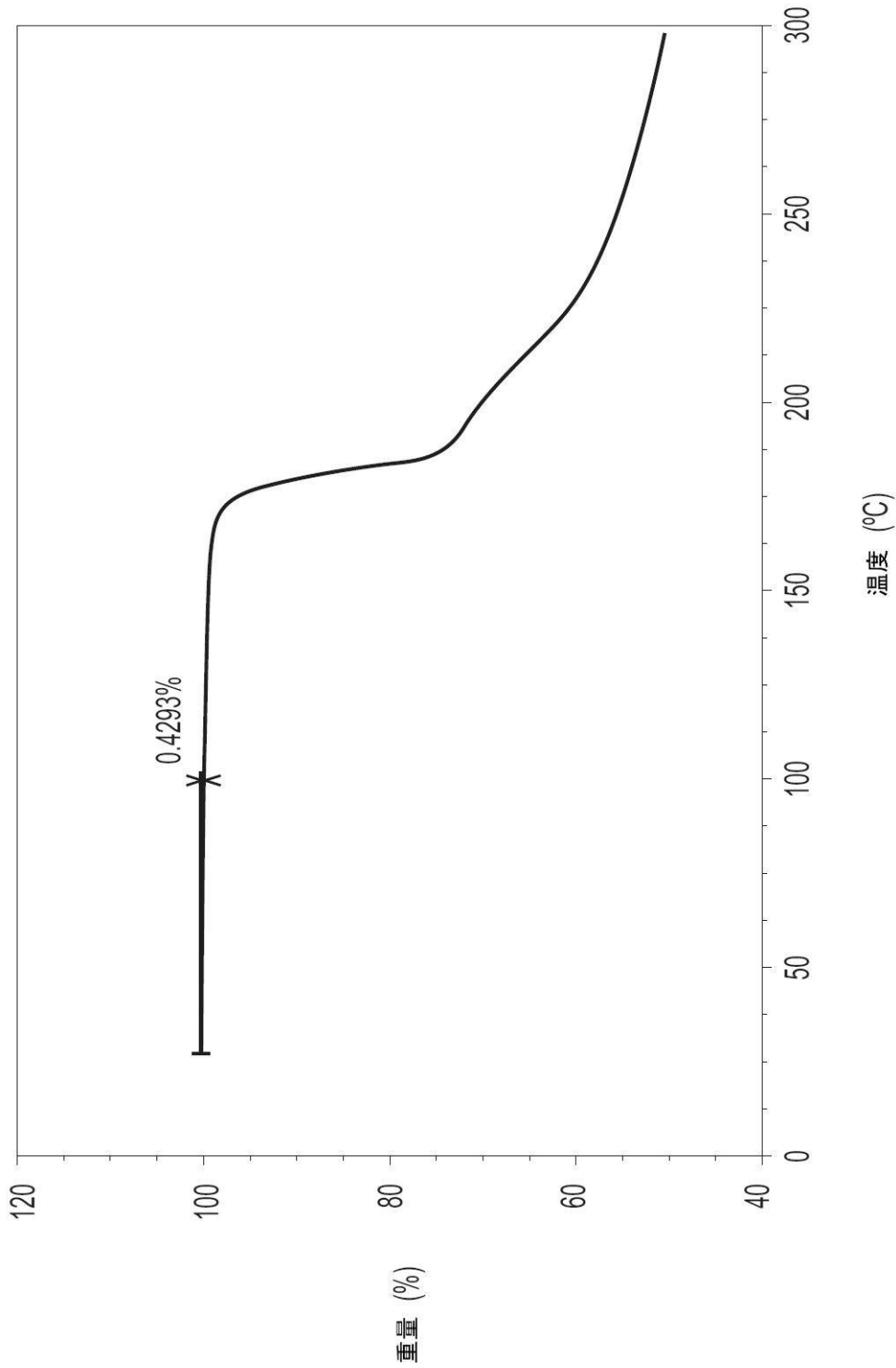
【補正対象書類名】図面

【補正対象項目名】図 20

【補正方法】変更

【補正の内容】

【図 20】

**FIG. 20**

【手続補正 2 4】

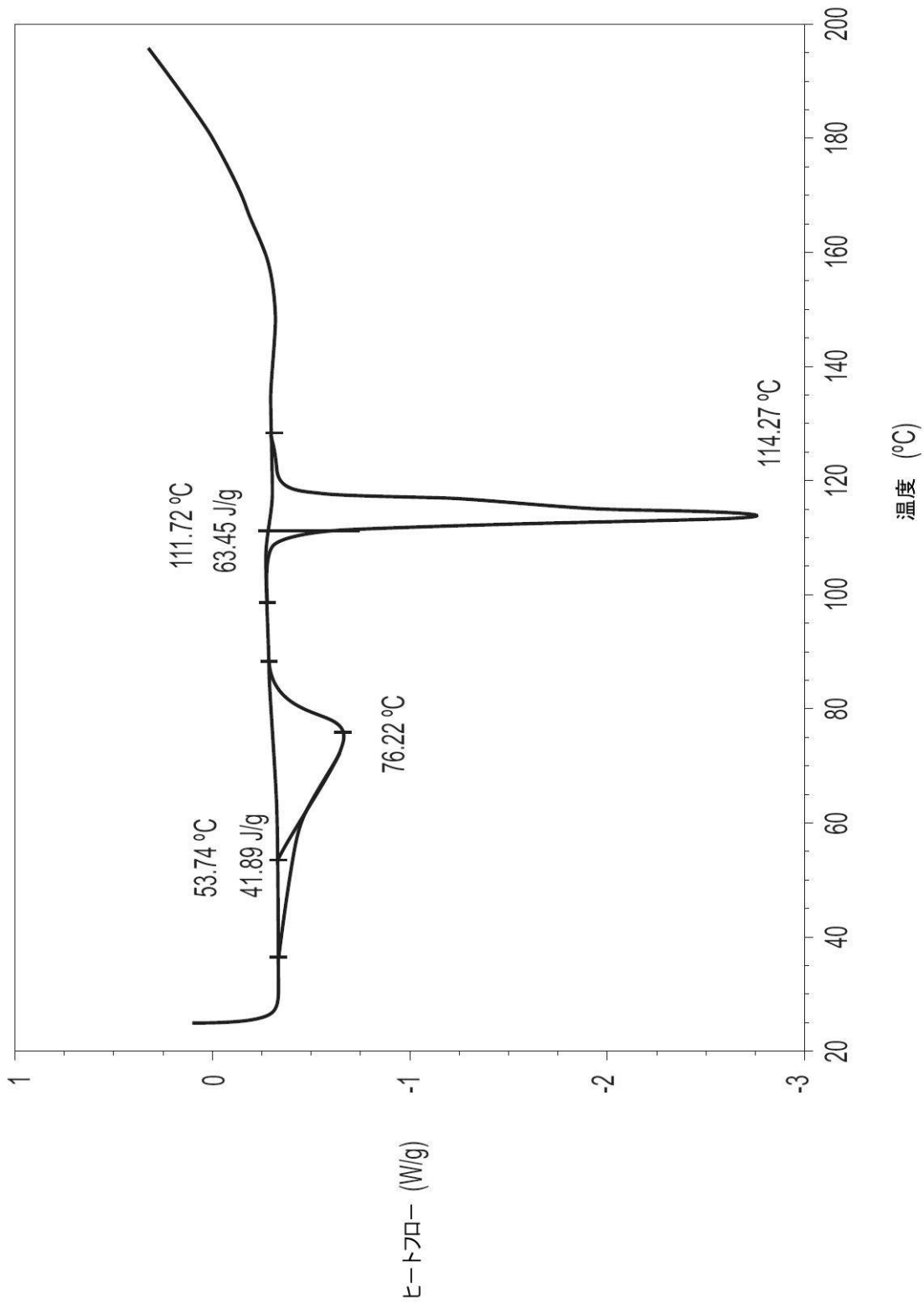
【補正対象書類名】図面

【補正対象項目名】図 2 1

【補正方法】変更

【補正の内容】

【図 2 1】

**FIG. 21**

【手続補正 2 5】

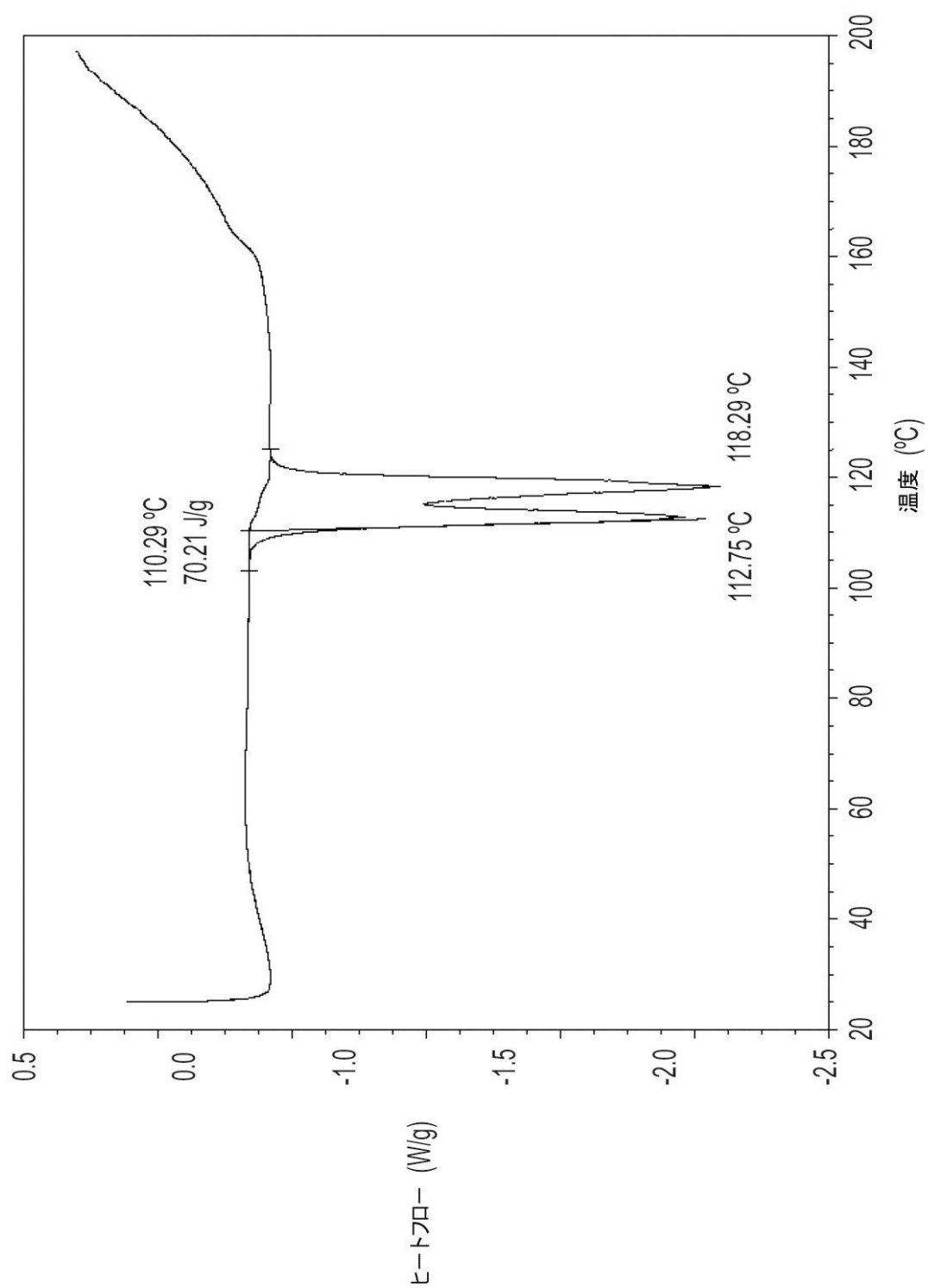
【補正対象書類名】図面

【補正対象項目名】図 2 2

【補正方法】変更

【補正の内容】

【図 2 2】

**FIG. 22**

【手続補正 2 6】

【補正対象書類名】図面

【補正対象項目名】図 2 3

【補正方法】変更

【補正の内容】

【図 2 3】

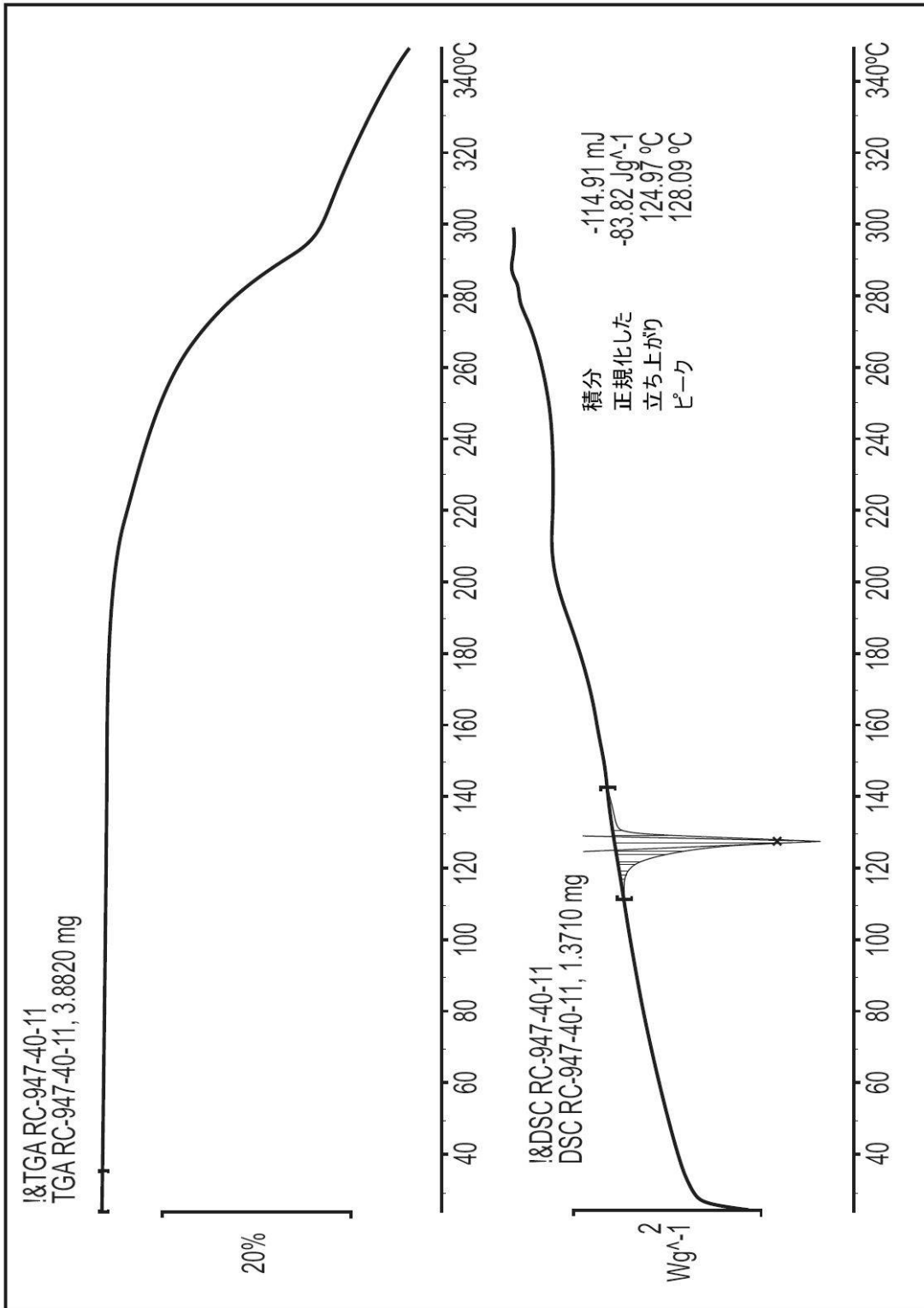


FIG. 23

【手続補正 2 7】

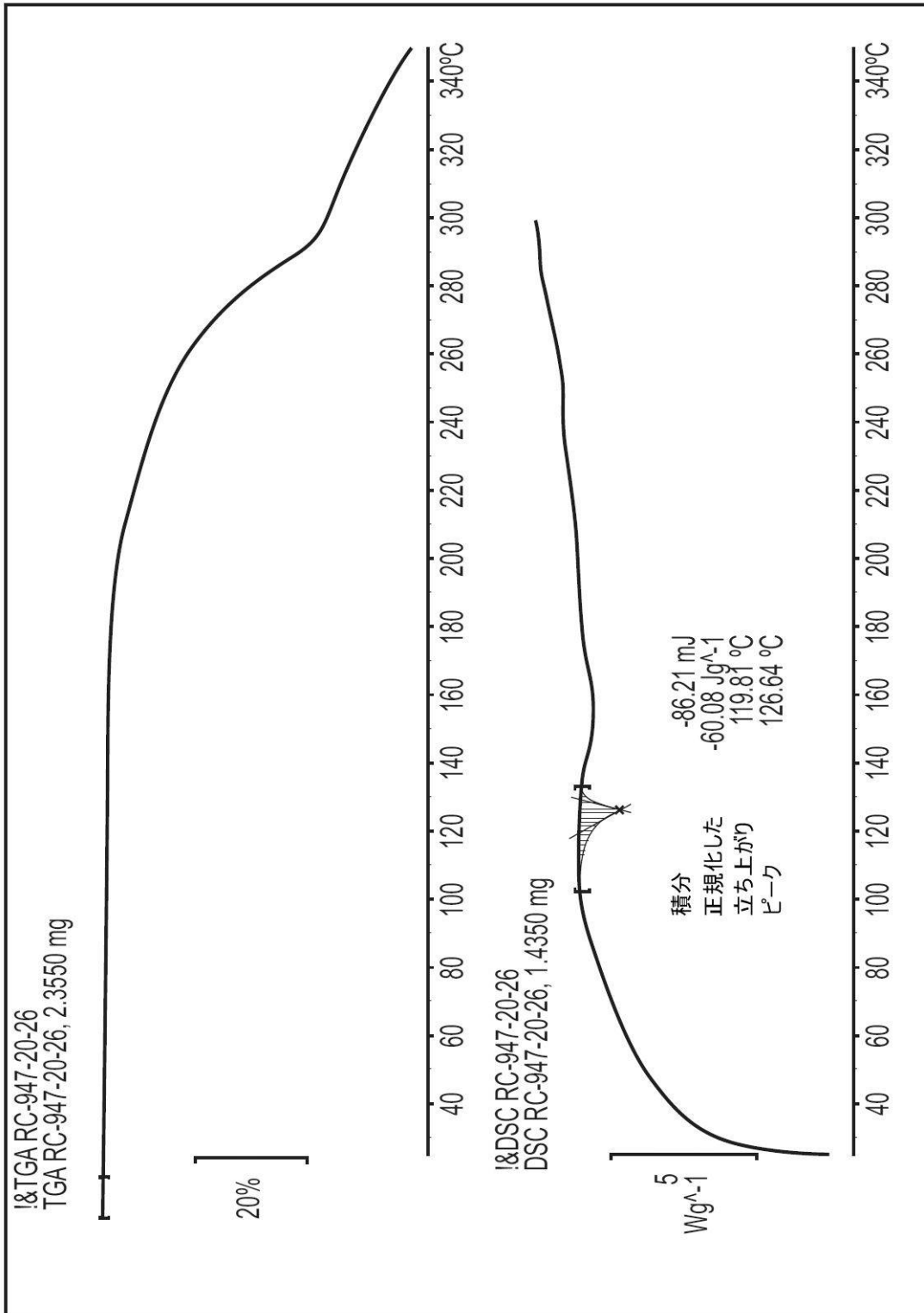
【補正対象書類名】図面

【補正対象項目名】図 2 4

【補正方法】変更

【補正の内容】

【図 2 4】

**FIG. 24**

【手続補正 2 8】

【補正対象書類名】図面

【補正対象項目名】図 2 5

【補正方法】変更

【補正の内容】

【図 2 5】

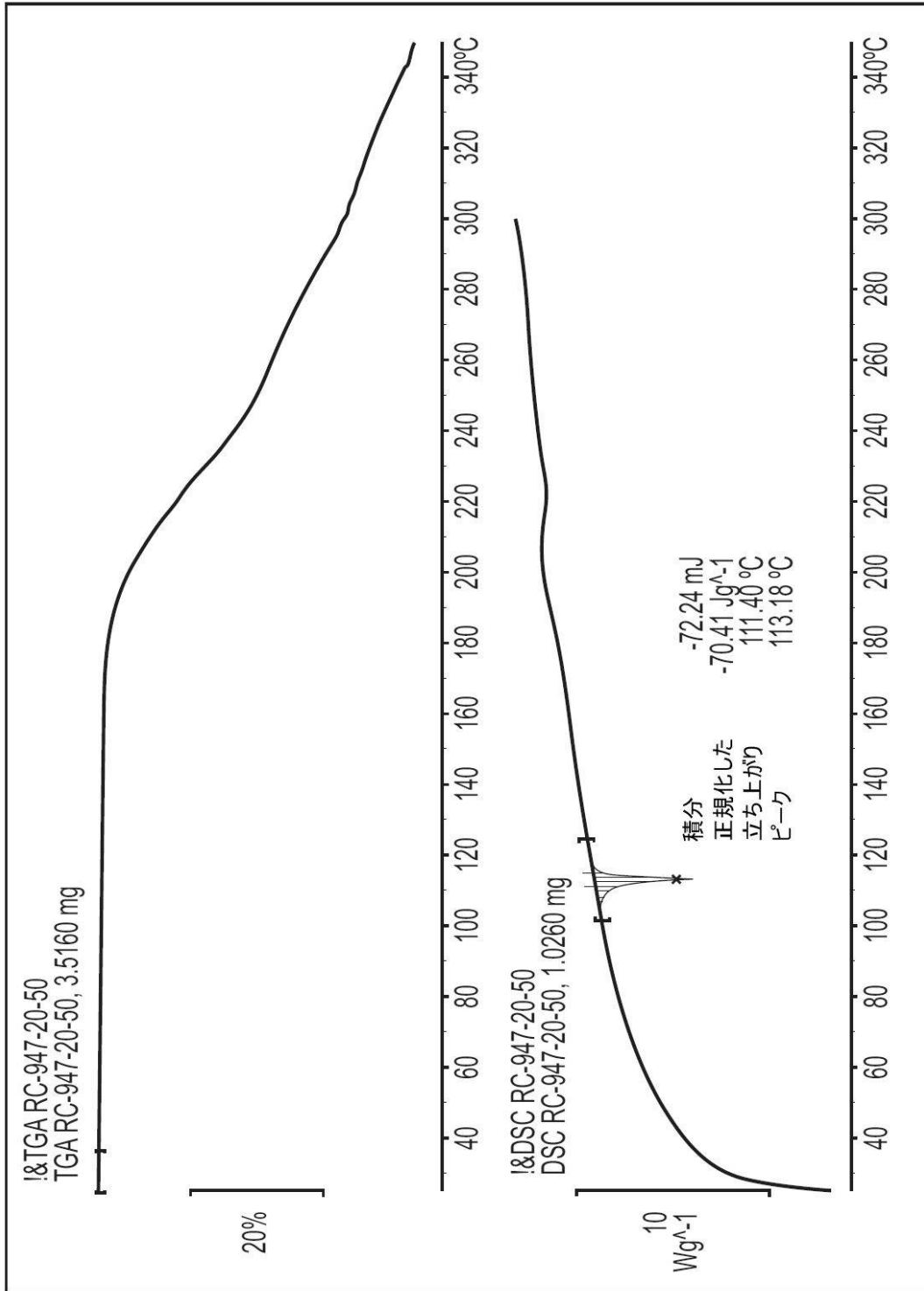


FIG. 25

【手続補正 2 9】

【補正対象書類名】図面

【補正対象項目名】図 2 6

【補正方法】変更

【補正の内容】

【図 2 6】

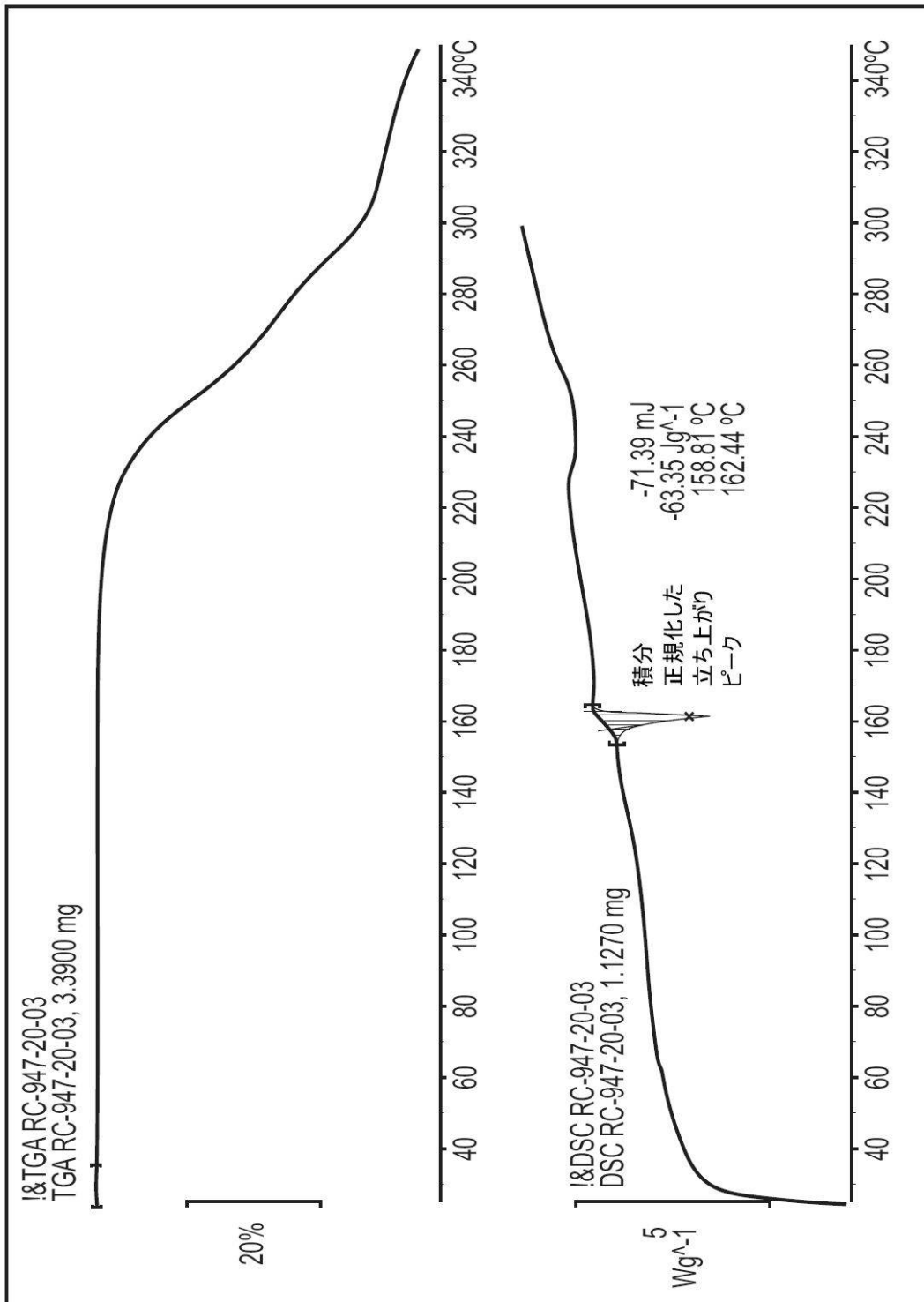


FIG. 26

【手続補正 3 0】

【補正対象書類名】図面

【補正対象項目名】図 2 7

【補正方法】変更

【補正の内容】

【図 2 7】

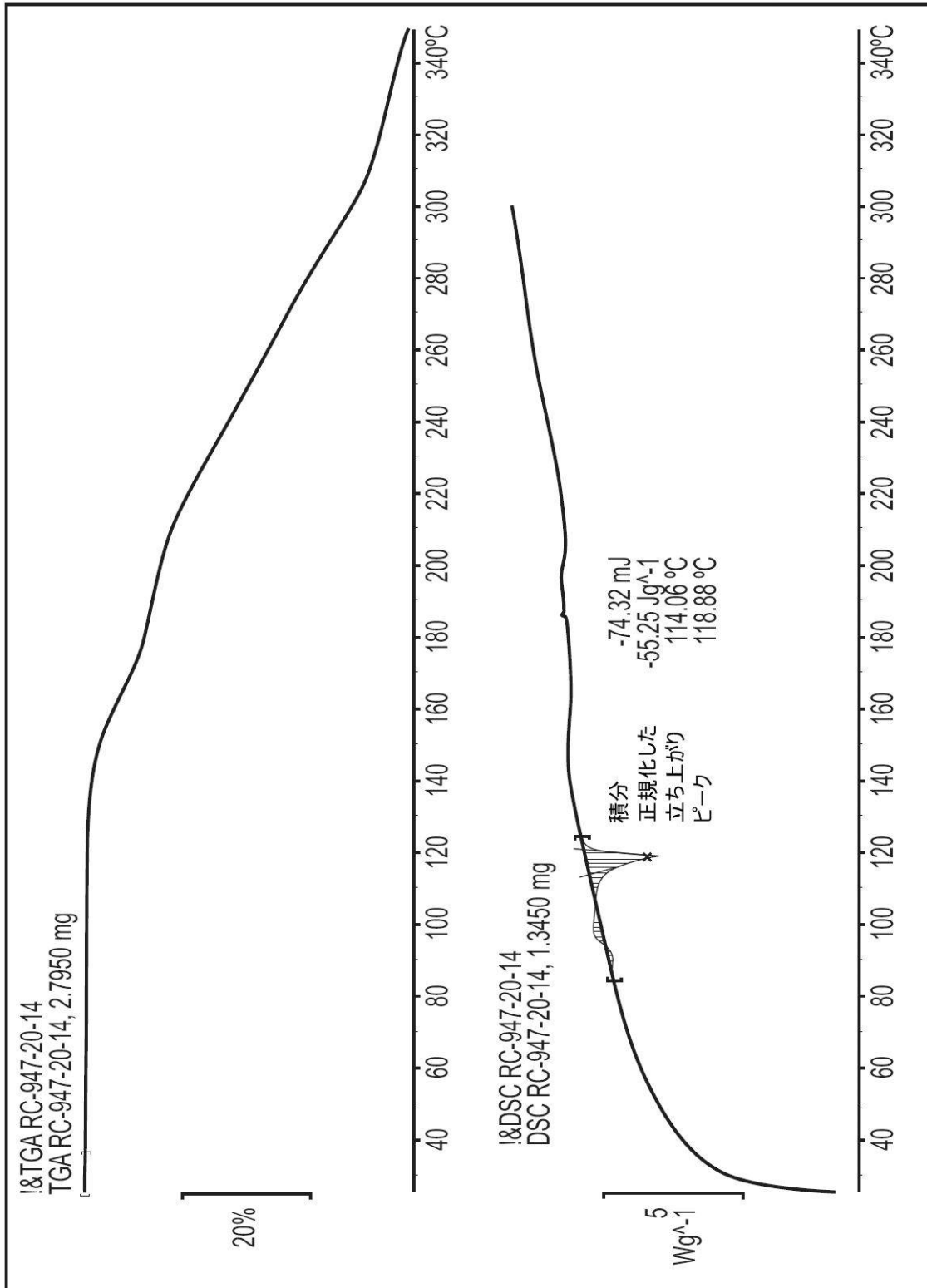


FIG. 27

【手続補正 3 1】

【補正対象書類名】図面

【補正対象項目名】図 2 8

【補正方法】変更

【補正の内容】

【図 2 8】

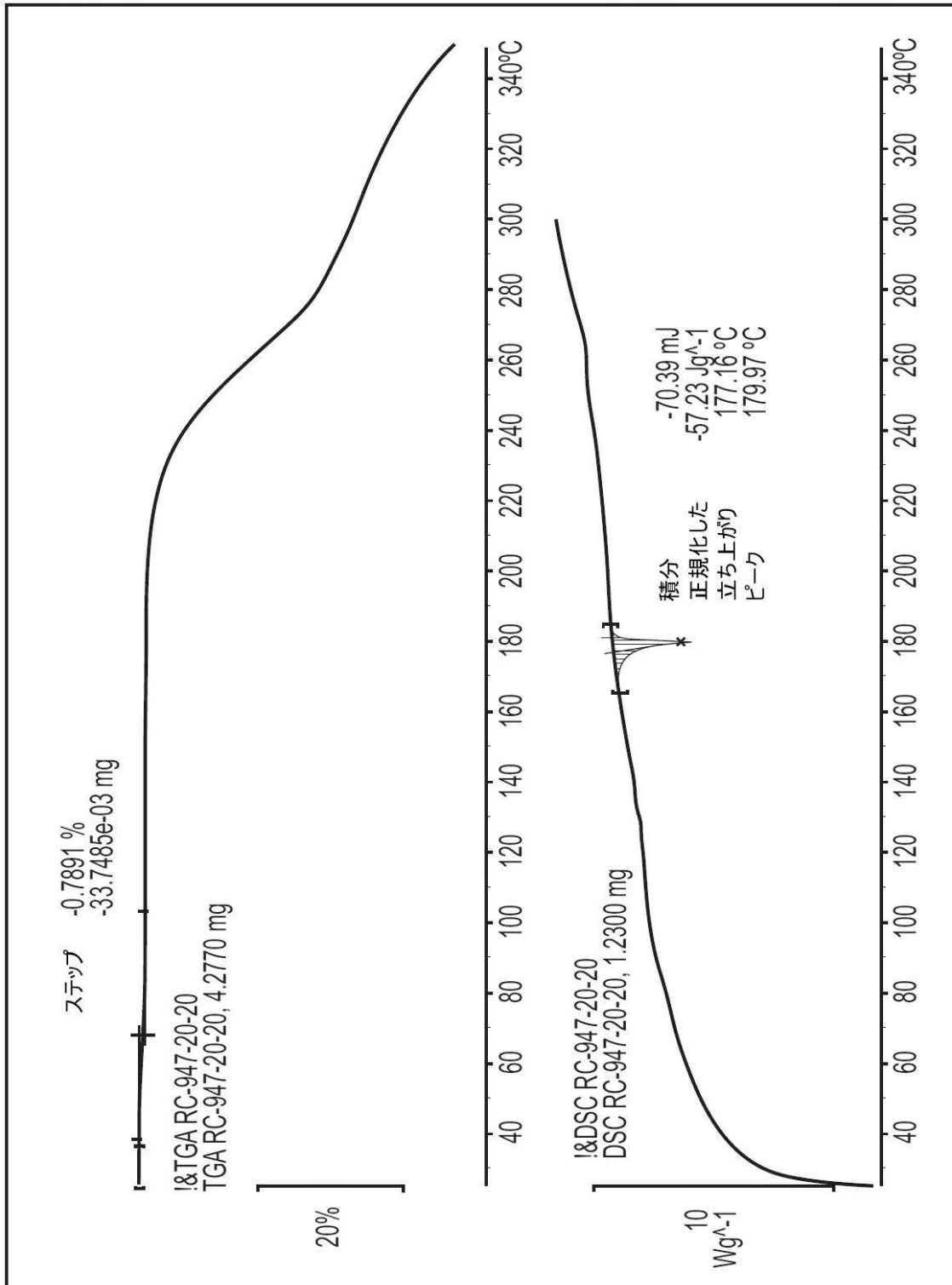


FIG. 28

【手続補正 3 2】

【補正対象書類名】図面

【補正対象項目名】図 2 9

【補正方法】変更

【補正の内容】

【図 29】

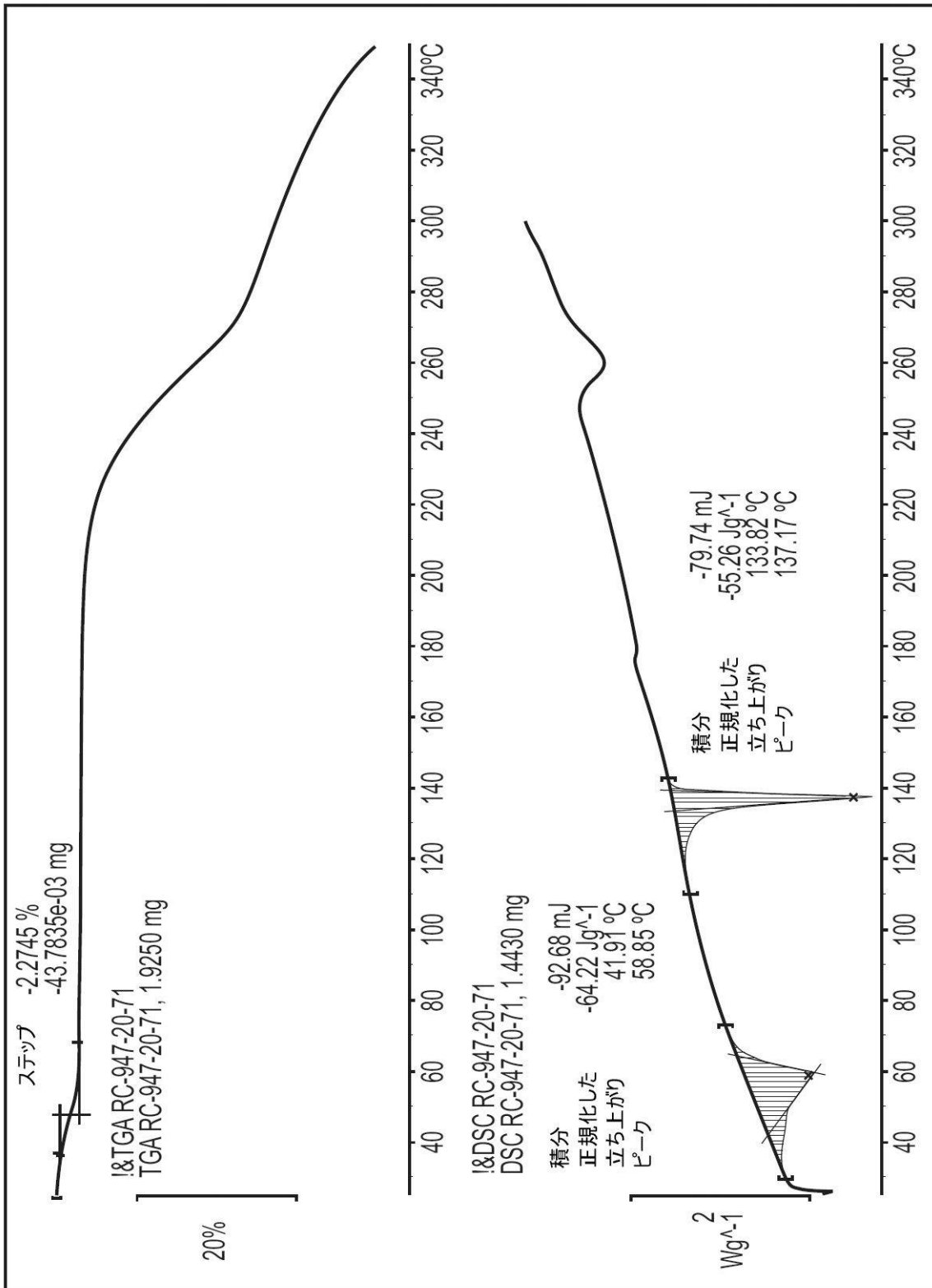


FIG. 29

【手続補正 33】

【補正対象書類名】図面

【補正対象項目名】図 30

【補正方法】変更

【補正の内容】

【図 3 0】

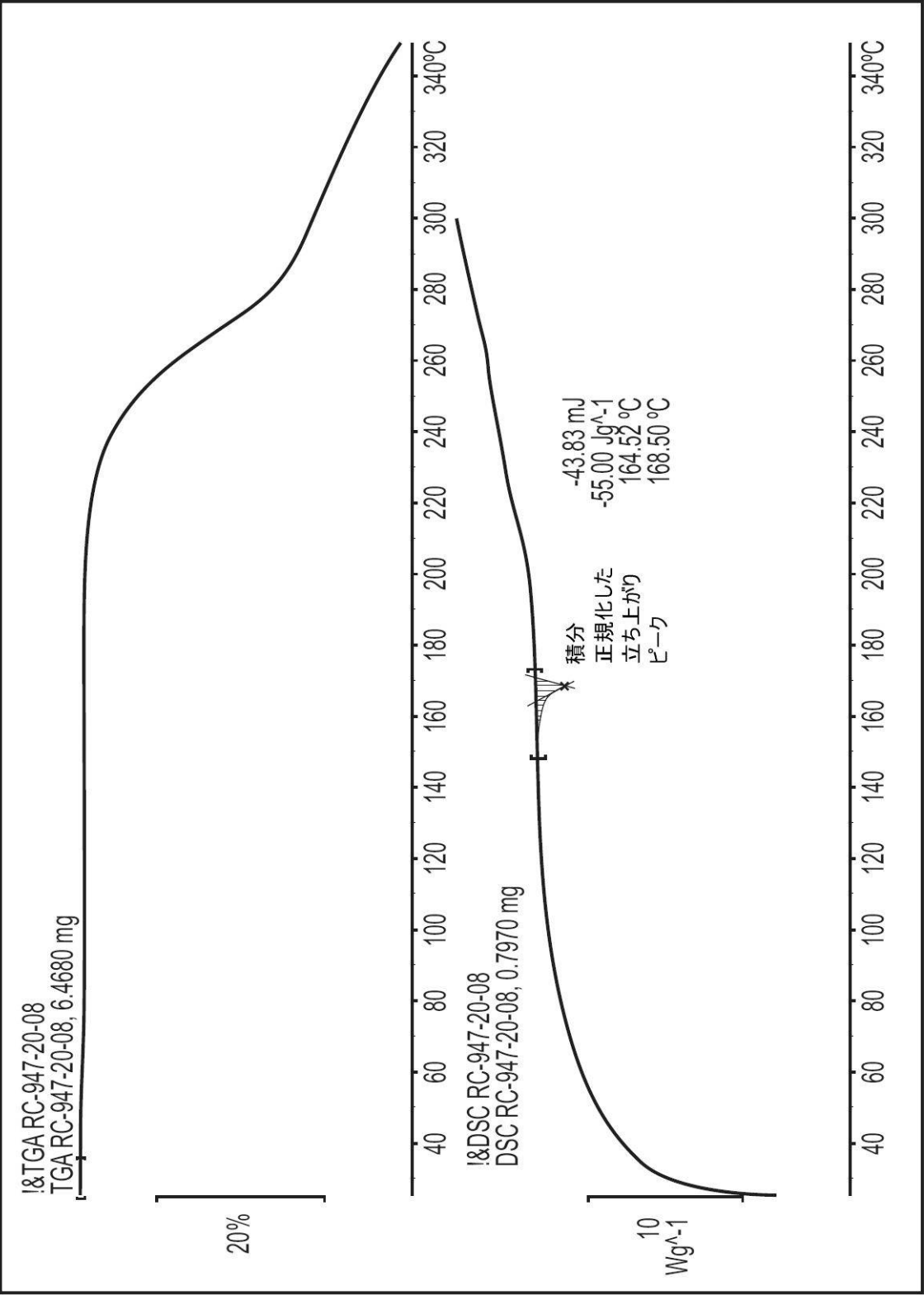


FIG. 30

【手続補正 3 4】
【補正対象書類名】図面
【補正対象項目名】図 3 1
【補正方法】変更
【補正の内容】

【図 3 1】

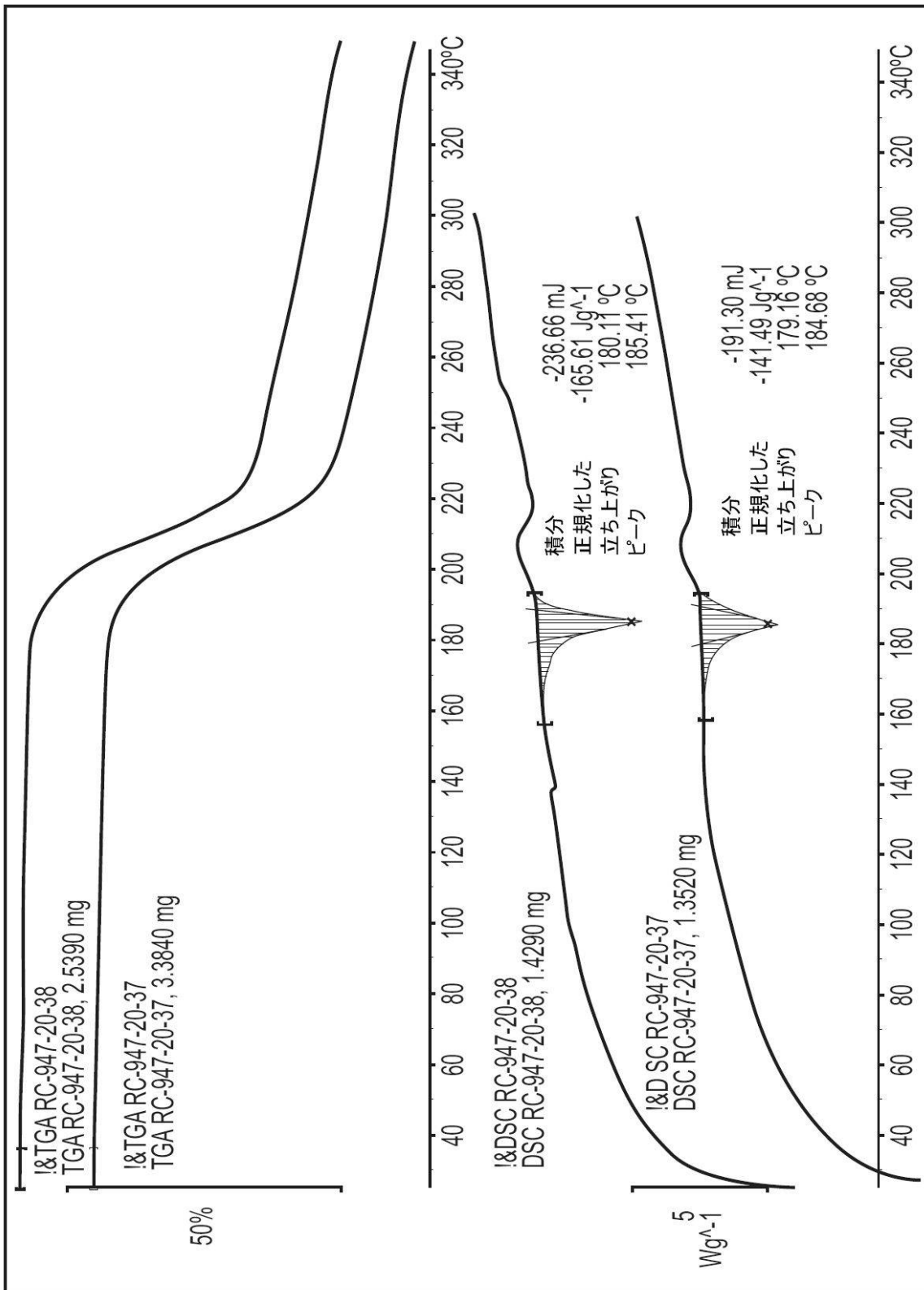


FIG. 31

【手続補正 3 5】

【補正対象書類名】図面

【補正対象項目名】図 3 2

【補正方法】変更

【補正の内容】

【図 3 2】

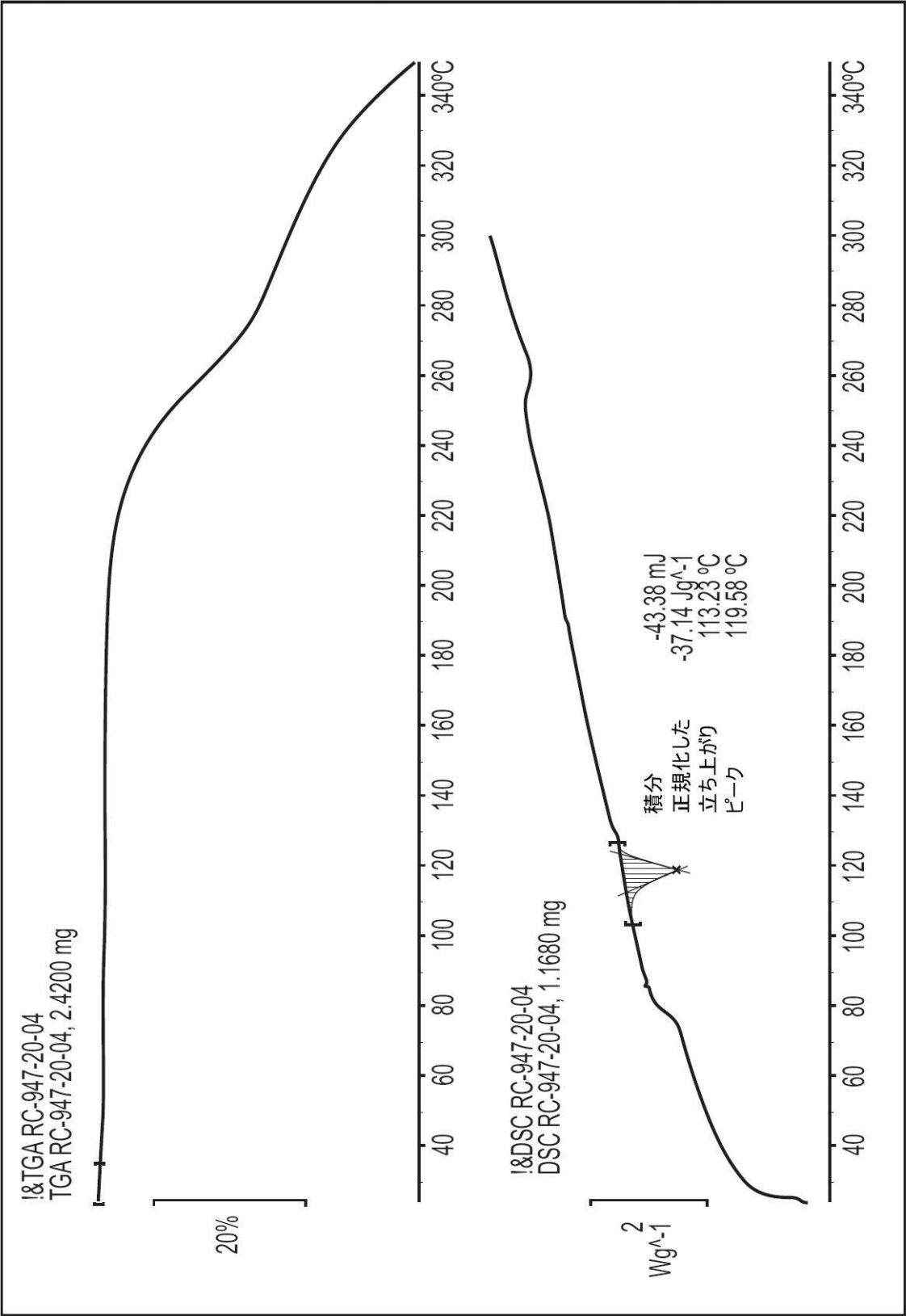


FIG. 32

【手続補正 3 6】
【補正対象書類名】図面
【補正対象項目名】図 3 3
【補正方法】変更
【補正の内容】

【図 3 3】

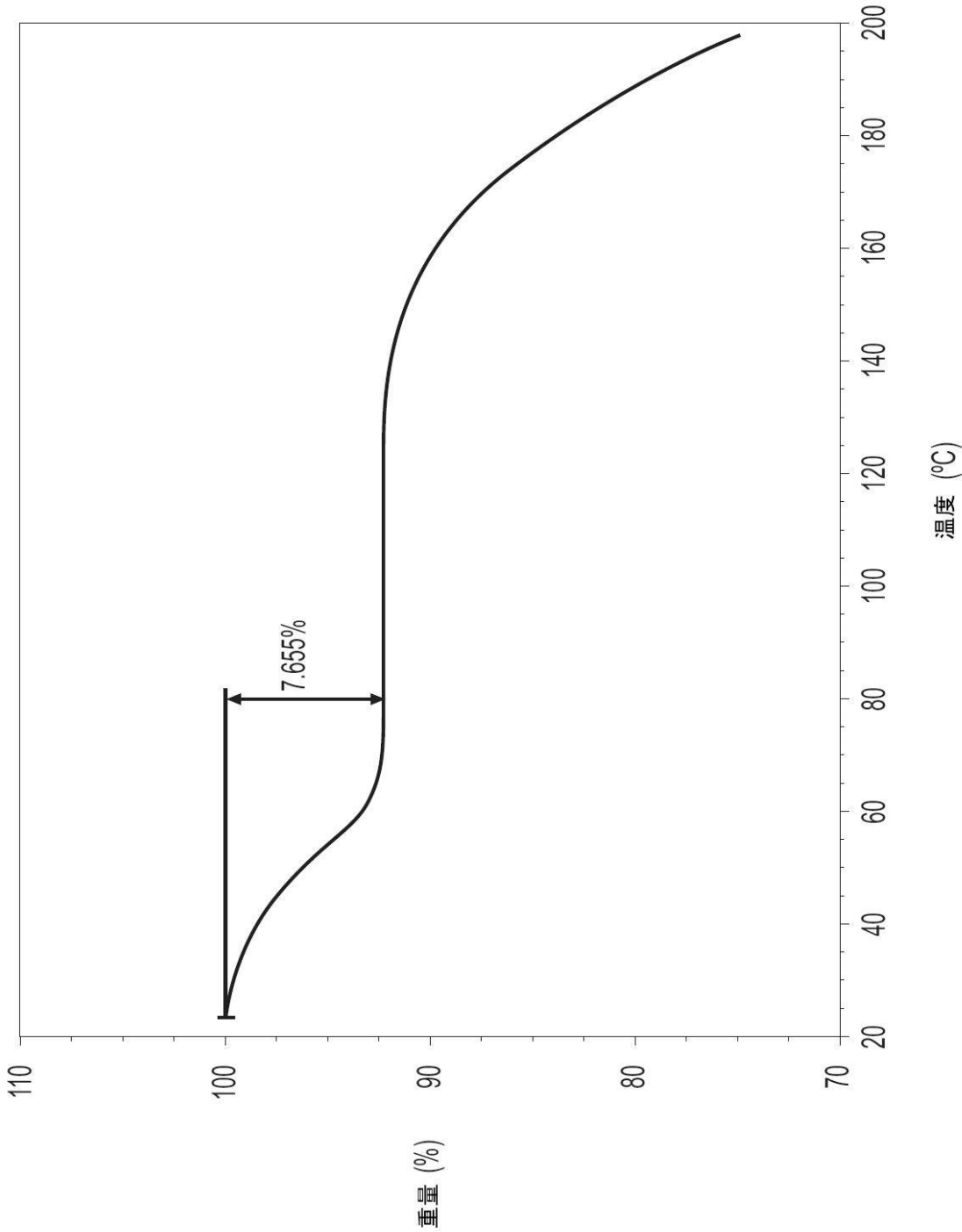


FIG. 33

【手続補正 3 7】
【補正対象書類名】図面
【補正対象項目名】図 3 4
【補正方法】変更
【補正の内容】

【図 3 4】

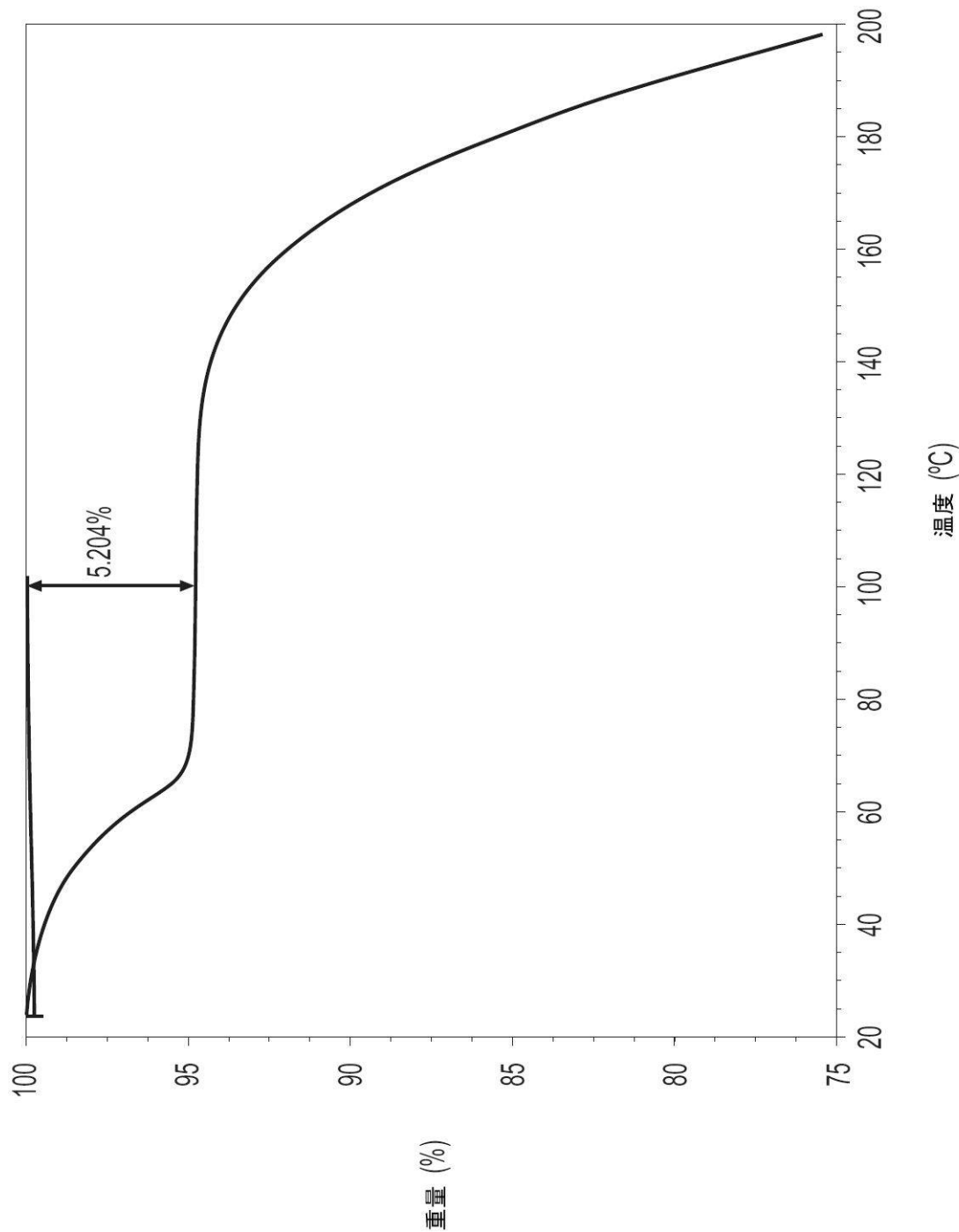


FIG. 34

【手続補正 3 8】
【補正対象書類名】図面
【補正対象項目名】図 3 5
【補正方法】変更
【補正の内容】

【図 3 5】

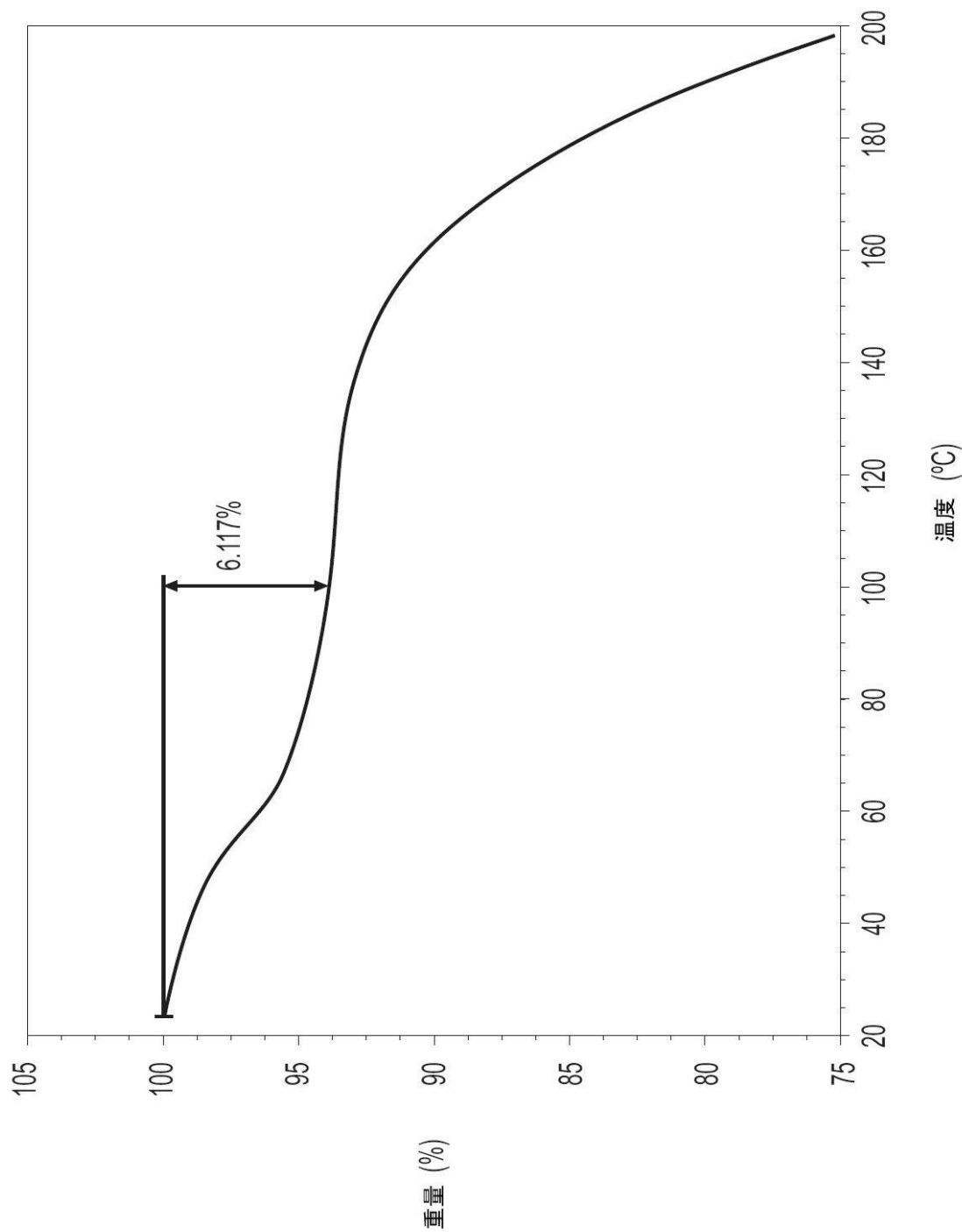


FIG. 35

【手続補正 3 9】
【補正対象書類名】図面
【補正対象項目名】図 3 6
【補正方法】変更
【補正の内容】

【図 3 6】

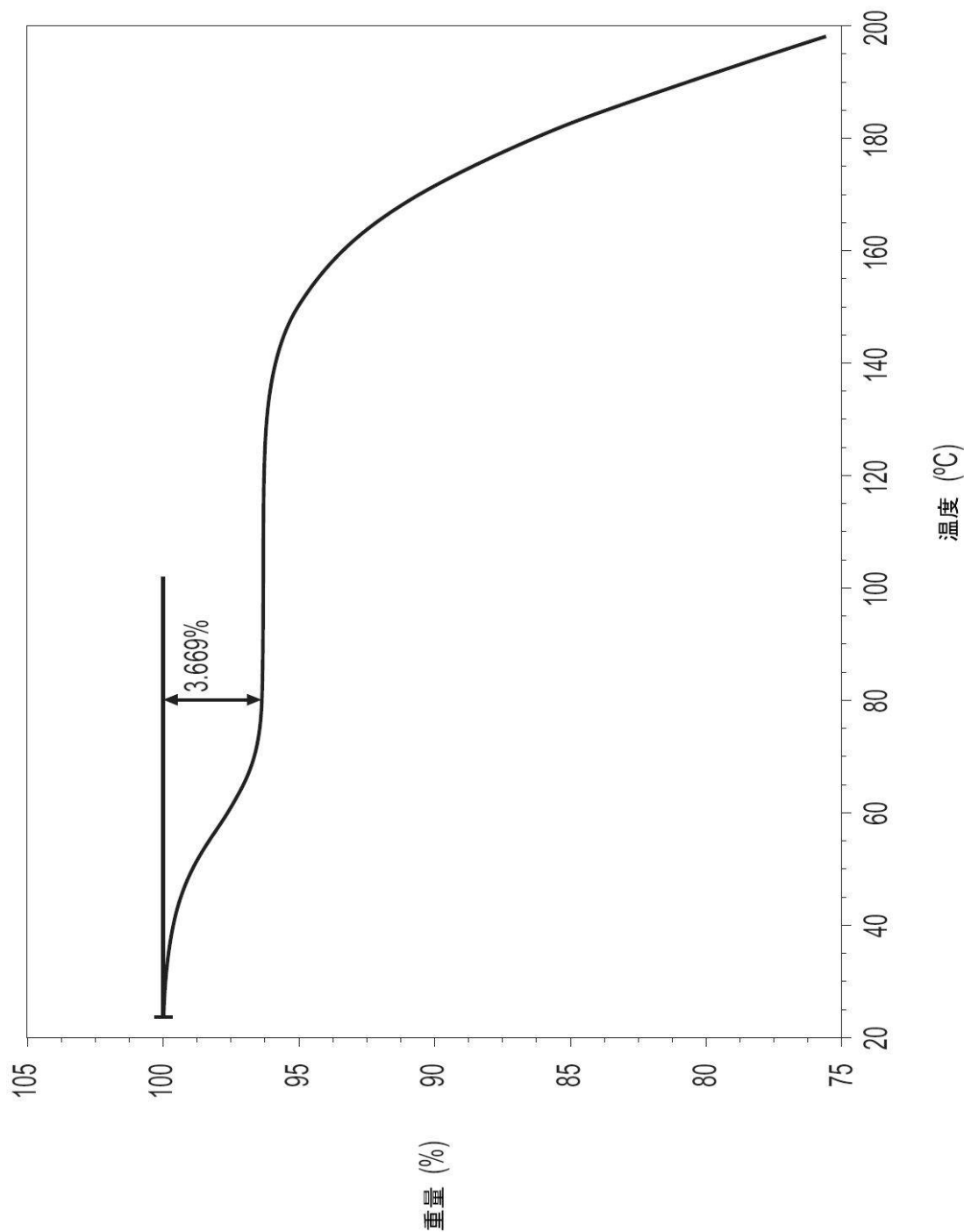


FIG. 36

【手続補正 4 0】
【補正対象書類名】図面
【補正対象項目名】図 3 7
【補正方法】変更
【補正の内容】

【図 37】

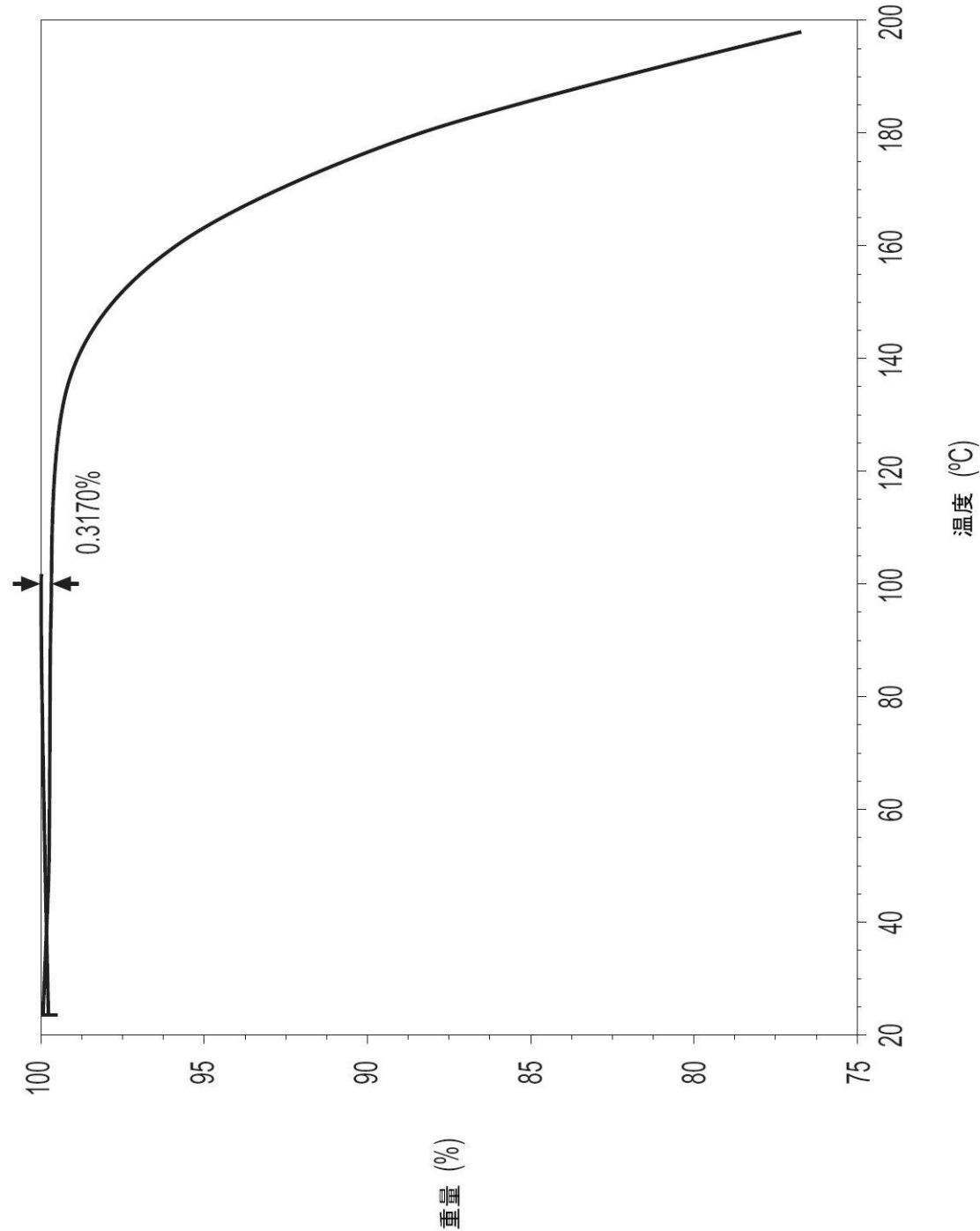


FIG. 37

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2016/037268

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07F9/6561 A61K31/685 A61P31/18 A61P31/20
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07F

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2014/195724 A1 (CIPLA LTD [IN]; KING LAWRENCE [GB]) 11 December 2014 (2014-12-11) page 12, line 4 - line 9 page 11 step b; claims 1, 16	1-79
X	WO 2013/025788 A1 (GILEAD SCIENCES INC [US]; LIU DAZHAN [CA]; SHI BING [US]; WANG FANG [U]) 21 February 2013 (2013-02-21) claim 1	1-79
X	CN 104 558 036 A (HANGZHOU HEZE MEDICAL TECHNOLOGY CO LTD) 29 April 2015 (2015-04-29) claim 1	1-79
	----- -/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

16 August 2016

Date of mailing of the international search report

31/08/2016

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Panday, Narendra

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2016/037268

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2005/124583 A1 (BECKER MARK W [US] ET AL) 9 June 2005 (2005-06-09) claim 2 -----	1-79
X,P	WO 2015/107451 A2 (MYLAN LAB LTD [IN]) 23 July 2015 (2015-07-23) page 4, line 1 - line 11 claims 3,4 -----	1-79
X,P	WO 2015/176602 A1 (SICHUAN HAISCO PHARMACEUTICAL CO LTD [CN]) 26 November 2015 (2015-11-26) examples page 2, line 25 - page 3, line 13 -----	1-79

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International application No.
PCT/US2016/037268

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/ US2016/ 037268

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-79

Pharmaceutically acceptable salts/complexes of Tenofovir alafenamide. Methods/uses, compositions involving them.

1.1. claims: 1-25(completely); 71-79(partially)

Tenofovir alafenamide sesquifumarate. Methods/uses, compositions involving it.

1.2. claims: 16-20(completely); 71-79(partially)

Tenofovir alafenamide oxalate. Methods/uses, compositions involving it.

1.3. claims: 21-25(completely); 71-79(partially)

Tenofovir alafenamide malonate. Methods/uses, compositions involving it.

1.4. claims: 26-30(completely); 71-79(partially)

Tenofovir alafenamide L-malate. Methods/uses, compositions involving it.

1.5. claims: 31-35(completely); 71-79(partially)

Tenofovir alafenamide saccharin. Methods/uses, compositions involving it.

1.6. claims: 36-43(completely); 71-79(partially)

Tenofovir alafenamide mucate. Methods/uses, compositions involving it.

1.7. claims: 44-48(completely); 71-79(partially)

Tenofovir alafenamide maleate. Methods/uses, compositions involving it.

1.8. claims: 49-53(completely); 71-79(partially)

Tenofovir alafenamide hydrochloride. Methods/uses, compositions involving it.

1.9. claims: 54-58(completely); 71-79(partially)

Tenofovir alafenamide ethanesulfonate. Methods/uses, compositions involving it.

1.10. claims: 59-65(completely); 71-79(partially)

International Application No. PCT/ US2016/ 037268

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Tenofovir alafenamide benzenesulfonate. Methods/uses, compositions involving it.

1.11. claims: 66-70(completely); 71-79(partially)

Tenofovir alafenamide sulfate. Methods/uses, compositions involving it.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2016/037268

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2014195724 A1	11-12-2014	CA 2914381 A1 EP 3004121 A1 US 2016122373 A1 WO 2014195724 A1	11-12-2014 13-04-2016 05-05-2016 11-12-2014
WO 2013025788 A1	21-02-2013	AP 3639 A AR 087546 A1 AU 2012296622 A1 CA 2845553 A1 CL 2014000370 A1 CN 103732594 A CO 6880063 A2 CR 20140072 A EA 201490208 A1 EC SP14013206 A EP 2744810 A1 HK 1199026 A1 IL 230949 A JP 5651275 B2 JP 5956537 B2 JP 2014528924 A JP 2015038149 A KR 20140054068 A MA 35350 B1 MD 20140011 A2 NZ 620421 A PE 13282014 A1 SG 2014011548 A TW 201321396 A US 2013065856 A1 US 2014187773 A1 UY 34262 A WO 2013025788 A1	13-03-2016 03-04-2014 09-05-2013 21-02-2013 05-09-2014 16-04-2014 28-02-2014 19-06-2014 30-06-2014 31-03-2014 25-06-2014 19-06-2015 24-09-2015 07-01-2015 27-07-2016 30-10-2014 26-02-2015 08-05-2014 01-08-2014 31-05-2014 29-05-2015 04-10-2014 26-09-2014 01-06-2013 14-03-2013 03-07-2014 05-04-2013 21-02-2013
CN 104558036 A	29-04-2015	NONE	
US 2005124583 A1	09-06-2005	AP 1466 A AU 8294101 A AU 2001282941 B2 AU 2005225039 A1 BG 66037 B1 BR 0112646 A CA 2416757 A1 CA 2725819 A1 CA 2893174 A1 CN 1443189 A CN 1706855 A CZ 304734 B6 CZ 20030413 A3 DK 1301519 T3 EE 200300029 A EP 1301519 A2 EP 2682397 A1 ES 2536972 T3 HK 1054238 A1 HR P20030047 A2 HR P20160074 A2 HU 0301307 A2	22-09-2005 05-02-2002 27-04-2006 10-11-2005 30-11-2010 24-06-2003 31-01-2002 31-01-2002 31-01-2002 17-09-2003 14-12-2005 10-09-2014 17-12-2003 26-05-2015 15-10-2004 16-04-2003 08-01-2014 01-06-2015 18-12-2015 31-08-2007 11-03-2016 29-09-2003

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2016/037268

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		IS 6689 A	17-01-2003
		JP 4651264 B2	16-03-2011
		JP 5063554 B2	31-10-2012
		JP 5111551 B2	09-01-2013
		JP 2004504402 A	12-02-2004
		JP 2009062383 A	26-03-2009
		JP 2010174033 A	12-08-2010
		JP 2011140506 A	21-07-2011
		KR 20030022295 A	15-03-2003
		KR 20060105807 A	11-10-2006
		LU 93029 I2	14-06-2016
		MX PA03000587 A	05-04-2004
		NO 2016006 I1	02-05-2016
		NO 20030270 A	20-03-2003
		NZ 523438 A	25-02-2005
		NZ 535408 A	29-09-2006
		NZ 536942 A	31-03-2006
		OA 12393 A	18-04-2006
		PL 360490 A1	06-09-2004
		PT 1301519 E	11-06-2015
		SI 1301519 T1	31-07-2015
		TR 200300055 T2	21-12-2004
		UA 75889 C2	15-07-2003
		US 2002119443 A1	29-08-2002
		US 2003219727 A1	27-11-2003
		US 2004018150 A1	29-01-2004
		US 2005009043 A1	13-01-2005
		US 2005124583 A1	09-06-2005
		US 2005124584 A1	09-06-2005
		US 2005124585 A1	09-06-2005
		US 2005159392 A1	21-07-2005
		US 2006024659 A1	02-02-2006
		US 2008227754 A1	18-09-2008
		WO 0208241 A2	31-01-2002
		ZA 200210271 B	28-10-2003

WO 2015107451	A2	23-07-2015	NONE

WO 2015176602	A1	26-11-2015	CN 105085571 A
			WO 2015176602 A1
			25-11-2015
			26-11-2015

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US

(72)発明者 シ, ビン

アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ 333, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付

(72)発明者 スー, ジュオイ

アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ 333, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付

(72)発明者 ワン, ファン

アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, プロウスヘッド レーン 802

F ターム(参考) 4C084 AA19 NA05 ZB33 ZC55

4C086 AA01 AA02 AA03 DA38 GA14 MA01 MA02 MA04 NA14 ZB33
ZC55

4H050 AA01 AA03 AB29 AD15 WB13 WB14