



(21)申請案號：113146651

(22)申請日：中華民國 107 (2018) 年 01 月 23 日

(51)Int. Cl. : A61K31/675 (2006.01)

C07F9/6561 (2006.01)

A61P31/18 (2006.01)

(30)優先權：2017/01/31

美國

62/452,428

(71)申請人：美商基利科學股份有限公司(美國) GILEAD SCIENCES, INC. (US)

美國

(72)發明人：賴 佳仁 LAI, CHIAJEN (US)；石 兵 SHI, BING (US)；史翠克利 羅伯特 G STRICKLEY, ROBERT G. (US)

(74)代理人：陳長文；張哲倫；劉君怡

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：20 項 圖式數：18 共 138 頁

(54)名稱

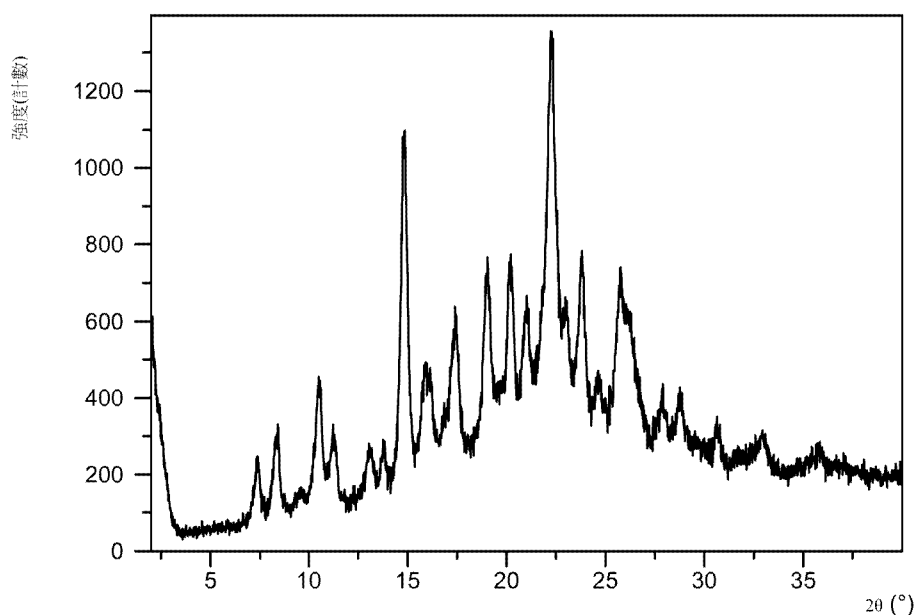
替諾福韋埃拉酚胺(TENOFOVIR ALAFENAMIDE)之晶型

(57)摘要

本發明係關於替諾福韋埃拉酚胺(tenofovir alafenamide)之鹽及/或共晶體之新穎晶型、醫藥調配物及其用於治療病毒感染之治療用途。

The present invention relates to novel crystalline forms of salts and/or co-crystals of tenofovir alafenamide, the pharmaceutical formulations, and the therapeutic uses thereof in treating viral infections.

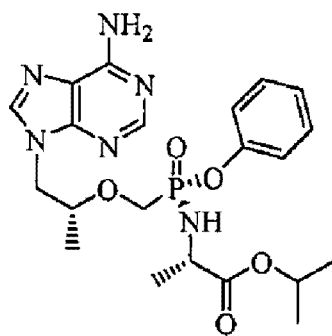
指定代表圖：



半雙羧酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I之XRPD圖案

【圖1】

特徵化學式：



【發明摘要】

【中文發明名稱】

替諾福韋埃拉酚胺(TENOFOVIR ALAFENAMIDE)之晶型

【英文發明名稱】

CRYSTALLINE FORMS OF TENOFOVIR ALAFENAMIDE

【中文】

本發明係關於替諾福韋埃拉酚胺(tenofovir alafenamide)之鹽及/或共晶體之新穎晶型、醫藥調配物及其用於治療病毒感染之治療用途。

【英文】

The present invention relates to novel crystalline forms of salts and/or co-crystals of tenofovir alafenamide, the pharmaceutical formulations, and the therapeutic uses thereof in treating viral infections.

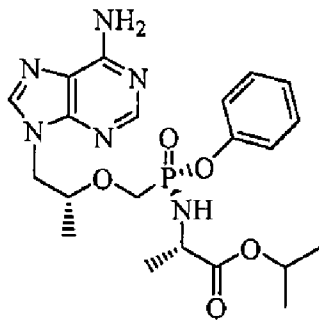
【指定代表圖】

圖1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】

替諾福韋埃拉酚胺(TENOFOVIR ALAFENAMIDE)之晶型

【英文發明名稱】

CRYSTALLINE FORMS OF TENOFOVIR ALAFENAMIDE

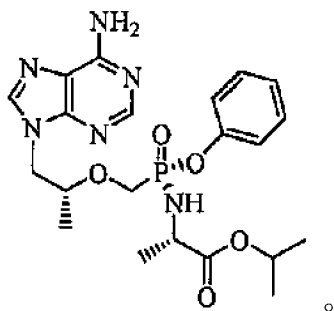
【技術領域】

【0001】 本發明係關於替諾福韋埃拉酚胺(tenofovir alafenamide)之鹽及/或共晶體之新穎晶型及其醫藥調配物與治療用途。

【先前技術】

【0002】 如PCT公開案第WO2002/008241號中所論述，替諾福韋埃拉酚胺顯示抗病毒活性。

【0003】 替諾福韋埃拉酚胺具有下列結構：



【0004】 期望具有適宜化學及物理穩定性之替諾福韋埃拉酚胺之穩定晶型。

【發明內容】

【0005】 在一些實施例中，本發明係關於替諾福韋埃拉酚胺之鹽及/或共晶體之新穎晶型。

【0006】 在一些實施例中，本發明係關於固體半雙羧酸替諾福韋埃拉酚胺。在一些實施例中，本發明係關於結晶半雙羧酸替諾福韋埃拉

酚胺晶型I。在一些實施例中，本發明係關於結晶半雙羥萘酸替諾福韋埃拉酚胺晶型II。

【0007】 在一些實施例中，本發明係關於固體癸二酸替諾福韋埃拉酚胺。在一些實施例中，本發明係關於結晶癸二酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I。

【0008】 在一些實施例中，本發明係關於固體萘磺酸替諾福韋埃拉酚胺。在一些實施例中，本發明係關於結晶萘磺酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I。

【0009】 在一些實施例中，本發明係關於固體乳清酸替諾福韋埃拉酚胺。在一些實施例中，本發明係關於結晶乳清酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I。在一些實施例中，本發明係關於結晶乳清酸替諾福韋埃拉酚胺晶型II。在一些實施例中，本發明係關於結晶乳清酸替諾福韋埃拉酚胺晶型III。

【0010】 在一些實施例中，本發明係關於固體香草酸替諾福韋埃拉酚胺。在一些實施例中，本發明係關於結晶香草酸替諾福韋埃拉酚胺。

【0011】 在一些實施例中，本發明係關於固體雙-羥萘甲酸替諾福韋埃拉酚胺。

【0012】 在一些實施例中，本發明係關於結晶雙-羥萘甲酸替諾福韋埃拉酚胺。

【0013】 在一些實施例中，本發明係關於治療HIV感染之方法，其係藉由投與治療有效量之本文所提供之替諾福韋埃拉酚胺之鹽及/或共晶體來達成。

【0014】 在一些實施例中，本發明係關於本文所提供之替諾福韋埃

拉酚胺之鹽及/或共晶體，其用於治療HIV感染之方法中。

【0015】 在一些實施例中，本發明係關於本文所提供之替諾福韋埃拉酚胺之鹽及/或共晶體之用途，其用以製造用於治療HIV感染之藥劑。

【圖式簡單說明】

【0016】 圖1展示半雙羥萘酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I之XRPD圖案。

【0017】 圖2展示半雙羥萘酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I之DSC溫度記錄圖。

【0018】 圖3展示半雙羥萘酸替諾福韋埃拉酚胺晶型II之XRPD圖案。

【0019】 圖4展示半雙羥萘酸替諾福韋埃拉酚胺晶型II之DSC溫度記錄圖。

【0020】 圖5展示癸二酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I之XRPD圖案。

【0021】 圖6展示癸二酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I之DSC溫度記錄圖。

【0022】 圖7展示萘磺酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I之XRPD圖案。

【0023】 圖8展示萘磺酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I之DSC溫度記錄圖。

【0024】 圖9展示乳清酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I之XRPD圖案。

【0025】 圖10展示乳清酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I之DSC溫度記錄圖。

【0026】 圖11展示乳清酸替諾福韋埃拉酚胺晶型II之XRPD圖案。

【0027】 圖12展示乳清酸替諾福韋埃拉酚胺晶型II之DSC溫度記錄

圖。

【0028】 圖13展示乳清酸替諾福韋埃拉酚胺晶型III之XRPD圖案。

【0029】 圖14展示乳清酸替諾福韋埃拉酚胺晶型III之DSC溫度記錄圖。

【0030】 圖15展示香草酸替諾福韋埃拉酚胺之XRPD圖案。

【0031】 圖16展示香草酸替諾福韋埃拉酚胺之DSC溫度記錄圖。

【0032】 圖17展示雙-羥萘甲酸替諾福韋埃拉酚胺之XRPD圖案。

【0033】 圖18展示雙-羥萘甲酸替諾福韋埃拉酚胺之DSC溫度記錄圖。

【實施方式】

【0034】

相關申請案之交叉參考

本申請案主張2017年1月31日提出申請之美國臨時申請案第62/452,428號之優先權權益，該申請案之揭示內容之全部內容以引用方式併入本文中。

【0035】 在下列說明中，陳述某些具體細節以提供對本發明之各個實施例之透徹理解。然而，熟習此項技術者將理解，本發明可在沒有該等細節之情形下實踐。下文闡述若干實施例且應理解，本發明擬視為對所主張標的物之例示，且並不意欲將隨附申請專利範圍限於所闡釋之具體實施例。本發明通篇使用之標題僅係出於便利性來提供且並不解釋為以任何方式來限制申請專利範圍。闡釋於任一標題下之實施例可與闡釋於任何其他標題下之實施例進行組合。

定義

【0036】 除非上下文另外需要，否則在本說明書及申請專利範圍通篇中，應將詞語「包括(comprise)」及其變化形式(例如「包括(comprises)」及「包括(comprising)」)解釋為開放之包含性意義，亦即如「包含但不限於」。

【0037】 貫穿本說明書對「一個實施例」或「一實施例」之提及意指，結合該實施例所闡述之特定特徵、結構或特性包含於本發明之至少一實施例中。因此，貫穿本說明書在各個地方中出現之片語「在一個實施例中」或「在一實施例中」未必全部係指相同實施例。另外，特定特徵、結構或特性可以任一適合方式組合於一或多個實施例中。

【0038】 參考貫穿本說明書提及「化合物」之實施例包含本文所揭示之替諾福韋埃拉酚胺之固體、結晶、鹽及共晶體形式。

【0039】 出現之片語「化合物」或「本文所闡述之化合物」係指替諾福韋埃拉酚胺之鹽及/或共晶體。因此，「替諾福韋埃拉酚胺之鹽及/或共晶體」包括半雙羥萘酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I、半雙羥萘酸替諾福韋埃拉酚胺晶型II、癸二酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I、萘磺酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I、乳清酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I、乳清酸替諾福韋埃拉酚胺晶型II及替諾福韋埃拉酚胺晶型III。

【0040】 另外，「替諾福韋埃拉酚胺之鹽及/或共晶體」包括香草酸替諾福韋埃拉酚胺及雙-羥萘甲酸替諾福韋埃拉酚胺。

本文所揭示之本發明亦意欲涵蓋替諾福韋埃拉酚胺之經同位素標記(藉由使用具有不同原子質量或質量數之原子代替一或多個原子)之所有醫藥上可接受之鹽及/或共晶體。可納入所揭示化合物中之同位素之實例包含氫、碳、氮、氧、磷、氟、氯及碘之同位素，例如分別為²H、³H、

^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 、 ^{123}I 及 ^{125}I 。該等經放射性標記之化合物可用於幫助測定或量測化合物之有效性，例如藉由表徵作用位點或模式或至藥理學重要作用位點之結合親和力。替諾福韋埃拉酚胺之某些經同位素標記之鹽及/或共晶體(例如納入放射性同位素者)可用於藥物及/或基板組織分佈研究。放射性同位素氚(亦即 ^3H)及碳-14(亦即 ^{14}C)因其易於納入且容易檢測而尤其可用於此目的。

【0041】 使用諸如氚(亦即 ^3H)等較重同位素取代可因較高代謝穩定性而提供某些治療優點。舉例而言，活體內半衰期可有所增加或可減小劑量需求。因此，在一些情況下，較重同位素可係較佳的。

【0042】 經正電子發射同位素(例如 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{15}O 及 ^{13}N)取代可在正電子發射斷層掃描(PET)研究中用於檢查受質受體佔據情況。替諾福韋埃拉酚胺之經同位素標記之鹽及/或共晶體通常可藉由熟習此項技術者已知之習用技術來製備，或可藉由與闡述於如下文所陳述實例中者類似使用經適當同位素標記之試劑代替先前採用之未標記試劑來製備。

【0043】 「穩定化合物」及「穩定結構」意欲指示化合物足夠穩健，從而可在自反應混合物分離至可用純度時及調配為有效治療劑時存活。

【0044】 「可選」或「視情況」意指隨後所闡述之事件或情況可或可不發生，且該陳述包含其中該事件或情況發生之情形及其不發生之情形。舉例而言，「視情況經取代之芳基」意指，芳基可或可不經取代且該闡述包含經取代芳基及未經取代之芳基。

【0045】 「醫藥上可接受之賦形劑」包含(但不限於)由美國食品藥物管理局(United States Food and Drug Administration)批准為可接受用

於人類或家養動物中之任何佐劑、載劑、賦形劑、助流劑、甜味劑、稀釋劑、防腐劑、染料/著色劑、增味劑、表面活性劑、潤濕劑、分散劑、懸浮劑、穩定劑、等滲劑、溶劑及/或乳化劑或上述試劑中之一或多者之組合。

【0046】 「醫藥組合物」係指本發明化合物(例如替諾福韋埃拉酚胺之鹽及/或共晶體)及業內通常接受用於將生物活性化合物遞送至哺乳動物(例如人類)之介質之調配物。此一介質由此包含所有醫藥上可接受之賦形劑。

【0047】 「有效量」或「治療有效量」係指在投與有需要之患者時足以實現治療可應用化合物之疾病狀態、病狀或病症之本發明化合物之量。此一量足以誘發組織系統或患者之由研究者或臨床醫師所尋求之生物或醫學反應。構成治療有效量之本發明化合物之量將端視諸如以下等因素而有所變化：化合物及其生物活性、用於投與之組合物、投與時間、投與途徑、化合物之排泄速率、治療持續時間、所治療疾病狀態或病症之類型及其嚴重程度、與本發明化合物組合或同時使用之藥物及患者之年齡、體重、總體健康狀況、性別及飲食。熟習此項技術者通常可根據其自有知識、最新技術及本發明來測定此一治療有效量。

【0048】 除非另外指示，否則本文所用之術語「治療(treating)」意指逆轉、緩解、抑制該術語所應用之病症或病狀或該病症或病狀之一或多種症狀之進展，或加以預防。本文所用之術語「治療(treatment)」係指如上文剛剛定義之「治療(treating)」之處理動作。在某些實施例中，術語「治療(treatment)」欲指投與本發明之化合物或組合物以緩解或消除HIV感染症狀及/或以減小患者中之病毒負荷。在某些實施例中，本文所用之

術語「治療(treatment)」欲指投與本發明之化合物或組合物以緩解或消除HIV感染症狀及/或以減小患者中之病毒負荷。在某些實施例中，本文所用之術語「治療(treatment)」另外或替代地欲指投與本發明之化合物或組合物以維持患者中之減小之病毒負荷。在某些實施例中，本文所用之術語「治療(treatment)」另外或替代地欲指在個體暴露於病毒後投與本發明之化合物或組合物以作為一線療法之後續或額外療法(例如用於維持低病毒負荷)。

【0049】「預防(prevention或preventing)」意指使得不發生疾病或病狀之臨床症狀之任何疾病或病狀治療。術語「預防」亦涵蓋在個體暴露於病毒之前投與治療有效量之本發明之化合物或組合物(例如暴露前預防)，從而預防出現疾病症狀及/或預防病毒在血液中達到可檢測濃度。

【0050】術語「個體」或「患者」係指已為或將為治療、觀察或實驗之目標之動物，例如哺乳動物(包含人類)。本文所闡述之方法可用於人類療法及/或獸醫應用。在一些實施例中，個體係哺乳動物(或患者)。在一些實施例中，個體(或患者)係人類、家養動物(例如狗及貓)、農場動物(例如牛、馬、綿羊、山羊及豬)及/或實驗室動物(例如小鼠、大鼠、倉鼠、天竺鼠、豬、兔、狗及猴)。在一些實施例中，個體(或患者)係人類。「有需要之人類(或患者)」係指可能已經或懷疑患有將受益於某一治療(例如使用本文所揭示之化合物根據本申請案進行治療)之疾病或病狀之人類。

【0051】本文所用之術語「抗病毒劑」欲指有效抑制病毒在人類中之形成及/或複製之藥劑(化合物或生物試劑)，包含(但不限於)干擾病毒在人類中之形成及/或複製所需之宿主或病毒機制之藥劑。

【0052】本文所用之術語「HIV複製抑制劑」欲指能夠減小或消除

HIV在宿主細胞中之複製能力(不論係在活體外、離體抑或在活體內)之藥劑。

【0053】 本文所提及之「約」某一值或參數包含(且闡述)之涉及該值或參數本身之實施例。舉例而言，提及「約X」之闡述包含「X」之闡述。同樣，除非上下文另外明確指示，否則單數形式「一(a)」及「該(the)」包含複數個指示物。因此，舉例而言，所提及之「化合物」包含複數個該化合物且所提及之「分析」包含提及一或多種分析及熟習此項技術者已知之其等效形式。

【0054】 「醫藥上可接受」或「生理學上可接受」係指可用於製備適用於獸醫或人類醫藥應用之醫藥組合物之化合物、鹽、組合物、劑型及其他材料。

【0055】 「單位劑型」係適於作為用於個體(例如人類個體及其他哺乳動物)之物理離散單位，每一單位含有經計算以產生期望治療效應之預定量之活性材料與適宜醫藥賦形劑之組合。

【0056】 在提及(例如) XRPD圖案或DSC溫度記錄圖時，術語「實質上如.....中所展示」係指溫度記錄圖或圖形未必與本文所繪示者相同，但在熟習此項技術者所考慮之實驗誤差或偏差之範圍內。

【0057】 在一些實施例中，關於化合物之特定晶型之術語「實質上純」或「實質上游離」意指，包括該晶型之組合物含有小於99%、小於95%、小於90%、小於85%、小於80%、小於75%、小於70%、小於65%、小於60%、小於55%、小於50%、小於40%、小於30%、小於20%、小於15%、小於10%、小於5%或小於1重量%之其他物質(包含其他晶型及/或雜質)。在某些實施例中，「實質上純」或「實質上不含」係指

某一物質不含其他物質(包含其他晶型及/或雜質)。雜質可(例如)包含來自化學反應之副產物或剩餘試劑、污染物、降解產物、其他晶型、水及溶劑。

替諾福韋埃拉酚胺之鹽及/或共晶體之晶型

【0058】 期望研發可用於合成替諾福韋埃拉酚胺之鹽及/或共晶體之替諾福韋埃拉酚胺之鹽及/或共晶體的晶型。替諾福韋埃拉酚胺之鹽及/或共晶體之晶型可為合成替諾福韋埃拉酚胺之鹽及/或共晶體之中間體。晶型可在某些條件下具有可適用於醫學或醫藥應用之性質，例如生物可用性、穩定性、純度及/或可製造性。

【0059】 替諾福韋埃拉酚胺之鹽及/或共晶體之晶型(包含實質上純之晶型)可提供適於用作醫藥組合物中之活性成分之生物可用性及穩定性優點。醫藥藥物物質或活性成分之晶體結構之變化可影響醫藥藥物產物或活性成分之溶解速率(其可影響生物可用性等)、可製造性(例如處置便利性、持續製備已知強度劑量之能力)及穩定性(例如熱穩定性、儲放壽命等)。該等變化可影響呈不同劑量或遞送形式(例如溶液或固體口服劑型，包含錠劑及膠囊)之醫藥組合物之製備或調配。與其他形式(例如非晶體或非晶型形式)相比，晶型可提供期望或適宜之吸濕性、粒度控制、溶解速率、溶解性、純度、物理及化學穩定性、可製造性、產率及/或製程控制。因此，替諾福韋埃拉酚胺之鹽及/或共晶體之晶型可提供許多優點，例如改良：化合物之製造製程、化合物之藥物產物形式之穩定性或儲存性、化合物之藥物物質之穩定性或儲存性及/或作為活性劑之化合物之生物可用性及/或穩定性。

【0060】 發現，使用某些溶劑及/或製程可產生可展現一或多種上述

有益特性之不同晶型之本文所闡述替諾福韋埃拉酚胺之鹽及/或共晶體。
製備本文所闡述晶型之製程及該等晶型之表徵詳細闡述於下文中。

【0061】 熟習此項技術者應理解，可使用公認命名系統及符號來命名或鑑別化合物結構。舉例而言，可使用公用名稱、系統或非系統性名稱來命名或鑑別化合物。化學技術中之公認命名系統及符號包含(但不限於)美國化學文摘服務社(Chemical Abstract Service，CAS)及國際純化學及應用化學聯合會(International Union of Pure and Applied Chemistry，IUPAC)之命名系統及符號。因此，上文所提供替諾福韋埃拉酚胺之化合物結構亦可在IUPAC及CAS登記號379270-37-8下命名或鑑別為(S)-2-(((S)-(((R)-1-(6-胺基-9H-嘌呤-9-基)丙烷-2-基)氧基)甲基)(苯氧基)磷醯基)胺基)丙酸異丙酯。

【0062】 在一些實施例中，揭示固體替諾福韋埃拉酚胺之鹽及/或共晶體。在一些實施例中，揭示替諾福韋埃拉酚胺之鹽及/或共晶體之晶型。

半雙羧萘酸替諾福韋埃拉酚胺

【0063】 在一些實施例中，提供固體半雙羧萘酸替諾福韋埃拉酚胺。在一些實施例中，提供半雙羧萘酸替諾福韋埃拉酚胺之晶型。在一些實施例中，提供結晶半雙羧萘酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I。在一些實施例中，提供結晶半雙羧萘酸替諾福韋埃拉酚胺晶型II。

半雙羧萘酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I

【0064】 在一些實施例中，提供結晶半雙羧萘酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I，其中晶體結構展現實質上如圖1中所展示之X射線粉末繞射(XRPD)圖案。結晶半雙羧萘酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I可展現實質上如圖

2中所展示之差示掃描量熱法(DSC)溫度記錄圖。

【0065】 在一些實施例中，結晶半雙羥萘酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I適用於(a)-(b)中之至少一者或兩者：(a)結晶半雙羥萘酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I具有實質上如圖1中所展示之XRPD圖案；(b)結晶半雙羥萘酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I具有實質上如圖2中所展示之DSC溫度記錄圖。

【0066】 在一些實施例中，結晶半雙羥萘酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I具有下列性質：

實質上如圖1中所展示之XRPD圖案

實質上如圖2中所展示之DSC溫度記錄圖

【0067】 在一些實施例中，結晶半雙羥萘酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I具有顯示至少兩個、至少三個、至少四個、至少五個、至少六個、至少七個或至少八個 2θ ($^{\circ}$)反射之XRPD圖案，其中XRPD圖案中之最大強度實質上如圖1中所展示。

【0068】 在某些實施例中，結晶半雙羥萘酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I具有 2θ 反射角度在 7.4° 、 8.4° 、 10.6° 、 14.8° 及 22.3° ($\pm 0.2^{\circ}$)之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶半雙羥萘酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I具有 2θ 反射角度在 7.4° 、 8.4° 、 10.6° 、 14.8° 及 22.3° ($\pm 0.2^{\circ}$)及 2θ 反射角度在 19.0° 、 25.7° 、 20.1° 、 23.8° 及 17.4° ($\pm 0.2^{\circ}$)中之一或多處之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶半雙羥萘酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I具有 2θ 反射角度在 7.4° 、 8.4° 、 10.6° 、 14.8° 及 22.3° ($\pm 0.2^{\circ}$)及 2θ 反射角度在 19.0° 、 25.7° 、 20.1° 、 23.8° 及 17.4° ($\pm 0.2^{\circ}$)中之一處之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶半雙羥萘酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I具有 2θ 反射角度在 7.4° 、 8.4° 、 10.6° 、 14.8° 及 22.3° ($\pm 0.2^{\circ}$)及 2θ 反射角度在 19.0° 、

25.7°、20.1°、23.8°及17.4° (+/- 0.2°)中之兩處之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶半雙羥萘酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I具有2θ反射角度在7.4°、8.4°、10.6°、14.8°及22.3° (+/- 0.2°)及2θ反射角度在19.0°、25.7°、20.1°、23.8°及17.4° (+/- 0.2°)中之三處之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶半雙羥萘酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I具有2θ反射角度在7.4°、8.4°、10.6°、14.8°及22.3° (+/- 0.2°)及2θ反射角度在19.0°、25.7°、20.1°、23.8°及17.4° (+/- 0.2°)中之四處之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶半雙羥萘酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I具有2θ反射角度在7.4°、8.4°、10.6°、14.8°、22.3°、19.0°、25.7°、20.1°、23.8°及17.4° (+/- 0.2°)之XRPD圖案。

【0069】 在一些實施例中，結晶半雙羥萘酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I具有2θ反射角度在7.4°、8.4°、10.6°、11.2°、13.1°、13.8°、14.8°、15.8°、17.4°、19.0°、20.1°、21.0°、22.3°、23.8°、25.7°及28.8° (+/- 0.2°)之XRPD圖案。

【0070】 在一些實施例中，結晶半雙羥萘酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I具有2θ反射角度在7.4°、8.4°、10.6°、14.8°、22.3°、19.0°、25.7°、20.1°、23.8°及17.4° (+/- 0.2°)及2θ反射角度在21.0°、15.8°、11.2°、28.8°、13.1°、30.6°、32.9°及13.8° (+/- 0.2°)中之一或多處之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶半雙羥萘酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I具有2θ反射角度在7.4°、8.4°、10.6°、14.8°、22.3°、19.0°、25.7°、20.1°、23.8°及17.4° (+/- 0.2°)及2θ反射角度在21.0°、15.8°、11.2°、28.8°、13.1°、30.6°、32.9°及13.8° (+/- 0.2°)中之一處之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶半雙羥萘酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I具有2θ反射角度在7.4°、

8.4°、10.6°、14.8°、22.3°、19.0°、25.7°、20.1°、23.8°及17.4° (+/- 0.2°)及2θ反射角度在21.0°、15.8°、11.2°、28.8°、13.1°、30.6°、32.9°及13.8° (+/- 0.2°)中之兩處之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶半雙羥萘酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I具有2θ反射角度在7.4°、8.4°、10.6°、14.8°、22.3°、19.0°、25.7°、20.1°、23.8°及17.4° (+/- 0.2°)及2θ反射角度在21.0°、15.8°、11.2°、28.8°、13.1°、30.6°、32.9°及13.8° (+/- 0.2°)中之三處之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶半雙羥萘酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I具有2θ反射角度在7.4°、8.4°、10.6°、14.8°、22.3°、19.0°、25.7°、20.1°、23.8°及17.4° (+/- 0.2°)及2θ反射角度在21.0°、15.8°、11.2°、28.8°、13.1°、30.6°、32.9°及13.8° (+/- 0.2°)中之四處之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶半雙羥萘酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I具有2θ反射角度在7.4°、8.4°、10.6°、14.8°、22.3°、19.0°、25.7°、20.1°、23.8°及17.4° (+/- 0.2°)及2θ反射角度在21.0°、15.8°、11.2°、28.8°、13.1°、30.6°、32.9°及13.8° (+/- 0.2°)中之五處之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶半雙羥萘酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I具有2θ反射角度在7.4°、8.4°、10.6°、14.8°、22.3°、19.0°、25.7°、20.1°、23.8°及17.4° (+/- 0.2°)及2θ反射角度在21.0°、15.8°、11.2°、28.8°、13.1°、30.6°、32.9°及13.8° (+/- 0.2°)中之六處之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶半雙羥萘酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I具有2θ反射角度在7.4°、8.4°、10.6°、14.8°、22.3°、19.0°、25.7°、20.1°、23.8°及17.4° (+/- 0.2°)及2θ反射角度在21.0°、15.8°、11.2°、28.8°、13.1°、30.6°、32.9°及13.8° (+/- 0.2°)中之七處之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶半雙羥萘酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I具有2θ反射角度在7.4°、8.4°、10.6°、

11.2°、13.1°、13.8°、14.8°、15.8°、17.4°、19.0°、20.1°、21.0°、22.3°、23.8°、25.7°、28.8°、30.6°及32.9° (+/- 0.2°)之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶半雙羥萘酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I具有2 θ 反射角度在選自由7.4°、8.4°、10.6°、11.2°、13.1°、13.8°、14.8°、15.8°、17.4°、19.0°、20.1°、21.0°、22.3°、23.8°、25.7°、28.8°、30.6°及32.9° (+/- 0.2°)組成之群中之任五處之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶半雙羥萘酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I具有2 θ 反射角度在選自由7.4°、8.4°、10.6°、11.2°、13.1°、13.8°、14.8°、15.8°、17.4°、19.0°、20.1°、21.0°、22.3°、23.8°、25.7°、28.8°、30.6°及32.9° (+/- 0.2°)組成之群中之任七處之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶半雙羥萘酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I具有2 θ 反射角度在選自由7.4°、8.4°、10.6°、11.2°、13.1°、13.8°、14.8°、15.8°、17.4°、19.0°、20.1°、21.0°、22.3°、23.8°、25.7°、28.8°、30.6°及32.9° (+/- 0.2°)組成之群中之任十處之XRPD圖案。

半雙羥萘酸替諾福韋埃拉酚胺晶型II

【0071】 在一些實施例中，提供結晶半雙羥萘酸替諾福韋埃拉酚胺晶型II，其中晶體結構展現實質上如圖3中所展示之X射線粉末繞射(XRPD)圖案。結晶半雙羥萘酸替諾福韋埃拉酚胺晶型II可展現實質上如圖4中所展示之差示掃描量熱法(DSC)溫度記錄圖。

【0072】 在一些實施例中，結晶半雙羥萘酸替諾福韋埃拉酚胺晶型II適用於(a)-(b)中之至少一者或兩者：(a)結晶半雙羥萘酸替諾福韋埃拉酚胺晶型II具有實質上如圖3中所展示之XRPD圖案；(b)結晶半雙羥萘酸替諾福韋埃拉酚胺晶型II具有實質上如圖4中所展示之DSC溫度記錄圖。

【0073】 在一些實施例中，結晶半雙羥萘酸替諾福韋埃拉酚胺晶型II具有下列性質：

實質上如圖3中所展示之XRPD圖案

實質上如圖4中所展示之DSC溫度記錄圖

【0074】 在一些實施例中，結晶半雙羥萘酸替諾福韋埃拉酚胺晶型II具有顯示至少兩個、至少三個、至少四個、至少五個、至少六個、至少七個或至少八個 2θ ($^{\circ}$)反射之XRPD圖案，其中XRPD圖案中之最大強度實質上如圖3中所展示。

【0075】 在某些實施例中，結晶半雙羥萘酸替諾福韋埃拉酚胺晶型II具有 2θ 反射角度在 5.5° 、 10.9° 、 16.2° 、 22.1° 及 23.2° ($\pm 0.2^{\circ}$)之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶半雙羥萘酸替諾福韋埃拉酚胺晶型II具有 2θ 反射角度在 5.5° 、 10.9° 、 16.2° 、 22.1° 及 23.2° ($\pm 0.2^{\circ}$)及 2θ 反射角度在 24.1° 、 27.6° 及 29.0° ($\pm 0.2^{\circ}$)中之一或多處之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶半雙羥萘酸替諾福韋埃拉酚胺晶型II具有 2θ 反射角度在 5.5° 、 10.9° 、 16.2° 、 22.1° 及 23.2° ($\pm 0.2^{\circ}$)及 2θ 反射角度在 24.1° 、 27.6° 及 29.0° ($\pm 0.2^{\circ}$)中之一處之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶半雙羥萘酸替諾福韋埃拉酚胺晶型II具有 2θ 反射角度在 5.5° 、 10.9° 、 16.2° 、 22.1° 及 23.2° ($\pm 0.2^{\circ}$)及 2θ 反射角度在 24.1° 、 27.6° 及 29.0° ($\pm 0.2^{\circ}$)中之兩處之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶半雙羥萘酸替諾福韋埃拉酚胺晶型II具有 2θ 反射角度在 5.5° 、 10.9° 、 16.2° 、 22.1° 、 23.2° 及 24.1° ($\pm 0.2^{\circ}$)之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶半雙羥萘酸替諾福韋埃拉酚胺晶型II具有 2θ 反射角度在 5.5° 、 10.9° 、 16.2° 、 22.1° 、 23.2° 、 24.1° 、 27.6° 及 29.0° ($\pm 0.2^{\circ}$)之XRPD圖案。

【0076】 在一些實施例中，結晶半雙羧萘酸替諾福韋埃拉酚胺晶型II具有2 θ 反射角度在選自由5.5°、10.9°、16.2°、22.1°、23.2°、24.1°、27.6°及29.0° (+/- 0.2°)組成之群中之任五處之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶半雙羧萘酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I具有2 θ 反射角度在選自由5.5°、10.9°、16.2°、22.1°、23.2°、24.1°、27.6°及29.0° (+/- 0.2°)組成之群中之任七處之XRPD圖案。

癸二酸替諾福韋埃拉酚胺

【0077】 在一些實施例中，提供固體癸二酸替諾福韋埃拉酚胺。在一些實施例中，提供癸二酸替諾福韋埃拉酚胺之晶型。在一些實施例中，提供結晶癸二酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I。

癸二酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I

【0078】 在一些實施例中，提供結晶癸二酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I，其中晶體結構展現實質上如圖5中所展示之X射線粉末繞射(XRPD)圖案。結晶癸二酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I可展現實質上如圖6中所展示之差示掃描量熱法(DSC)溫度記錄圖。

【0079】 在一些實施例中，結晶癸二酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I適用於下列(a)-(b)中之至少一者、至少兩者或全部：(a)結晶癸二酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I具有實質上如圖5中所展示之XRPD圖案；(b)結晶癸二酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I具有實質上如圖6中所展示之DSC溫度記錄圖。

【0080】 在一些實施例中，結晶癸二酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I具有下列性質：

實質上如圖5中所展示之XRPD圖案

實質上如圖6中所展示之DSC溫度記錄圖

【0081】 在一些實施例中，結晶癸二酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I具有顯示至少兩個、至少三個、至少四個、至少五個、至少六個、至少七個或至少八個 2θ ($^{\circ}$)反射之XRPD圖案，其中XRPD圖案中之最大強度實質上如圖5中所展示。

【0082】 在某些實施例中，結晶癸二酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I具有 2θ 反射角度在 5.3° 、 6.6° 、 9.4° 、 9.6° 及 19.8° ($\pm 0.2^{\circ}$)之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶癸二酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I具有 2θ 反射角度在 5.3° 、 6.6° 、 9.4° 、 9.6° 及 19.8° ($\pm 0.2^{\circ}$)及 2θ 反射角度在 14.8° 、 15.7° 、 18.7° 、 19.3° 及 22.1° ($\pm 0.2^{\circ}$)中之一或多處之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶癸二酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I具有 2θ 反射角度在 5.3° 、 6.6° 、 9.4° 、 9.6° 及 19.8° ($\pm 0.2^{\circ}$)及 2θ 反射角度在 14.8° 、 15.7° 、 18.7° 、 19.3° 及 22.1° ($\pm 0.2^{\circ}$)中之一處之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶癸二酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I具有 2θ 反射角度在 5.3° 、 6.6° 、 9.4° 、 9.6° 及 19.8° ($\pm 0.2^{\circ}$)及 2θ 反射角度在 14.8° 、 15.7° 、 18.7° 、 19.3° 及 22.1° ($\pm 0.2^{\circ}$)中之兩處之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶癸二酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I具有 2θ 反射角度在 5.3° 、 6.6° 、 9.4° 、 9.6° 及 19.8° ($\pm 0.2^{\circ}$)及 2θ 反射角度在 14.8° 、 15.7° 、 18.7° 、 19.3° 及 22.1° ($\pm 0.2^{\circ}$)中之三處之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶癸二酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I具有 2θ 反射角度在 5.3° 、 6.6° 、 9.4° 、 9.6° 及 19.8° ($\pm 0.2^{\circ}$)及 2θ 反射角度在 14.8° 、 15.7° 、 18.7° 、 19.3° 及 22.1° ($\pm 0.2^{\circ}$)中之四處之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶癸二酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I具有 2θ 反射角度在 5.3° 、 6.6° 、 9.4° 、 9.6° 、 14.8° 、 15.7° 、 18.7° 、 19.3° 、 19.8° 及 22.1° ($\pm 0.2^{\circ}$)之XRPD圖案。

【0083】 在一些實施例中，結晶癸二酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I具有2 θ 反射角度在5.3°、6.6°、9.4°、9.6°、14.8°、15.7°、18.7°、19.3°、19.8°及22.1° (+/- 0.2°)及2 θ 反射角度在11.7°、12.6°、20.9°、23.4°、23.8°、26.2°、28.2°及29.0° (+/- 0.2°)中之一或多處之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶癸二酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I具有2 θ 反射角度在5.3°、6.6°、9.4°、9.6°、14.8°、15.7°、18.7°、19.3°、19.8°及22.1° (+/- 0.2°)及2 θ 反射角度在11.7°、12.6°、20.9°、23.4°、23.8°、26.2°、28.2°及29.0° (+/- 0.2°)中之一處之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶癸二酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I具有2 θ 反射角度在5.3°、6.6°、9.4°、9.6°、14.8°、15.7°、18.7°、19.3°、19.8°及22.1° (+/- 0.2°)及2 θ 反射角度在11.7°、12.6°、20.9°、23.4°、23.8°、26.2°、28.2°及29.0° (+/- 0.2°)中之兩處之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶癸二酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I具有2 θ 反射角度在5.3°、6.6°、9.4°、9.6°、14.8°、15.7°、18.7°、19.3°、19.8°及22.1° (+/- 0.2°)及2 θ 反射角度在11.7°、12.6°、20.9°、23.4°、23.8°、26.2°、28.2°及29.0° (+/- 0.2°)中之三處之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶癸二酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I具有2 θ 反射角度在5.3°、6.6°、9.4°、9.6°、14.8°、15.7°、18.7°、19.3°、19.8°及22.1° (+/- 0.2°)及2 θ 反射角度在11.7°、12.6°、20.9°、23.4°、23.8°、26.2°、28.2°及29.0° (+/- 0.2°)中之四處之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶癸二酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I具有2 θ 反射角度在5.3°、6.6°、9.4°、9.6°、14.8°、15.7°、18.7°、19.3°、19.8°及22.1° (+/- 0.2°)及2 θ 反射角度在11.7°、12.6°、20.9°、23.4°、23.8°、26.2°、28.2°及29.0° (+/- 0.2°)中之五處之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶癸二酸替諾福韋埃拉酚胺晶

型I具有2 θ 反射角度在5.3°、6.6°、9.4°、9.6°、14.8°、15.7°、18.7°、19.3°、19.8°及22.1° (+/- 0.2°)及2 θ 反射角度在11.7°、12.6°、20.9°、23.4°、23.8°、26.2°、28.2°及29.0° (+/- 0.2°)中之六處之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶癸二酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I具有2 θ 反射角度在5.3°、6.6°、9.4°、9.6°、14.8°、15.7°、18.7°、19.3°、19.8°及22.1° (+/- 0.2°)及2 θ 反射角度在11.7°、12.6°、20.9°、23.4°、23.8°、26.2°、28.2°及29.0° (+/- 0.2°)中之七處之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶癸二酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I具有2 θ 反射角度在5.3°、6.6°、9.4°、9.6°、11.7°、12.6°、14.8°、15.7°、18.7°、19.3°、19.8°、20.9°、22.1°、23.4°、23.8°、26.2°、28.2°及29.0° (+/- 0.2°)之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶癸二酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I具有2 θ 反射角度在選自由5.3°、6.6°、9.4°、9.6°、10.5°、11.7°、12.6°、14.0°、14.8°、15.7°、16.9°、18.7°、19.3°、19.8°、20.9°、21.6°、22.1°、22.9°、23.4°、23.8°、25.3°、26.2°、26.5°、27.4°、28.2°、28.7°、29.0°、33.3°及37.9° (+/- 0.2°)組成之群中之任五處之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶癸二酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I具有2 θ 反射角度在選自由5.3°、6.6°、9.4°、9.6°、10.5°、11.7°、12.6°、14.0°、14.8°、15.7°、16.9°、18.7°、19.3°、19.8°、20.9°、21.6°、22.1°、22.9°、23.4°、23.8°、25.3°、26.2°、26.5°、27.4°、28.2°、28.7°、29.0°、33.3°及37.9° (+/- 0.2°)組成之群中之任七處之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶癸二酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I具有2 θ 反射角度在選自由5.3°、6.6°、9.4°、9.6°、10.5°、11.7°、12.6°、14.0°、14.8°、15.7°、16.9°、18.7°、19.3°、19.8°、20.9°、21.6°、22.1°、22.9°、23.4°、23.8°、25.3°、26.2°、

26.5°、27.4°、28.2°、28.7°、29.0°、33.3°及37.9° (+/- 0.2°)組成之群中之任十處之XRPD圖案。

萘磺酸替諾福韋埃拉酚胺

【0084】 在一些實施例中，提供固體萘磺酸替諾福韋埃拉酚胺。在一些實施例中，提供萘磺酸替諾福韋埃拉酚胺之晶型。在一些實施例中，提供結晶萘磺酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I。

萘磺酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I

【0085】 在一些實施例中，提供結晶萘磺酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I，其中晶體結構展現實質上如圖7中所展示之X射線粉末繞射(XRPD)圖案。結晶萘磺酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I可展現實質上如圖8中所展示之差示掃描量熱法(DSC)溫度記錄圖。

【0086】 在一些實施例中，結晶萘磺酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I適用於下列(a)-(b)中之至少一者或全部者：(a)結晶萘磺酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I具有實質上如圖7中所展示之XRPD圖案；(b)結晶萘磺酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I具有實質上如圖8中所展示之DSC溫度記錄圖。

【0087】 在一些實施例中，結晶萘磺酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I具有下列性質：

實質上如圖7中所展示之XRPD圖案

實質上如圖8中所展示之DSC溫度記錄圖

【0088】 在一些實施例中，結晶萘磺酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I具有顯示至少兩個、至少三個、至少四個、至少五個、至少六個、至少七個或至少八個 2θ (°)反射之XRPD圖案，其中XRPD圖案中之最大強度實質上如圖7中所展示。

【0089】 在某些實施例中，結晶萘磺酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I具有2 θ 反射角度在3.9°、7.8°、13.6°、15.3°及19.2° (+/- 0.2°)之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶萘磺酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I具有2 θ 反射角度在3.9°、7.8°、13.6°、15.3°及19.2° (+/- 0.2°)及2 θ 反射角度在19.4°、19.8°、20.6°、23.8°及27.2° (+/- 0.2°)中之一或多處之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶萘磺酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I具有2 θ 反射角度在3.9°、7.8°、13.6°、15.3°及19.2° (+/- 0.2°)及2 θ 反射角度在19.4°、19.8°、20.6°、23.8°及27.2° (+/- 0.2°)中之一處之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶萘磺酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I具有2 θ 反射角度在3.9°、7.8°、13.6°、15.3°及19.2° (+/- 0.2°)及2 θ 反射角度在19.4°、19.8°、20.6°、23.8°及27.2° (+/- 0.2°)中之兩處之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶萘磺酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I具有2 θ 反射角度在3.9°、7.8°、13.6°、15.3°及19.2° (+/- 0.2°)及2 θ 反射角度在19.4°、19.8°、20.6°、23.8°及27.2° (+/- 0.2°)中之三處之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶萘磺酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I具有2 θ 反射角度在3.9°、7.8°、13.6°、15.3°及19.2° (+/- 0.2°)及2 θ 反射角度在19.4°、19.8°、20.6°、23.8°及27.2° (+/- 0.2°)中之四處之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶萘磺酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I具有2 θ 反射角度在3.9°、7.8°、13.6°、15.3°、19.2°、19.4°、19.8°、20.6°、23.8°及27.2° (+/- 0.2°)之XRPD圖案。

【0090】 在一些實施例中，結晶萘磺酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I具有2 θ 反射角度在3.9°、7.8°、13.6°、15.3°、19.2°、19.4°、19.8°、20.6°、23.8°及27.2° (+/- 0.2°)及2 θ 反射角度在9.8°、13.2°、15.5°、16.5°、17.8°、23.0°、24.1°及26.0° (+/- 0.2°)中之一或多處之XRPD圖案。在一

些實施例中，結晶萘磺酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I具有2 θ 反射角度在3.9°、7.8°、13.6°、15.3°、19.2°、19.4°、19.8°、20.6°、23.8°及27.2° (+/- 0.2°)及2 θ 反射角度在9.8°、13.2°、15.5°、16.5°、17.8°、23.0°、24.1°及26.0° (+/- 0.2°)中之一處之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶萘磺酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I具有2 θ 反射角度在3.9°、7.8°、13.6°、15.3°、19.2°、19.4°、19.8°、20.6°、23.8°及27.2° (+/- 0.2°)及2 θ 反射角度在9.8°、13.2°、15.5°、16.5°、17.8°、23.0°、24.1°及26.0° (+/- 0.2°)中之兩處之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶萘磺酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I具有2 θ 反射角度在3.9°、7.8°、13.6°、15.3°、19.2°、19.4°、19.8°、20.6°、23.8°及27.2° (+/- 0.2°)及2 θ 反射角度在9.8°、13.2°、15.5°、16.5°、17.8°、23.0°、24.1°及26.0° (+/- 0.2°)中之三處之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶萘磺酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I具有2 θ 反射角度在3.9°、7.8°、13.6°、15.3°、19.2°、19.4°、19.8°、20.6°、23.8°及27.2° (+/- 0.2°)及2 θ 反射角度在9.8°、13.2°、15.5°、16.5°、17.8°、23.0°、24.1°及26.0° (+/- 0.2°)中之四處之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶萘磺酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I具有2 θ 反射角度在3.9°、7.8°、13.6°、15.3°、19.2°、19.4°、19.8°、20.6°、23.8°及27.2° (+/- 0.2°)及2 θ 反射角度在9.8°、13.2°、15.5°、16.5°、17.8°、23.0°、24.1°及26.0° (+/- 0.2°)中之五處之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶萘磺酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I具有2 θ 反射角度在3.9°、7.8°、13.6°、15.3°、19.2°、19.4°、19.8°、20.6°、23.8°及27.2° (+/- 0.2°)及2 θ 反射角度在9.8°、13.2°、15.5°、16.5°、17.8°、23.0°、24.1°及26.0° (+/- 0.2°)中之六處之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶萘磺酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I具有

2 θ 反射角度在3.9°、7.8°、13.6°、15.3°、19.2°、19.4°、19.8°、20.6°、23.8°及27.2° (+/- 0.2°)及2 θ 反射角度在9.8°、13.2°、15.5°、16.5°、17.8°、23.0°、24.1°及26.0° (+/- 0.2°)中之七處之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶萘磺酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I具有2 θ 反射角度在3.9°、7.8°、9.8°、13.2°、13.6°、15.3°、15.5°、16.5°、17.8°、19.2°、19.4°、19.8°、20.6°、23.0°、23.8°、24.1°、26.0°及27.2° (+/- 0.2°)之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶萘磺酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I具有2 θ 反射角度在選自由3.9°、7.8°、9.8°、10.3°、11.6°、13.2°、13.6°、15.3°、15.5°、16.5°、17.8°、18.2°、19.2°、19.4°、19.8°、20.1°、20.6°、23.0°、23.3°、23.8°、24.1°、24.5°、26.0°、27.2°、28.3°、29.5°、32.2°、34.3°、35.2°、36.9°、38.2°及39.2° (+/- 0.2°)組成之群中之任五處之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶萘磺酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I具有2 θ 反射角度在選自由3.9°、7.8°、9.8°、10.3°、11.6°、13.2°、13.6°、15.3°、15.5°、16.5°、17.8°、18.2°、19.2°、19.4°、19.8°、20.1°、20.6°、23.0°、23.3°、23.8°、24.1°、24.5°、26.0°、27.2°、28.3°、29.5°、32.2°、34.3°、35.2°、36.9°、38.2°及39.2° (+/- 0.2°)組成之群中之任七處之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶萘磺酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I具有2 θ 反射角度在選自由3.9°、7.8°、9.8°、10.3°、11.6°、13.2°、13.6°、15.3°、15.5°、16.5°、17.8°、18.2°、19.2°、19.4°、19.8°、20.1°、20.6°、23.0°、23.3°、23.8°、24.1°、24.5°、26.0°、27.2°、28.3°、29.5°、32.2°、34.3°、35.2°、36.9°、38.2°及39.2° (+/- 0.2°)組成之群中之任十處之XRPD圖案。

乳清酸替諾福韋埃拉酚胺

【0091】 在一些實施例中，提供固體乳清酸替諾福韋埃拉酚胺。在一些實施例中，提供乳清酸替諾福韋埃拉酚胺之晶型。在一些實施例中，提供結晶乳清酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I。在一些實施例中，提供結晶乳清酸替諾福韋埃拉酚胺晶型II。在一些實施例中，提供結晶乳清酸替諾福韋埃拉酚胺晶型III。

乳清酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I

【0092】 在一些實施例中，提供結晶乳清酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I，其中晶體結構展現實質上如圖9中所展示之X射線粉末繞射(XRPD)圖案。結晶乳清酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I可展現實質上如圖10中所展示之差示掃描量熱法(DSC)溫度記錄圖。

【0093】 在一些實施例中，結晶乳清酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I適用於下列(a)-(b)中之至少一者或全部者：(a)結晶乳清酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I具有實質上如圖9中所展示之XRPD圖案；(b)結晶乳清酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I具有實質上如圖10中所展示之DSC溫度記錄圖。

【0094】 在一些實施例中，結晶乳清酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I具有下列性質：

實質上如圖9中所展示之XRPD圖案

實質上如圖10中所展示之DSC溫度記錄圖

【0095】 在一些實施例中，結晶乳清酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I具有顯示至少兩個、至少三個、至少四個、至少五個、至少六個、至少七個或至少八個 2θ (°)反射之XRPD圖案，其中XRPD圖案中之最大強度實質上如圖9中所展示。

【0096】 在某些實施例中，結晶乳清酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I具有

2 θ 反射角度在3.0°、5.9°、8.9°及11.8° (+/- 0.2°)之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶乳清酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I具有2 θ 反射角度在3.0°、5.9°、8.9°及11.8° (+/- 0.2°)及2 θ 反射角度在14.8°、16.0°、17.7°、18.7°及21.5° (+/- 0.2°)中之一或多處之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶乳清酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I具有2 θ 反射角度在3.0°、5.9°、8.9°及11.8° (+/- 0.2°)及2 θ 反射角度在14.8°、16.0°、17.7°、18.7°及21.5° (+/- 0.2°)中之一處之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶乳清酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I具有2 θ 反射角度在3.0°、5.9°、8.9°及11.8° (+/- 0.2°)及2 θ 反射角度在14.8°、16.0°、17.7°、18.7°及21.5° (+/- 0.2°)中之兩處之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶乳清酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I具有2 θ 反射角度在3.0°、5.9°、8.9°及11.8° (+/- 0.2°)及2 θ 反射角度在14.8°、16.0°、17.7°、18.7°及21.5° (+/- 0.2°)中之三處之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶乳清酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I具有2 θ 反射角度在3.0°、5.9°、8.9°及11.8° (+/- 0.2°)及2 θ 反射角度在14.8°、16.0°、17.7°、18.7°及21.5° (+/- 0.2°)中之四處之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶乳清酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I具有2 θ 反射角度在3.0°、5.9°、8.9°、11.8°、14.8°、16.0°、17.7°、18.7°及21.5° (+/- 0.2°)之XRPD圖案。

【0097】 在一些實施例中，結晶乳清酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I具有2 θ 反射角度在3.0°、3.5°、5.9°、8.9°、11.8°、14.8°、16.0°、17.7°、18.7°及21.5° (+/- 0.2°)及2 θ 反射角度在27.2°、28.7°及31.5° (+/- 0.2°)中之一或多處之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶乳清酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I具有2 θ 反射角度在3.0°、3.5°、5.9°、8.9°、11.8°、14.8°、16.0°、17.7°、18.7°及21.5° (+/- 0.2°)及2 θ 反射角度在27.2°、28.7°及

31.5° (+/- 0.2°)中之一處之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶乳清酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I具有2θ反射角度在3.0°、3.5°、5.9°、8.9°、11.8°、14.8°、16.0°、17.7°、18.7°及21.5° (+/- 0.2°)及2θ反射角度在27.2°、28.7°及31.5° (+/- 0.2°)中之兩處之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶乳清酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I具有2θ反射角度在3.0°、3.5°、5.9°、8.9°、11.8°、14.8°、16.0°、17.7°、18.7°、21.5°、27.2°、28.7°及31.5° (+/- 0.2°)之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶乳清酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I具有2θ反射角度在選自由3.0°、3.5°、5.9°、8.9°、11.8°、14.8°、16.0°、17.7°、18.7°、21.5°、27.2°、28.7°及31.5° (+/- 0.2°)組成之群中之任五處之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶乳清酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I具有2θ反射角度在選自由3.0°、3.5°、5.9°、8.9°、11.8°、14.8°、16.0°、17.7°、18.7°、21.5°、27.2°、28.7°及31.5° (+/- 0.2°)組成之群中之任七處之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶乳清酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I具有2θ反射角度在選自由3.0°、3.5°、5.9°、8.9°、11.8°、14.8°、16.0°、17.7°、18.7°、21.5°、27.2°、28.7°及31.5° (+/- 0.2°)組成之群中之任十處之XRPD圖案。

乳清酸替諾福韋埃拉酚胺晶型II

【0098】 在一些實施例中，提供結晶乳清酸替諾福韋埃拉酚胺晶型II，其中晶體結構展現實質上如圖11中所展示之X射線粉末繞射(XRPD)圖案。結晶乳清酸替諾福韋埃拉酚胺晶型II可展現實質上如圖12中所展示之差示掃描量熱法(DSC)溫度記錄圖。

【0099】 在一些實施例中，結晶乳清酸替諾福韋埃拉酚胺晶型II適用於下列(a)-(b)中之至少一者或全部者：(a)結晶乳清酸替諾福韋埃拉酚

胺晶型II具有實質上如圖11中所展示之XRPD圖案；(b)結晶乳清酸替諾福韋埃拉酚胺晶型II具有實質上如圖12中所展示之DSC溫度記錄圖。

【0100】 在一些實施例中，結晶乳清酸替諾福韋埃拉酚胺晶型II具有下列性質：

實質上如圖11中所展示之XRPD圖案

實質上如圖12中所展示之DSC溫度記錄圖

【0101】 在一些實施例中，結晶乳清酸替諾福韋埃拉酚胺晶型II具有顯示至少兩個、至少三個、至少四個、至少五個、至少六個、至少七個或至少八個 2θ ($^{\circ}$)反射之XRPD圖案，其中XRPD圖案中之最大強度實質上如圖11中所展示。

【0102】 在某些實施例中，結晶乳清酸替諾福韋埃拉酚胺晶型II具有 2θ 反射角度在 3.4° 、 3.8° 、 6.9° 、 10.3° 及 13.8° ($\pm 0.2^{\circ}$)之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶乳清酸替諾福韋埃拉酚胺晶型II具有 2θ 反射角度在 3.4° 、 6.9° 、 10.3° 及 13.8° ($\pm 0.2^{\circ}$)及 2θ 反射角度在 15.4° 、 17.3° 、 19.0° 、 22.8° 及 29.0° ($\pm 0.2^{\circ}$)中之一或多處之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶乳清酸替諾福韋埃拉酚胺晶型II具有 2θ 反射角度在 3.4° 、 6.9° 、 10.3° 及 13.8° ($\pm 0.2^{\circ}$)及 2θ 反射角度在 15.4° 、 17.3° 、 19.0° 、 22.8° 及 29.0° ($\pm 0.2^{\circ}$)中之一處之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶乳清酸替諾福韋埃拉酚胺晶型II具有 2θ 反射角度在 3.4° 、 6.9° 、 10.3° 及 13.8° ($\pm 0.2^{\circ}$)及 2θ 反射角度在 15.4° 、 17.3° 、 19.0° 、 22.8° 及 29.0° ($\pm 0.2^{\circ}$)中之兩處之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶乳清酸替諾福韋埃拉酚胺晶型II具有 2θ 反射角度在 3.4° 、 6.9° 、 10.3° 及 13.8° ($\pm 0.2^{\circ}$)及 2θ 反射角度在 15.4° 、 17.3° 、 19.0° 、 22.8° 及 29.0° ($\pm 0.2^{\circ}$)中之三處之XRPD圖

案。在一些實施例中，結晶乳清酸替諾福韋埃拉酚胺晶型II具有2 θ 反射角度在3.4°、6.9°、10.3°及13.8° (+/- 0.2°)及2 θ 反射角度在15.4°、17.3°、19.0°、22.8°及29.0° (+/- 0.2°)中之四處之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶乳清酸替諾福韋埃拉酚胺晶型II具有2 θ 反射角度在3.4°、6.9°、10.3°、13.8°、15.4°、17.3°、19.0°、22.8°及29.0° (+/- 0.2°)之XRPD圖案。

【0103】 在一些實施例中，結晶乳清酸替諾福韋埃拉酚胺晶型II具有2 θ 反射角度在3.4°、6.9°、10.3°、13.8°、15.4°、17.3°、19.0°、22.8°及29.0° (+/- 0.2°)及2 θ 反射角度在18.4°及21.6° (+/- 0.2°)中之一或多處之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶乳清酸替諾福韋埃拉酚胺晶型II具有2 θ 反射角度在3.4°、6.9°、10.3°、13.8°、15.4°、17.3°、19.0°、22.8°及29.0° (+/- 0.2°)及2 θ 反射角度在18.4°及21.6° (+/- 0.2°)中之一處之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶乳清酸替諾福韋埃拉酚胺晶型II具有2 θ 反射角度在3.4°、6.9°、10.3°、13.8°、15.4°、17.3°、18.4°、19.0°、21.6°、22.8°及29.0° (+/- 0.2°)之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶乳清酸替諾福韋埃拉酚胺晶型II具有2 θ 反射角度在選自由3.4°、3.8°、6.9°、10.3°、13.8°、15.4°、17.3°、18.4°、19.0°、21.6°、22.8°及29.0° (+/- 0.2°)組成之群中之任五處之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶乳清酸替諾福韋埃拉酚胺晶型II具有2 θ 反射角度在選自由3.4°、3.8°、6.9°、10.3°、13.8°、15.4°、17.3°、18.4°、19.0°、21.6°、22.8°及29.0° (+/- 0.2°)組成之群中之任七處之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶乳清酸替諾福韋埃拉酚胺晶型II具有2 θ 反射角度在選自由3.4°、3.8°、6.9°、10.3°、13.8°、15.4°、17.3°、18.4°、19.0°、21.6°、22.8°及29.0° (+/- 0.2°)組

成之群中之任十處之XRPD圖案。

乳清酸替諾福韋埃拉酚胺晶型III

【0104】 在一些實施例中，提供結晶乳清酸替諾福韋埃拉酚胺晶型III，其中晶體結構展現實質上如圖13中所展示之X射線粉末繞射(XRPD)圖案。結晶乳清酸替諾福韋埃拉酚胺晶型III可展現實質上如圖14中所展示之差示掃描量熱法(DSC)溫度記錄圖。

【0105】 在一些實施例中，結晶乳清酸替諾福韋埃拉酚胺晶型III適用於下列(a)-(b)中之至少一者或全部者：(a)結晶乳清酸替諾福韋埃拉酚胺晶型III具有實質上如圖13中所展示之XRPD圖案；(b)結晶乳清酸替諾福韋埃拉酚胺晶型III具有實質上如圖14中所展示之DSC溫度記錄圖。

【0106】 在一些實施例中，結晶乳清酸替諾福韋埃拉酚胺晶型III具有下列性質：

實質上如圖13中所展示之XRPD圖案

實質上如圖14中所展示之DSC溫度記錄圖

【0107】 在一些實施例中，結晶乳清酸替諾福韋埃拉酚胺晶型III具有顯示至少兩個、至少三個、至少四個、至少五個、至少六個、至少七個或至少八個 2θ (°)反射之XRPD圖案，其中XRPD圖案中之最大強度實質上如圖13中所展示。

【0108】 在某些實施例中，結晶乳清酸替諾福韋埃拉酚胺晶型III具有 2θ 反射角度在 3.8° 、 9.4° 、 12.4° 、 15.7° 及 19.0° ($\pm 0.2^\circ$)之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶乳清酸替諾福韋埃拉酚胺晶型III具有 2θ 反射角度在 3.8° 、 9.4° 、 12.4° 、 15.7° 及 19.0° ($\pm 0.2^\circ$)及 2θ 反射角度在 8.3° 、 16.4° 、 24.5° 、 26.6° 及 28.9° ($\pm 0.2^\circ$)中之一或多處之XRPD圖案。在一

些實施例中，結晶乳清酸替諾福韋埃拉酚胺晶型III具有2 θ 反射角度在3.8°、9.4°、12.4°、15.7°及19.0° (+/- 0.2°)及2 θ 反射角度在8.3°、16.4°、24.5°、26.6°及28.9° (+/- 0.2°)中之一處之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶乳清酸替諾福韋埃拉酚胺晶型III具有2 θ 反射角度在3.8°、9.4°、12.4°、15.7°及19.0° (+/- 0.2°)及2 θ 反射角度在8.3°、16.4°、24.5°、26.6°及28.9° (+/- 0.2°)中之兩處之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶乳清酸替諾福韋埃拉酚胺晶型III具有2 θ 反射角度在3.8°、9.4°、12.4°、15.7°及19.0° (+/- 0.2°)及2 θ 反射角度在8.3°、16.4°、24.5°、26.6°及28.9° (+/- 0.2°)中之三處之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶乳清酸替諾福韋埃拉酚胺晶型III具有2 θ 反射角度在3.8°、9.4°、12.4°、15.7°及19.0° (+/- 0.2°)及2 θ 反射角度在8.3°、16.4°、24.5°、26.6°及28.9° (+/- 0.2°)中之四處之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶乳清酸替諾福韋埃拉酚胺晶型III具有2 θ 反射角度在3.8°、8.3°、9.4°、12.4°、15.7°、16.4°、19.0°、24.5°、26.6°及28.9° (+/- 0.2°)之XRPD圖案。

【0109】 在一些實施例中，結晶乳清酸替諾福韋埃拉酚胺晶型III具有2 θ 反射角度在3.8°、8.3°、9.4°、12.4°、15.7°、16.4°、19.0°、24.5°、26.6°及28.9° (+/- 0.2°)及2 θ 反射角度在6.9°、22.8°及27.6° (+/- 0.2°)中之一或多處之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶乳清酸替諾福韋埃拉酚胺晶型III具有2 θ 反射角度在3.8°、8.3°、9.4°、12.4°、15.7°、16.4°、19.0°、24.5°、26.6°及28.9° (+/- 0.2°)及2 θ 反射角度在6.9°、22.8°及27.6° (+/- 0.2°)中之一處之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶乳清酸替諾福韋埃拉酚胺晶型III具有2 θ 反射角度在3.8°、8.3°、9.4°、12.4°、15.7°、16.4°、19.0°、24.5°、26.6°及28.9° (+/- 0.2°)及2 θ 反射角

度在 6.9° 、 22.8° 及 27.6° ($\pm 0.2^{\circ}$)中之兩處之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶乳清酸替諾福韋埃拉酚胺晶型III具有 2θ 反射角度在 3.8° 、 6.9° 、 8.3° 、 9.4° 、 12.4° 、 15.7° 、 16.4° 、 19.0° 、 22.8° 、 24.5° 、 26.6° 、 27.6° 及 28.9° ($\pm 0.2^{\circ}$)之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶乳清酸替諾福韋埃拉酚胺晶型III具有 2θ 反射角度在選自由 3.8° 、 6.9° 、 8.3° 、 9.4° 、 12.4° 、 15.7° 、 16.4° 、 19.0° 、 22.8° 、 24.5° 、 26.6° 、 27.6° 及 28.9° ($\pm 0.2^{\circ}$)組成之群中之任五處之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶乳清酸替諾福韋埃拉酚胺晶型III具有 2θ 反射角度在選自由 3.8° 、 6.9° 、 8.3° 、 9.4° 、 12.4° 、 15.7° 、 16.4° 、 19.0° 、 22.8° 、 24.5° 、 26.6° 、 27.6° 及 28.9° ($\pm 0.2^{\circ}$)組成之群中之任七處之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶乳清酸替諾福韋埃拉酚胺晶型III具有 2θ 反射角度在選自由 3.8° 、 6.9° 、 8.3° 、 9.4° 、 12.4° 、 15.7° 、 16.4° 、 19.0° 、 22.8° 、 24.5° 、 26.6° 、 27.6° 及 28.9° ($\pm 0.2^{\circ}$)組成之群中之任十處之XRPD圖案。

香草酸替諾福韋埃拉酚胺

【0110】 在一些實施例中，提供固體香草酸替諾福韋埃拉酚胺。在一些實施例中，提供香草酸替諾福韋埃拉酚胺之晶型。

香草酸替諾福韋埃拉酚胺

【0111】 在一些實施例中，提供結晶香草酸替諾福韋埃拉酚胺，其中晶體結構展現實質上如圖15中所展示之XRPD圖案。結晶香草酸替諾福韋埃拉酚胺可展現實質上如圖16中所展示之DSC溫度記錄圖。

【0112】 在一些實施例中，結晶香草酸替諾福韋埃拉酚胺適用於下列(a)-(b)中之至少一者、至少兩者或全部：(a)結晶香草酸替諾福韋埃拉酚胺具有實質上如圖15中所展示之XRPD圖案；(b)結晶香草酸替諾福韋埃

拉酚胺具有實質上如圖16中所展示之DSC溫度記錄圖。

【0113】 在一些實施例中，結晶香草酸替諾福韋埃拉酚胺具有下列性質：

實質上如圖15中所展示之XRPD圖案

實質上如圖16中所展示之DSC溫度記錄圖。

【0114】 在一些實施例中，結晶香草酸替諾福韋埃拉酚胺具有顯示至少兩個、至少三個、至少四個、至少五個、至少六個、至少七個或至少八個 2θ ($^{\circ}$)反射之XRPD圖案，其中XRPD圖案中之最大強度實質上如圖15中所展示。

【0115】 在某些實施例中，結晶香草酸替諾福韋埃拉酚胺具有 2θ 反射角度在 6.6° 、 9.3° 及 22.8° ($\pm 0.2^{\circ}$)之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶香草酸替諾福韋埃拉酚胺具有 2θ 反射角度在 6.6° 、 9.3° 及 22.8° ($\pm 0.2^{\circ}$)及 2θ 反射角度在 14.2° 、 15.2° 、 19.0° 及 19.8° ($\pm 0.2^{\circ}$)中之一或多處之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶香草酸替諾福韋埃拉酚胺具有 2θ 反射角度在 6.6° 、 9.3° 及 22.8° ($\pm 0.2^{\circ}$)及 2θ 反射角度在 14.2° 、 15.2° 、 19.0° 及 19.8° ($\pm 0.2^{\circ}$)中之一處之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶香草酸替諾福韋埃拉酚胺具有 2θ 反射角度在 6.6° 、 9.3° 及 22.8° ($\pm 0.2^{\circ}$)及 2θ 反射角度在 14.2° 、 15.2° 、 19.0° 及 19.8° ($\pm 0.2^{\circ}$)中之兩處之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶香草酸替諾福韋埃拉酚胺具有 2θ 反射角度在 6.6° 、 9.3° 及 22.8° ($\pm 0.2^{\circ}$)及 2θ 反射角度在 14.2° 、 15.2° 、 19.0° 及 19.8° ($\pm 0.2^{\circ}$)中之三處之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶香草酸替諾福韋埃拉酚胺具有 2θ 反射角度在 6.6° 、 9.3° 及 22.8° ($\pm 0.2^{\circ}$)及 2θ 反射角度在 14.2° 、 15.2° 、 19.0° 及 19.8° ($\pm 0.2^{\circ}$)中之四處之XRPD圖案。在一些實

施例中，結晶香草酸替諾福韋埃拉酚胺具有 2θ 反射角度在 6.6° 、 9.3° 、 14.2° 、 15.2° 、 19.0° 、 19.8° 及 22.8° ($\pm 0.2^\circ$)之XRPD圖案。

【0116】 在一些實施例中，結晶香草酸替諾福韋埃拉酚胺具有 2θ 反射角度在 6.6° 、 9.3° 、 14.2° 、 15.2° 、 19.0° 及 22.8° ($\pm 0.2^\circ$)及 2θ 反射角度在 10.8° 、 12.3° 、 18.4° 、 19.8° 、 22.1° 、 25.0° 及 32.4° ($\pm 0.2^\circ$)中之一或多處之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶香草酸替諾福韋埃拉酚胺具有 2θ 反射角度在 6.6° 、 9.3° 、 14.2° 、 15.2° 、 19.0° 及 22.8° ($\pm 0.2^\circ$)及 2θ 反射角度在 10.8° 、 12.3° 、 18.4° 、 19.8° 、 22.1° 、 25.0° 及 32.4° ($\pm 0.2^\circ$)中之一處之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶香草酸替諾福韋埃拉酚胺具有 2θ 反射角度在 6.6° 、 9.3° 、 14.2° 、 15.2° 、 19.0° 及 22.8° ($\pm 0.2^\circ$)及 2θ 反射角度在 10.8° 、 12.3° 、 18.4° 、 19.8° 、 22.1° 、 25.0° 及 32.4° ($\pm 0.2^\circ$)中之兩處之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶香草酸替諾福韋埃拉酚胺具有 2θ 反射角度在 6.6° 、 9.3° 、 14.2° 、 15.2° 、 19.0° 及 22.8° ($\pm 0.2^\circ$)及 2θ 反射角度在 10.8° 、 12.3° 、 18.4° 、 19.8° 、 22.1° 、 25.0° 及 32.4° ($\pm 0.2^\circ$)中之三處之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶香草酸替諾福韋埃拉酚胺具有 2θ 反射角度在 6.6° 、 9.3° 、 14.2° 、 15.2° 、 19.0° 及 22.8° ($\pm 0.2^\circ$)及 2θ 反射角度在 10.8° 、 12.3° 、 18.4° 、 19.8° 、 22.1° 、 25.0° 及 32.4° ($\pm 0.2^\circ$)中之四處之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶香草酸替諾福韋埃拉酚胺具有 2θ 反射角度在 6.6° 、 9.3° 、 14.2° 、 15.2° 、 19.0° 及 22.8° ($\pm 0.2^\circ$)及 2θ 反射角度在 10.8° 、 12.3° 、 18.4° 、 19.8° 、 22.1° 、 25.0° 及 32.4° ($\pm 0.2^\circ$)中之五處之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶香草酸替諾福韋埃拉酚胺具有 2θ 反射角度在 6.6° 、 9.3° 、 14.2° 、 15.2° 、 19.0° 及 22.8° ($\pm 0.2^\circ$)及 2θ 反射角度在 10.8° 、 12.3° 、 18.4° 、 19.8° 、 22.1° 、 25.0° 及 32.4°

($\pm 0.2^\circ$)中之六處之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶香草酸替諾福韋埃拉酚胺具有 2θ 反射角度在 6.6° 、 9.3° 、 14.2° 、 15.2° 、 19.0° 及 22.8° ($\pm 0.2^\circ$)及 2θ 反射角度在 10.8° 、 12.3° 、 18.4° 、 19.8° 、 22.1° 、 25.0° 及 32.4° ($\pm 0.2^\circ$)中之七處之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶香草酸替諾福韋埃拉酚胺具有 2θ 反射角度在 6.6° 、 9.3° 、 10.8° 、 12.3° 、 14.2° 、 15.2° 、 18.4° 、 19.0° 、 19.8° 、 22.1° 、 22.8° 、 25.0° 及 32.4° ($\pm 0.2^\circ$)之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶香草酸替諾福韋埃拉酚胺具有 2θ 反射角度在選自由 6.6° 、 9.3° 、 10.8° 、 12.3° 、 14.2° 、 15.2° 、 15.9° 、 18.4° 、 19.0° 、 19.8° 、 21.6° 、 22.1° 、 22.8° 、 25.0° 、 27.7° 及 32.4° ($\pm 0.2^\circ$)組成之群中之任五處之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶香草酸替諾福韋埃拉酚胺具有 2θ 反射角度在選自由 6.6° 、 9.3° 、 10.8° 、 12.3° 、 14.2° 、 15.2° 、 15.9° 、 18.4° 、 19.0° 、 19.8° 、 21.6° 、 22.1° 、 22.8° 、 25.0° 、 27.7° 及 32.4° ($\pm 0.2^\circ$)組成之群中之任七處之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶香草酸替諾福韋埃拉酚胺具有 2θ 反射角度在選自由 6.6° 、 9.3° 、 10.8° 、 12.3° 、 14.2° 、 15.2° 、 15.9° 、 18.4° 、 19.0° 、 19.8° 、 21.6° 、 22.1° 、 22.8° 、 25.0° 、 27.7° 及 32.4° ($\pm 0.2^\circ$)組成之群中之任十處之XRPD圖案。

雙-羥萘甲酸替諾福韋埃拉酚胺

【0117】 在一些實施例中，提供固體雙-羥萘甲酸替諾福韋埃拉酚胺。在一些實施例中，提供雙-羥萘甲酸替諾福韋埃拉酚胺之晶型。

雙-羥萘甲酸替諾福韋埃拉酚胺

【0118】 在一些實施例中，提供結晶雙-羥萘甲酸替諾福韋埃拉酚胺，其中晶體結構展現實質上如圖17中所展示之XRPD圖案。結晶雙-羥

萘甲酸替諾福韋埃拉酚胺可展現實質上如圖18中所展示之DSC溫度記錄圖。

【0119】 在一些實施例中，結晶雙-羥萘甲酸替諾福韋埃拉酚胺適用於下列 (a)-(b)中之至少一者、至少兩者或全部：(a)結晶雙-羥萘甲酸替諾福韋埃拉酚胺具有實質上如圖17中所展示之XRPD圖案；(b)結晶雙-羥萘甲酸替諾福韋埃拉酚胺具有實質上如圖18中所展示之DSC溫度記錄圖。

【0120】 在一些實施例中，結晶雙-羥萘甲酸替諾福韋埃拉酚胺具有下列性質：

實質上如圖17中所展示之XRPD圖案

實質上如圖18中所展示之DSC溫度記錄圖。

【0121】 在一些實施例中，結晶雙-羥萘甲酸替諾福韋埃拉酚胺具有顯示至少兩個、至少三個、至少四個、至少五個、至少六個、至少七個或至少八個 2θ ($^{\circ}$)反射之XRPD圖案，其中XRPD圖案中之最大強度實質上如圖17中所展示。

【0122】 在某些實施例中，結晶雙-羥萘甲酸替諾福韋埃拉酚胺具有 2θ 反射角度在 4.5° 、 8.9° 、 14.4° 及 15.4° ($\pm 0.2^{\circ}$)之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶雙-羥萘甲酸替諾福韋埃拉酚胺具有 2θ 反射角度在 4.5° 、 8.9° 、 14.4° 及 15.4° ($\pm 0.2^{\circ}$)及 2θ 反射角度在 7.7° 、 11.2° 、 18.8° 、 21.7° 及 25.5° ($\pm 0.2^{\circ}$)中之一或多處之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶雙-羥萘甲酸替諾福韋埃拉酚胺具有 2θ 反射角度在 4.5° 、 8.9° 、 14.4° 及 15.4° ($\pm 0.2^{\circ}$)及 2θ 反射角度在 7.7° 、 11.2° 、 18.8° 、 21.7° 及 25.5° ($\pm 0.2^{\circ}$)中之一處之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶雙-羥萘甲酸替諾福韋埃拉酚胺具有 2θ 反射角度在 4.5° 、 8.9° 、 14.4° 及 15.4° ($\pm 0.2^{\circ}$)及 2θ 反射角度

在 7.7° 、 11.2° 、 18.8° 、 21.7° 及 25.5° ($\pm 0.2^\circ$)中之兩處之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶雙-羥萘甲酸替諾福韋埃拉酚胺具有 2θ 反射角度在 4.5° 、 8.9° 、 14.4° 及 15.4° ($\pm 0.2^\circ$)及 2θ 反射角度在 7.7° 、 11.2° 、 18.8° 、 21.7° 及 25.5° ($\pm 0.2^\circ$)中之三處之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶雙-羥萘甲酸替諾福韋埃拉酚胺具有 2θ 反射角度在 4.5° 、 8.9° 、 14.4° 及 15.4° ($\pm 0.2^\circ$)及 2θ 反射角度在 7.7° 、 11.2° 、 18.8° 、 21.7° 及 25.5° ($\pm 0.2^\circ$)中之四處之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶雙-羥萘甲酸替諾福韋埃拉酚胺具有 2θ 反射角度在 4.5° 、 8.9° 、 11.2° 、 14.4° 、 15.4° 、 18.8° 、 21.7° 及 25.5° ($\pm 0.2^\circ$)之XRPD圖案。

【0123】 在一些實施例中，結晶雙-羥萘甲酸替諾福韋埃拉酚胺具有 2θ 反射角度在 4.5° 、 8.9° 、 11.2° 、 14.4° 、 15.4° 、 18.8° 、 21.7° 及 25.5° ($\pm 0.2^\circ$)及 2θ 反射角度在 7.7° 、 14.7° 、 21.9° 、 25.9° 、 32.9° 、 33.8° 及 36.5° ($\pm 0.2^\circ$)中之一或多處之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶雙-羥萘甲酸替諾福韋埃拉酚胺具有 2θ 反射角度在 4.5° 、 8.9° 、 11.2° 、 14.4° 、 15.4° 、 18.8° 、 21.7° 及 25.5° ($\pm 0.2^\circ$)及 2θ 反射角度在 7.7° 、 18.8° 、 21.7° 、 21.9° 、 25.5° 、 25.9° 、 32.9° 、 33.8° 及 36.5° ($\pm 0.2^\circ$)中之一處之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶雙-羥萘甲酸替諾福韋埃拉酚胺具有 2θ 反射角度在 4.5° 、 8.9° 、 11.2° 、 14.4° 、 15.4° 、 18.8° 、 21.7° 及 25.5° ($\pm 0.2^\circ$)及 2θ 反射角度在 7.7° 、 14.7° 、 21.9° 、 25.9° 、 32.9° 、 33.8° 及 36.5° ($\pm 0.2^\circ$)中之兩處之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶雙-羥萘甲酸替諾福韋埃拉酚胺具有 2θ 反射角度在 4.5° 、 8.9° 、 11.2° 、 14.4° 、 15.4° 、 18.8° 、 21.7° 及 25.5° ($\pm 0.2^\circ$)及 2θ 反射角度在 7.7° 、 14.7° 、 21.9° 、 25.9° 、 32.9° 、 33.8° 及 36.5° ($\pm 0.2^\circ$)中之三處之XRPD圖案。在

一些實施例中，結晶雙-羥萘甲酸替諾福韋埃拉酚胺具有 2θ 反射角度在 4.5° 、 8.9° 、 11.2° 、 14.4° 、 15.4° 、 18.8° 、 21.7° 及 25.5° ($\pm 0.2^\circ$)及 2θ 反射角度在 7.7° 、 14.7° 、 21.9° 、 25.9° 、 32.9° 、 33.8° 及 36.5° ($\pm 0.2^\circ$)中之四處之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶雙-羥萘甲酸替諾福韋埃拉酚胺具有 2θ 反射角度在 4.5° 、 8.9° 、 11.2° 、 14.4° 、 15.4° 、 18.8° 、 21.7° 及 25.5° ($\pm 0.2^\circ$)及 2θ 反射角度在 7.7° 、 14.7° 、 21.9° 、 25.9° 、 32.9° 、 33.8° 及 36.5° ($\pm 0.2^\circ$)中之五處之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶雙-羥萘甲酸替諾福韋埃拉酚胺具有 2θ 反射角度在 4.5° 、 8.9° 、 11.2° 、 14.4° 、 15.4° 、 18.8° 、 21.7° 及 25.5° ($\pm 0.2^\circ$)及 2θ 反射角度在 7.7° 、 14.7° 、 21.9° 、 25.9° 、 32.9° 、 33.8° 及 36.5° ($\pm 0.2^\circ$)中之六處之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶雙-羥萘甲酸替諾福韋埃拉酚胺具有 2θ 反射角度在 4.5° 、 8.9° 、 11.2° 、 14.4° 、 15.4° 、 18.8° 、 21.7° 及 25.5° ($\pm 0.2^\circ$)及 2θ 反射角度在 7.7° 、 14.7° 、 21.9° 、 25.9° 、 32.9° 、 33.8° 及 36.5° ($\pm 0.2^\circ$)中之七處之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶雙-羥萘甲酸替諾福韋埃拉酚胺具有 2θ 反射角度在 4.5° 、 7.7° 、 8.9° 、 11.2° 、 13.4° 、 14.4° 、 14.7° 、 15.4° 、 15.7° 、 17.0° 、 18.3° 、 18.8° 、 21.7° 、 21.9° 、 25.5° 、 25.9° 、 32.9° 、 33.8° 及 36.5° ($\pm 0.2^\circ$)之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶雙-羥萘甲酸替諾福韋埃拉酚胺具有 2θ 反射角度在選自由 4.5° 、 7.7° 、 8.9° 、 11.2° 、 13.4° 、 14.4° 、 14.7° 、 15.4° 、 15.7° 、 17.0° 、 18.3° 、 18.8° 、 21.7° 、 21.9° 、 25.5° 、 25.9° 、 32.9° 、 33.8° 及 36.5° ($\pm 0.2^\circ$)組成之群中之任五處之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶雙-羥萘甲酸替諾福韋埃拉酚胺具有 2θ 反射角度在選自由 4.5° 、 7.7° 、 8.9° 、 11.2° 、 13.4° 、 14.4° 、 14.7° 、 15.4° 、 15.7° 、 17.0° 、 18.3° 、

18.8°、21.7°、21.9°、25.5°、25.9°、32.9°、33.8°及36.5° (+/- 0.2°)組成之群中之任七處之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶雙-羥萘甲酸替諾福韋埃拉酚胺具有2θ反射角度在選自由4.5°、7.7°、8.9°、11.2°、13.4°、14.4°、14.7°、15.4°、15.7°、17.0°、18.3°、18.8°、21.7°、21.9°、25.5°、25.9°、32.9°、33.8°及36.5° (+/- 0.2°)組成之群中之任十處之XRPD圖案。

醫藥組合物

【0124】出於投與目的，在某些實施例中，以原始化學物質形式投與本文所闡述之化合物或將其調配為醫藥組合物。本發明醫藥組合物包括治療有效量之本文所提供之替諾福韋埃拉酚胺之鹽及/或共晶體及醫藥上可接受之賦形劑。替諾福韋埃拉酚胺之鹽及/或共晶體以有效治療所關注特定疾病或病狀之量存在於組合物中。熟習此項技術者可(例如)如本文所闡述來測定替諾福韋埃拉酚胺之活性鹽及/或共晶體。熟習此項技術者可易於測定適當之治療有效濃度及劑量。在某些實施例中，替諾福韋埃拉酚胺之鹽及/或共晶體以約5 mg至約1,000 mg之量存在於醫藥組合物中。在某些實施例中，替諾福韋埃拉酚胺之鹽及/或共晶體以約5 mg至約100 mg之量存在於醫藥組合物中。在某些實施例中，替諾福韋埃拉酚胺之鹽及/或共晶體以約20 mg至約75 mg之量存在於醫藥組合物中。在某些實施例中，替諾福韋埃拉酚胺之鹽及/或共晶體以約25 mg至約50 mg之量存在於醫藥組合物中。在某些實施例中，替諾福韋埃拉酚胺之鹽及/或共晶體以約25 mg之量存在於醫藥組合物中。在某些實施例中，替諾福韋埃拉酚胺之鹽及/或共晶體以約50 mg之量存在於醫藥組合物中。在某些實施例中，替諾福韋埃拉酚胺之鹽及/或共晶體以約75 mg之量存在於醫藥組合物中。

在某些實施例中，替諾福韋埃拉酚胺之鹽及/或共晶體以約100 mg之量存在於醫藥組合物中。在某些實施例中，替諾福韋埃拉酚胺之鹽及/或共晶體以約25 mg、28 mg、30 mg、33 mg、35 mg、38 mg、40 mg、43 mg、45 mg、48 mg或約50 mg之量存在於醫藥組合物中。

【0125】 在一些實施例中，所投與之本發明醫藥組合物可為長效調配物。在一些實施例中，投與個體之本發明醫藥組合物可保持活性至少10天。在一些實施例中，投與個體之本發明醫藥組合物可保持活性至少15天。在一些實施例中，投與個體之本發明醫藥組合物可保持活性至少30天。在一些實施例中，投與個體之本發明醫藥組合物可保持活性至少60天。在一些實施例中，投與個體之本發明醫藥組合物可保持活性至少90天。在一些實施例中，投與個體之本發明醫藥組合物可保持活性長達6個月。

【0126】 可經由用於類似用途之投與藥劑之任何接受模式來以純形式或以適當醫藥組合物形式投與本發明化合物。可藉由組合本發明化合物與適當之醫藥上可接受之賦形劑來製備本發明醫藥組合物，且可將其調配成呈固體、半固體、液體或氣態形式之製劑(例如錠劑、膠囊、粉劑、粒劑、軟膏、溶液、栓劑、注射、吸入劑、凝膠、微球體及氣溶膠)。可藉由組合本發明化合物與適當之醫藥上可接受之賦形劑來製備本發明醫藥組合物，且可將其調配成呈固體、半固體、液體或氣態形式之製劑(例如固體分散液及固體溶液)。投與該等醫藥組合物之典型途徑包含(但不限於)口服、局部、經皮、吸入、非經腸(包含皮下、肌內、靜脈內、真皮內、鞘內及硬膜外)、舌下、經頰、直腸、陰道、鼻內及經肺。在一具體實施例中，醫藥組合物係皮下注射劑。在一具體實施例中，醫藥組合物係呈單

位劑型，其中該單位劑型係皮下注射劑。在一具體實施例中，醫藥組合物係錠劑。本發明醫藥組合物係經調配，以便使得含於組合物其中的活性成分投與患者時係具有生物可利用性。投與個體或患者之組合物採用一或多個劑量單位形式，其中(例如)錠劑可為單一劑量單位，且呈氣溶膠形式之本發明化合物之容器可容納複數個劑量單位。熟習此項技術者已知或瞭解製備該等劑型之實際方法；舉例而言，參見*Remington: The Science and Practice of Pharmacy*，第20版(Philadelphia College of Pharmacy and Science, 2000)。在任何情形下，待投與組合物係含有治療有效量之本發明化合物以用於根據本發明教示內容來治療所關注之疾病或病狀。

【0127】 在一些實施例中，可經由肌內注射來投與本發明醫藥組合物。特定而言，所提及之「活性」包含維持最小濃度(Cmin)高於用於HIV之有效濃度。

【0128】 可藉由醫藥技術中熟知之方法來製備本發明醫藥組合物。舉例而言，可藉由組合本發明化合物與無菌蒸餾水以形成溶液來製備意欲藉由注射投與之醫藥組合物。可添加表面活性劑或其他溶解賦形劑以促進形成均質溶液或懸浮液。表面活性劑係以非共價方式與本發明化合物相互作用以促進化合物在水性遞送系統中之溶解或均質懸浮之化合物。

【0129】 在其他實施例中，可藉由混合治療有效量之本發明化合物與至少一種醫藥上可接受之適宜賦形劑以形成固體預調配物組合物來製備意欲經口投與之固體醫藥組合物，該固體預調配物組合物則可易於再分成等效單位劑型(例如錠劑、丸劑及膠囊)。因此，在一些實施例中，提供一種醫藥組合物，其包含治療有效量之替諾福韋埃拉酚胺之鹽及/或共晶體之化合物及醫藥上可接受之賦形劑。

【0130】 以治療有效量來投與本發明化合物，該治療有效量端視包含以下之各種因素而有所變化：所用具體化合物之活性；化合物之代謝穩定性及作用時長；患者之年齡、體重、總體健康狀況、性別及飲食；投與模式及時間；排泄速率；藥物組合；特定病症或病狀之嚴重程度；及經受療法之個體。在一些實施例中，只要患者發生感染、潛在感染或為預防感染，則可單獨投與本發明化合物或與其他抗病毒劑組合投與，每天一次或每天兩次或每天三次或每天四次(例如持續數年、數月、數週或數天)。在一些實施例中，可每7天一次單獨或與其他抗病毒劑組合來投與本發明化合物。在一些實施例中，可每14天一次單獨或與其他抗病毒劑組合來投與本發明化合物。在一些實施例中，可每21天一次單獨或與其他抗病毒劑組合來投與本發明化合物。在一些實施例中，可每28天一次單獨或與其他抗病毒劑組合來投與本發明化合物。在一些實施例中，可每月一次單獨或與其他抗病毒劑組合來投與本發明化合物。

【0131】 亦提供包括如本文所闡述之替諾福韋埃拉酚胺之鹽及/或共晶體之組合物。在一特定實施例中，提供包括本文所闡述之替諾福韋埃拉酚胺之一種鹽及/或共晶體之組合物。在一特定實施例中，提供包括本文所闡述之替諾福韋埃拉酚胺之兩種鹽及/或共晶體之組合物。在一特定實施例中，提供包括本文所闡述之替諾福韋埃拉酚胺之三種鹽及/或共晶體之組合物。在一特定實施例中，提供包括本文所闡述之替諾福韋埃拉酚胺之四種鹽及/或共晶體之組合物。在其他實施例中，本文所闡述之組合物可包括實質上純之晶型，或可實質上不含其他晶型及/或雜質。

【0132】 在一些實施例中，該組合物包括替諾福韋埃拉酚胺之鹽及/或共晶體之晶型。在某些實施例中提供包括如本文所闡述之晶型之組合

物，其中組合物內之替諾福韋埃拉酚胺之鹽及/或共晶體實質上較純(亦即實質上純之本文所闡述之半雙羥萘酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I、半雙羥萘酸替諾福韋埃拉酚胺晶型II、癸二酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I、萘磺酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I、乳清酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I、乳清酸替諾福韋埃拉酚胺晶型II及替諾福韋埃拉酚胺晶型III)。在包括替諾福韋埃拉酚胺之鹽及/或共晶體之晶型之組合物的特定實施例中，存在於組合物中之至少約50%、至少約60%、至少約70%、至少約80%、至少約85%、至少約90%、至少約95%、至少約96%、至少約97%、至少約98%或至少約99%之替諾福韋埃拉酚胺之鹽及/或共晶體係本文所揭示之一種晶型。在某些實施例中，該組合物包含至少約50%、至少約60%、至少約70%、至少約80%、至少約85%、至少約90%、至少約95%、至少約96%、至少約97%、至少約98%或至少約99%之替諾福韋埃拉酚胺之鹽及/或共晶體之一種晶型。

【0133】 在某些實施例中提供包括如本文所闡述之晶型之組合物，其中組合物內之替諾福韋埃拉酚胺之鹽及/或共晶體係實質上純之如本文所闡述之香草酸替諾福韋埃拉酚胺及/或雙-羥萘甲酸替諾福韋埃拉酚胺。在包括替諾福韋埃拉酚胺之鹽及/或共晶體之晶型之組合物的特定實施例中，存在於組合物中之至少約50%、至少約60%、至少約70%、至少約80%、至少約85%、至少約90%、至少約95%、至少約96%、至少約97%、至少約98%或至少約99%之替諾福韋埃拉酚胺之鹽及/或共晶體係如本文所揭示之香草酸替諾福韋埃拉酚胺或雙-羥萘甲酸替諾福韋埃拉酚胺。在某些實施例中，該組合物包含至少約50%、至少約60%、至少約70%、至少約80%、至少約85%、至少約90%、至少約95%、至少約

96%、至少約97%、至少約98%或至少約99%之如本文所揭示之香草酸替諾福韋埃拉酚胺或雙-羥萘甲酸替諾福韋埃拉酚胺。

【0134】 在包括本文所揭示之晶型之組合物之其他實施例中，存在於組合物中之小於約50%、小於約40%、小於約30%、小於約20%、小於約10%、小於約5%、小於約4%、小於約3%、小於約2%或小於約1%之替諾福韋埃拉酚胺之鹽及/或共晶體係替諾福韋埃拉酚胺之鹽及/或共晶體的其他非晶型或晶體形式及/或雜質。

【0135】 在包括本文所揭示之晶型之組合物之其他實施例中，相對於所存在晶型之質量，雜質佔總質量之小於約5%、小於約4%、小於約3%、小於約2%或小於約1%。雜質可(例如)包含來自合成替諾福韋埃拉酚胺之鹽及/或共晶體之副產物、污染物、降解產物、其他晶型、非晶型形式、水及溶劑。在某些實施例中，雜質包含來自合成替諾福韋埃拉酚胺之鹽及/或共晶體之製程之副產物。在某些實施例中，雜質包含來自合成替諾福韋埃拉酚胺之鹽及/或共晶體之製程之污染物。在某些實施例中，雜質包含替諾福韋埃拉酚胺之鹽及/或共晶體之降解產物。在某些實施例中，雜質包含替諾福韋埃拉酚胺之鹽及/或共晶體之其他晶型。在某些實施例中，雜質包含替諾福韋埃拉酚胺之鹽及/或共晶體之其他晶型及/或替諾福韋埃拉酚胺之鹽及/或共晶體之非晶型形式。在某些實施例中，雜質包含水或溶劑。在包括本文所揭示之晶型之組合物之某些實施例中，雜質係選自由以下組成之群：來自合成替諾福韋埃拉酚胺之鹽及/或共晶體之副產物、污染物、降解產物、其他晶型、非晶型形式、水、溶劑及其組合。

組合療法

【0136】 在某些實施例中，提供治療或預防患有HIV感染或處於患有HIV感染之風險下之人類之HIV感染的方法，其包括向人類投與治療有效量之本文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽與治療有效量之一或多種(例如一種、兩種、三種、一或兩種或一至三種)其他治療劑之組合。在一實施例中，提供治療患有HIV感染或處於患有HIV感染之風險下之人類之HIV感染的方法，其包括向人類投與治療有效量之本文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽與治療有效量之一或多種(例如一種、兩種、三種、一或兩種或一至三種)其他治療劑之組合。

【0137】 在一實施例中，提供醫藥組合物，其包括本文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽與一或多種(例如一種、兩種、三種、一或兩種或一至三種)其他治療劑及醫藥上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑之組合。

【0138】 在某些實施例中，本發明提供治療HIV感染之方法，其包括向有需要之患者投與治療有效量之本文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽與治療有效量之一或多種適於治療HIV感染之其他治療劑的組合。

【0139】 在某些實施例中，將本文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽與一種、兩種、三種、四種或更多種其他治療劑進行組合。在某些實施例中，將本文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽與兩種其他治療劑進行組合。在其他實施例中，將本文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽與三種其他治療劑進行組合。在其他實施例中，將本文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽與四種其他治療劑進行組合。一種、兩種、三種、四種或更多種其他治療劑可為選自相同種類治療劑之不同治療劑，及/或其可選自不同種類之治療劑。

HIV組合療法之投與

【0140】 在某些實施例中，將本文所揭示之化合物與一或多種其他治療劑一起投與。共投與本文所揭示之化合物與一或多種其他治療劑通常係指同時或依序投與本文所揭示之化合物及一或多種其他治療劑，從而治療有效量之本文所揭示之化合物及一或多種其他治療劑皆存在於患者身體中。在依序投與時，該組合可以兩次或更多次投與來投與。

【0141】 共投與包含在投與一或多種其他治療劑之單位劑量之前或之後投與本文所揭示化合物之單位劑量。舉例而言，本文所揭示之化合物可在投與一或多種其他治療劑數秒、數分鐘或數小時內投與。在一些實施例中，首先投與本文所揭示之化合物之單位劑量，隨後在數秒或數分鐘內投與一或多種其他治療劑之單位劑量。或者，首先投與一或多種其他治療劑之單位劑量，隨後在數秒或數分鐘內投與本文所揭示之化合物之單位劑量。在其他實施例中，首先投與本文所揭示之化合物之單位劑量，隨後在數小時時段(例如1-12小時)之後投與一或多種其他治療劑之單位劑量。在其他實施例中，首先投與一或多種其他治療劑之單位劑量，隨後在數小時時段(例如1-12小時)之後投與本文所揭示之化合物之單位劑量。

【0142】 在某些實施例中，將本文所揭示之化合物與一或多種其他治療劑組合成用於同時投與患者之單位劑型(例如呈用於經口投與之固體劑型)。

【0143】 在某些實施例中，將式(I)化合物調配為錠劑，該錠劑可視情況含有一或多種可用於治療HIV之其他化合物。在某些實施例中，錠劑可含有用於治療HIV之另一活性成分，例如HIV蛋白酶抑制劑、逆轉錄酶之HIV非核苷或非核苷酸抑制劑、逆轉錄酶之HIV核苷或核苷酸抑制劑、

HIV整合酶抑制劑、HIV非催化位點(或別位)整合酶抑制劑、藥物動力學增強劑及其組合。

【0144】 在某些實施例中，該等錠劑適於每天一次之投藥。

HIV組合療法

【0145】 在上述實施例中，其他治療劑可為抗HIV劑、HIV蛋白酶抑制劑、逆轉錄酶之HIV非核苷或非核苷酸抑制劑、逆轉錄酶之HIV核苷或核苷酸抑制劑、HIV整合酶抑制劑、HIV非催化位點 (或別位)整合酶抑制劑、HIV進入抑制劑、HIV成熟抑制劑、免疫調節劑、免疫治療劑、抗體-藥物偶聯物、基因修飾劑、基因編輯劑(例如CRISPR/Cas9、鋅指核酸酶、引導核酸酶、合成核酸酶、TALEN)、細胞療法(例如嵌合抗原受體T細胞、CAR-T及經改造T細胞受體、TCR-T)、潛伏逆轉劑、靶向HIV衣殼之化合物、基於免疫之療法、磷酸肌醇3-激酶(PI3K)抑制劑、HIV抗體、雙特異性抗體及「抗體樣」治療蛋白、HIV p17基質蛋白抑制劑、IL-13拮抗劑、肽基-脯胺醯基順式-反式異構酶A調節劑、蛋白質二硫化物異構酶抑制劑、補體C5a受體拮抗劑、DNA甲基轉移酶抑制劑、HIV vif基因調節劑、Vif二聚合拮抗劑、HIV-1病毒感染因子抑制劑、TAT蛋白抑制劑、HIV-1 Nef調節劑、Hck酪胺酸激酶調節劑、混合譜系激酶-3 (MLK-3)抑制劑、HIV-1剪接抑制劑、Rev蛋白抑制劑、整聯蛋白拮抗劑、核蛋白抑制劑、剪接因子調節劑、含有COMM結構域之蛋白質1調節劑、HIV核糖核酸酶H抑制劑、逆轉環狀素調節劑、CDK-9抑制劑、樹突狀ICAM-3捕獲非整合素1抑制劑、HIV GAG蛋白抑制劑、HIV POL蛋白抑制劑、補體因子H調節劑、泛素連接酶抑制劑、去氧胞苷激酶抑制劑、細胞週期蛋白依賴性激酶抑制劑、前蛋白轉化酶PC9刺激劑、ATP依賴性RNA解旋

酶DDX3X抑制劑、逆轉錄酶起始複合物抑制劑、G6PD及NADH-氧化酶抑制劑、藥物動力學增強劑、HIV基因療法、HIV疫苗及其組合。

【0146】 在一些實施例中，其他治療劑係選自由以下組成之群：用於HIV之組合藥物、用於治療HIV之其他藥物、HIV蛋白酶抑制劑、HIV逆轉錄酶抑制劑、HIV整合酶抑制劑、HIV非催化位點(或別位)整合酶抑制劑、HIV進入(融合)抑制劑、HIV成熟抑制劑、潛伏逆轉劑、衣殼抑制劑、基於免疫之療法、PI3K抑制劑、HIV抗體及雙特異性抗體及「抗體樣」治療蛋白及其組合。

HIV組合藥物

【0147】 組合藥物之實例包含ATRIPLA® (依法韋侖(efavirenz)、富馬酸替諾福韋二吡呋酯(tenofovir disoproxil fumarate)及恩曲他濱(emtricitabine))；COMPLERA® (EVIPLERA®；利匹韋林(rilpivirine)、富馬酸替諾福韋二吡呋酯及恩曲他濱)；STRIBILD® (埃替格韋(elvitegravir)、科比司他(cobicistat)、富馬酸替諾福韋二吡呋酯及恩曲他濱)；TRUVADA® (富馬酸替諾福韋二吡呋酯及恩曲他濱；TDF+FTC)；DESCOVY® (替諾福韋埃拉酚胺及恩曲他濱)；ODEFSEY® (替諾福韋埃拉酚胺、恩曲他濱及利匹韋林)；GENVOYA® (替諾福韋埃拉酚胺、恩曲他濱、科比司他及埃替格韋)；達如那韋(darunavir)、半富馬酸替諾福韋埃拉酚胺、恩曲他濱及科比司他；依法韋侖、拉米夫定(lamivudine)及富馬酸替諾福韋二吡呋酯；拉米夫定及富馬酸替諾福韋二吡呋酯；替諾福韋及拉米夫定；替諾福韋埃拉酚胺及恩曲他濱；半富馬酸替諾福韋埃拉酚胺及恩曲他濱；半富馬酸替諾福韋埃拉酚胺、恩曲他濱及利匹韋林；半富馬酸替諾福韋埃拉酚胺、恩曲他濱、科比司他及埃替格韋；COMBIVIR®

(齊多夫定(zidovudine)及拉米夫定；AZT+3TC)；EPZICOM[®] (LIVEXA[®]；硫酸阿巴卡韋(abacavir sulfate)及拉米夫定；ABC+3TC)；KALETRA[®] (ALUVIA[®]；洛匹那韋(lopinavir)及利托那韋(ritonavir))；TRIUMEQ[®] (德羅格韋(dolutegravir)、阿巴卡韋(abacavir)及拉米夫定)；TRIZIVIR[®] (硫酸阿巴卡韋、齊多夫定及拉米夫定；ABC+AZT+3TC)；阿紮那韋(atazanavir)及科比司他；硫酸阿紮那韋(atazanavir sulfate)及科比司他；硫酸阿紮那韋及利托那韋；達如那韋及科比司他；德羅格韋(dolutegravir)及利匹韋林；德羅格韋及利匹韋林鹽酸鹽；德羅格韋、硫酸阿巴卡韋及拉米夫定；拉米夫定、奈韋拉平(nevirapine)及齊多夫定；雷特格韋(raltegravir)及拉米夫定；多拉維林(doravirine)、拉米夫定及富馬酸替諾福韋二吡呋酯；多拉維林、拉米夫定及替諾福韋二吡呋酯；德羅格韋+拉米夫定、拉米夫定+阿巴卡韋+齊多夫定、拉米夫定 +阿巴卡韋、拉米夫定 +富馬酸替諾福韋二吡呋酯、拉米夫定 +齊多夫定+奈韋拉平、洛匹那韋+利托那韋、洛匹那韋+利托那韋+阿巴卡韋+拉米夫定、洛匹那韋+利托那韋 +齊多夫定 +拉米夫定、替諾福韋+拉米夫定及富馬酸替諾福韋二吡呋酯+恩曲他濱 +利匹韋林鹽酸鹽、洛匹那韋、利托那韋、齊多夫定及拉米夫定；Vacc-4x及羅米地辛(romidepsin)；及APH-0812。

其他HIV藥物

【0148】 用於治療HIV之其他藥物之實例包含醋孟南(acemannan)、阿利泊韋(alisporivir)、BanLec、去鐵酮(deferiprone)、加米穆恩(Gamimune)、美騰法琳(metenkefalin)、那曲酮(naltrexone)、普羅斯叮(Prolastin)、REP 9、RPI-MN、VSSP、H1viral、SB-728-T、1,5-二咖啡醯奎寧酸、rHIV7-sh1-TAR-CCR5RZ、AAV-eCD4-Ig基因療法、MazF基

因療法、BlockAide、ABX-464、AG-1105、APH-0812、BIT-225、CYT-107、HGTV-43、HPH-116、HS-10234、IMO-3100、IND-02、MK-1376、MK-8507、MK-8591、NOV-205、PA-1050040 (PA-040)、PGN-007、SCY-635、SB-9200、SCB-719、TR-452、TEV-90110、TEV-90112、TEV-90111、TEV-90113、RN-18、伊姆格羅(Immuglo)及VIR-576。

HIV蛋白酶抑制劑

【0149】 HIV蛋白酶抑制劑之實例包含胺普那韋(amprenavir)、阿紮那韋、貝卡那韋(brecanavir)、達如那韋、呋山那韋(fosamprenavir)、呋山那韋鈣、茚地那韋(indinavir)、硫酸茚地那韋、洛匹那韋、奈芬那韋(nelfinavir)、甲磺酸奈芬那韋、利托那韋、沙奎那韋(saquinavir)、甲磺酸沙奎那韋、替拉那韋(tipranavir)、DG-17、TMB-657 (PPL-100)、T-169、BL-008及TMC-310911。

HIV逆轉錄酶抑制劑

【0150】 逆轉錄酶之HIV非核苷或非核苷酸抑制劑之實例包含達匹韋林(dapivirine)、地拉韋定(delavirdine)、甲磺酸地拉韋定、多拉維林、依法韋侖、依曲韋林(etravirine)、香菇多醣(lentinan)、奈韋拉平、利匹韋林、AIC-292、KM-023及VM-1500。

【0151】 逆轉錄酶之HIV核苷或核苷酸抑制劑之實例包含阿德福韋(adefovir)、阿德福韋二匹伏酯(adefovir dipivoxil)、阿烏迪恩(azvudine)、恩曲他濱、替諾福韋、替諾福韋埃拉酚胺、富馬酸替諾福韋埃拉酚胺、半富馬酸替諾福韋埃拉酚胺、替諾福韋二吡呋酯、富馬酸替諾福韋二吡呋酯、半富馬酸替諾福韋二吡呋酯、VIDEX[®]及VIDEX EC[®] (去

經肌苷(didanosine)，ddl)、阿巴卡韋、硫酸阿巴卡韋、阿洛夫定(alovudine)、阿立他濱(apricitabine)、森薩夫定(censavudine)、去經肌苷、艾夫他濱(elvucitabine)、非替那韋(festinavir)、磷夫定酯(fosaltudine tidoxil)、CMX-157、達匹韋林、多拉維林、依曲韋林、OCR-5753、乳清酸替諾福韋二吡呋酯、福齊夫定替酯(fozivudine tidoxil)、拉米夫定、疊氮磷(phosphazid)、司他夫定(stavudine)、紮昔他濱(zalcitabine)、齊多夫定、GS-9131、GS-9148及KP-1461。

HIV整合酶抑制劑

【0152】 HIV整合酶抑制劑之實例包含埃替格韋、薑黃素(curcumin)、薑黃素衍生物、菊苣酸、菊苣酸衍生物、3,5-二咖啡醯奎寧酸、3,5-二咖啡醯奎寧酸衍生物、金精三羧酸、金精三羧酸衍生物、咖啡酸苯乙基酯、咖啡酸苯乙基酯衍生物、酪胺酸磷酸化抑制劑(tyrphostin)、酪胺酸磷酸化抑制劑衍生物、槲皮素(quercetin)、槲皮素衍生物、雷特格韋、德羅格韋、JTK-351、比克替拉維(bictegravir)、AVX-15567、卡波替拉維(cabotegravir) (長效可注射)、二酮基喹啉-4-1衍生物、整合酶-LEDGF抑制劑、萊德根(ledgin)、M-522、M-532、NSC-310217、NSC-371056、NSC-48240、NSC-642710、NSC-699171、NSC-699172、NSC-699173、NSC-699174、二苯乙烯二磺酸、T-169及卡波替拉維。

【0153】 HIV非催化位點或別位整合酶抑制劑(NCINI)之實例包含CX-05045、CX-05168及CX-14442。

HIV進入抑制劑

【0154】 HIV進入(融合)抑制劑之實例包含西克維羅

(cenicriviroc)、CCR5抑制劑、gp41抑制劑、CD4附接抑制劑、gp120抑制劑及CXCR4抑制劑。

【0155】 CCR5抑制劑之實例包含阿普維羅(aplaviroc)、維立維羅(vicriviroc)、馬拉維羅(maraviroc)、西克維羅、PRO-140、阿達他維(adaptavir) (RAP-101)、尼非維羅(nifeviroc) (TD-0232)、抗GP120/CD4或CCR5雙特異性抗體、B-07、MB-66、多肽C25P、TD-0680及vMIP (Haimipu)。

【0156】 gp41抑制劑之實例包含艾博韋肽(albuvirtide)、恩夫韋肽(enfuvirtide)、BMS-986197、恩夫韋肽生物改良藥、恩夫韋肽生物類似物、HIV-1融合抑制劑(P26-Bapc)、ITV-1、ITV-2、ITV-3、ITV-4、PIE-12三聚體及西夫韋肽(sifuvirtide)。

【0157】 CD4附接抑制劑之實例包含艾巴利珠單抗(ibalizumab)及CADA類似物。

【0158】 gp120抑制劑之實例包含Radha-108 (來西特爾(receptol)) 3B3-PE38、BanLec、基於膨潤土之奈米醫藥、福斯特薩維-胺丁三醇(fostemsavir tromethamine)、IQP-0831及BMS-663068。

【0159】 CXCR4抑制劑之實例包含普樂沙福(plerixafor)、ALT-1188、N15肽及vMIP (Haimipu)。

HIV成熟抑制劑

【0160】 HIV成熟抑制劑之實例包含BMS-955176及GSK-2838232。

潛伏逆轉劑

【0161】 潛伏逆轉劑之實例包含組織蛋白去乙醯酶(HDAC)抑制

劑、蛋白酶體抑制劑(例如萬科(velcade))、蛋白質激酶C (PKC)活化劑、BET-溴結構域4 (BRD4)抑制劑、離子黴素、PMA、SAHA (辛二醯苯胺異脛脲酸(suberanilohydroxamic acid或suberoyl, anilide, and hydroxamic acid))、IL-15、JQ1、二硫龍(disulfiram)、兩性黴素B (amphotericin B)及泛素抑制劑(例如拉格唑拉(largazole)類似物及GSK-343)。

【0162】 HDAC抑制劑之實例包含羅米地辛、伏立司他(vorinostat)及帕比司他(panobinostat)。

【0163】 PKC 活化劑之實例包含吡啶內醯胺、普羅斯卓汀(prostratin)、巨大戟醇B (ingenol B)及DAG-內酯。

衣殼抑制劑

【0164】 衣殼抑制劑之實例包含衣殼聚合抑制劑或衣殼破壞化合物、HIV核衣殼p7 (NCp7)抑制劑(例如偶氮二甲醯胺)、HIV p24衣殼蛋白抑制劑、AVI-621、AVI-101、AVI-201、AVI-301及AVI-CAN1-15系列。

基於免疫之療法

【0165】 基於免疫之療法之實例包含類鐸受體調節劑，例如tlr1、tlr2、tlr3、tlr4、tlr5、tlr6、tlr7、tlr8、tlr9、tlr10、tlr11、tlr12及tlr13；程式化細胞死亡蛋白1 (Pd-1)調節劑；程式化死亡-配體1 (Pd-L1)調節劑；IL-15激動劑；DermaVir；介白素-7；硫酸羥氯喹片(羥基氯喹)；普留淨(proleukin) (阿地介白素(aldesleukin)，IL-2)；干擾素 α ；干擾素 α -2b；干擾素 α -n3；聚乙二醇化干擾素 α ；干擾素 γ ；羥基脲(hydroxyurea)；嗎替麥考酚酯(mycophenolate mofetil) (MPA)及其酯衍生物嗎替麥考酚酯(MMF)；利巴韋林(ribavirin)；雷他莫德

(rintatolimod)、聚合物聚乙烯亞胺(PEI)；蓋龐(gepon)；雷他莫德；IL-12；WF-10；VGV-1；MOR-22；BMS-936559；CYT-107、介白素-15/Fc融合蛋白、諾爾飛龍(normferon)、聚乙二醇化干擾素 α -2a、聚乙二醇化干擾素 α -2b、重組介白素-15、RPI-MN、GS-9620及IR-103。

磷酸肌醇3-激酶(PI3K)抑制劑

【0166】 PI3K抑制劑之實例包含艾代拉裡斯(idelalisib)、阿派西普(alpelisib)、布帕裡斯(buparlisib)、CAI乳清酸鹽、庫盤尼西(copanlisib)、杜維裡斯(duvelisib)、戈達托裡斯(gedatolisib)、奈拉替尼(neratinib)、帕奴利塞(panulisib)、哌立福辛(perifosine)、匹克昔布(pictilisib)、匹拉昔布(pilaralisib)、甲磺酸普喹替尼(puquitinib mesylate)、瑞格色替(rigosertib)、瑞格色替鈉、索尼昔布(sonolisib)、他賽昔布(taselisib)、AMG-319、AZD-8186、BAY-1082439、CLR-1401、CLR-457、CUDC-907、DS-7423、EN-3342、GSK-2126458、GSK-2269577、GSK-2636771、INCB-040093、LY-3023414、MLN-1117、PQR-309、RG-7666、RP-6530、RV-1729、SAR-245409、SAR-260301、SF-1126、TGR-1202、UCB-5857、VS-5584、XL-765及ZSTK-474。

α -4/ β -7拮抗劑

【0167】 整聯蛋白 α -4/ β -7拮抗劑之實例包含PTG-100、TRK-170、阿裡魯單抗(abrilumab)、艾羅珠單抗(etrolizumab)、甲基卡羅格拉斯(carotegrast methyl)及維多珠單抗(vedolizumab)。

HIV抗體、雙特異性抗體及「抗體樣」治療蛋白

【0168】 HIV抗體、雙特異性抗體及「抗體樣」治療蛋白之實例包

含DARTs[®]、DUOBODIES[®]、BITES[®]、XmAbs[®]、TandAbs[®]、Fab衍生物、bnAB（廣泛中和性HIV-1抗體）、BMS-936559、TMB-360及靶向HIV gp120或gp41者、靶向HIV之抗體募集分子、抗CD63單株抗體、抗GB病毒C抗體、抗GP120/CD4、CCR5雙特異性抗體、抗nef單一結構域抗體、抗Rev抗體、駱駝源抗CD18抗體、駱駝源抗ICAM-1抗體、DCVax-001、gp140靶向抗體、基於gp41之HIV治療抗體、人類重組mAb (PGT-121)、艾巴利珠單抗、伊姆格羅、MB-66

【0169】以此一方式靶向HIV者之實例包含巴維昔單抗(bavituximab)、UB-421、C2F5、C2G12、C4E10、C2F5+C2G12+C4E10、3-BNC-117、PGT145、PGT121、MDX010 (伊匹單抗(ipilimumab))、VRC01、A32、7B2、10E8、VRC-07-523、VRC-HIVMAB080-00-AB、MGD-014及VRC07。

藥物動力學增強劑

【0170】藥物動力學增強劑之實例包含科比司他及利托那韋。

其他治療劑

【0171】其他治療劑之實例包含揭示於以下文獻中之化合物：WO 2004/096286 (Gilead Sciences)、WO 2006/015261 (Gilead Sciences)、WO 2006/110157 (Gilead Sciences)、WO 2012/003497 (Gilead Sciences)、WO 2012/003498 (Gilead Sciences)、WO 2012/145728 (Gilead Sciences)、WO 2013/006738 (Gilead Sciences)、WO 2013/159064 (Gilead Sciences)、WO 2014/100323 (Gilead Sciences)、US 2013/0165489 (University of Pennsylvania)、US 2014/0221378 (Japan Tobacco)、US 2014/0221380 (Japan Tobacco)、WO

2009/062285 (Boehringer Ingelheim)、WO 2010/130034 (Boehringer Ingelheim)、WO 2013/006792 (Pharma Resources)、US 20140221356 (Gilead Sciences)、US 20100143301 (Gilead Sciences) 及 WO 2013/091096 (Boehringer Ingelheim)。

HIV疫苗

【0172】 HIV疫苗之實例包含肽疫苗、重組亞單元蛋白質疫苗、活載體疫苗、DNA疫苗、CD4源肽疫苗、疫苗組合、rgp120 (AIDSVAX)、ALVAC HIV (vCP1521)/AIDSVAX B/E (gp120) (RV144)、單體gp120 HIV-1亞型C疫苗、瑞穆內(Remune)、ITV-1、Contre Vir、Ad5-ENVA-48、DCVax-001 (CDX-2401)、Vacc-4x、Vacc-C5、VAC-3S、多分支DNA重組腺病毒-5 (rAd5)、Pennvax-G、Pennvax-GP、HIV-TriMix-mRNA疫苗、HIV-LAMP-vax、Ad35、Ad35-GRIN、NAcGM3/VSSP ISA-51、poly-ICLC佐劑化疫苗、TatImmune、GTU-multiHIV (FIT-06)、gp140[δ]V2.TV1+MF-59、rVSVIN HIV-1 gag疫苗、SeV-Gag疫苗、AT-20、DNK-4、ad35-Grin/ENV、TBC-M4、HIVAX、HIVAX-2、NYVAC-HIV-PT1、NYVAC-HIV-PT4、DNA-HIV-PT123、rAAV1-PG9DP、GOVX-B11、GOVX-B21、TVI-HIV-1、Ad-4 (Ad4-env Clade C+Ad4-mGag)、EN41-UGR7C、EN41-FPA2、PreVaxTat、AE-H、MYM-V101、CombiHIVvac、ADVAX、MYM-V201、MVA-CMDR、DNA-Ad5 gag/pol/nef/nev (HVTN505)、MVATG-17401、ETV-01、CDX-1401、rcAD26.MOS1.HIV-Env、Ad26.Mod.HIV疫苗、AGS-004、AVX-101、AVX-201、PEP-6409、SAV-001、ThV-01、TL-01、TUTI-16、VGX-3300、IHV-001及病毒樣顆粒疫苗(例如假病毒體疫

苗)、CombiVICHvac、LFn-p24 B/C融合疫苗、基於GTU之DNA疫苗、HIV gag/pol/nef/env DNA疫苗、抗TAT HIV疫苗、偶聯物多肽疫苗、樹突狀細胞疫苗、基於gag之DNA疫苗、GI-2010、gp41 HIV-1疫苗、HIV疫苗(PIKA佐劑)、I i-key/MHC種類II表位混合肽疫苗、ITV-2、ITV-3、ITV-4、LIPO-5、多分支Env疫苗、MVA疫苗、Pennvax-GP、pp71缺陷型HCMV載體HIV gag疫苗、重組肽疫苗(HIV感染)、NCI、rgp160 HIV疫苗、RNActive HIV疫苗、SCB-703、Tat Oyi疫苗、TBC-M4、治療性HIV疫苗、UBI HIV gp120、Vacc-4x +羅米地辛、變體gp120多肽疫苗、rAd5 gag-pol env A/B/C疫苗。

HIV組合療法

【0173】 在一特定實施例中，將本文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽與一種、兩種、三種、四種或更多種選自以下之其他治療劑進行組合；**ATRIPLA®** (依法韋侖、富馬酸替諾福韋二吡呋酯及恩曲他濱)；**COMPLERA®** (**EVIPLERA®**；利匹韋林、富馬酸替諾福韋二吡呋酯及恩曲他濱)；**STRIBILD®** (埃替格韋、科比司他、富馬酸替諾福韋二吡呋酯及恩曲他濱)；**TRUVADA®** (富馬酸替諾福韋二吡呋酯及恩曲他濱；**TDF+FTC**)；**DESCOVY®** (替諾福韋埃拉酚胺及恩曲他濱)；**ODEFSEY®** (替諾福韋埃拉酚胺、恩曲他濱及利匹韋林)；**GENVOYA®** (替諾福韋埃拉酚胺、恩曲他濱、科比司他及埃替格韋)；阿德福韋；阿德福韋二匹伏酯；科比司他；恩曲他濱；替諾福韋；替諾福韋二吡呋酯；富馬酸替諾福韋二吡呋酯；替諾福韋埃拉酚胺；半富馬酸替諾福韋埃拉酚胺；**TRIUMEQ®** (德羅格韋、阿巴卡韋及拉米夫定)；德羅格韋、硫酸阿巴卡韋及拉米夫定；雷特格韋；雷特格韋及拉米夫定；馬拉維羅；恩夫韋肽；**ALUVIA®**

(KALETRA[®]；洛匹那韋及利托那韋)；COMBIVIR[®] (齊多夫定及拉米夫定；AZT+3TC)；EPZICOM[®] (LIVEXA[®]；硫酸阿巴卡韋及拉米夫定；ABC+3TC)；TRIZIVIR[®] (硫酸阿巴卡韋、齊多夫定及拉米夫定；ABC+AZT+3TC)；利匹韋林；利匹韋林鹽酸鹽；硫酸阿紮那韋及科比司他；阿紮那韋及科比司他；達如那韋及科比司他；阿紮那韋；硫酸阿紮那韋；德羅格韋；埃替格韋；利托那韋；硫酸阿紮那韋及利托那韋；達如那韋；拉米夫定；普羅斯叮；呋山那韋；呋山那韋鈣-依法韋侖；依曲韋林；奈芬那韋；甲磺酸奈芬那韋；干擾素；去羥肌苷；司他夫定；茚地那韋；硫酸茚地那韋；替諾福韋及拉米夫定；齊多夫定；奈韋拉平；沙奎那韋；甲磺酸沙奎那韋；阿地介白素；紮昔他濱；替拉那韋；胺普那韋；地拉韋定；甲磺酸地拉韋定；Radha-108 (來西特爾)；拉米夫定及富馬酸替諾福韋二吡呋酯；依法韋侖、拉米夫定及富馬酸替諾福韋二吡呋酯；疊氮磷；拉米夫定、奈韋拉平及齊多夫定；阿巴卡韋；及硫酸阿巴卡韋。

【0174】 熟習此項技術者將瞭解，上文所列示之其他治療劑可包含於上文所列示之一個以上種類中。特定種類並不意欲限制彼等種類中所列示之彼等化合物之功能性。

【0175】 在一具體實施例中，將本文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽與逆轉錄酶之HIV核苷或核苷酸抑制劑及逆轉錄酶之HIV非核苷抑制劑進行組合。在另一具體實施例中，將本文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽與逆轉錄酶之HIV核苷或核苷酸抑制劑及HIV蛋白酶抑制化合物進行組合。在其他實施例中，將本文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽與逆轉錄酶之HIV核苷或核苷酸抑制劑、逆轉錄酶之HIV非核苷抑制劑及藥物動力學增強劑進行組合。在某些實施例中，將本文所揭示之化

合物或其醫藥上可接受之鹽與至少一種逆轉錄酶之HIV核苷抑制劑、整合酶抑制劑及藥物動力學增強劑進行組合。在另一實施例中，將本文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽與兩種逆轉錄酶之HIV核苷或核苷酸抑制劑進行組合。

【0176】 在一特定實施例中，將本文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽與硫酸阿巴卡韋、替諾福韋、替諾福韋二吡呋酯、富馬酸替諾福韋二吡呋酯、半富馬酸替諾福韋二吡呋酯、替諾福韋埃拉酚胺或半富馬酸替諾福韋埃拉酚胺進行組合。

【0177】 在一特定實施例中，將本文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽與替諾福韋、替諾福韋二吡呋酯、富馬酸替諾福韋二吡呋酯、替諾福韋埃拉酚胺或半富馬酸替諾福韋埃拉酚胺進行組合。

【0178】 在一特定實施例中，將本文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽與第一其他治療劑(其選自由硫酸阿巴卡韋、替諾福韋、替諾福韋二吡呋酯、富馬酸替諾福韋二吡呋酯、替諾福韋埃拉酚胺及半富馬酸替諾福韋埃拉酚胺組成之群)及第二其他治療劑(其選自由恩曲他濱及拉米夫定組成之群)進行組合。

【0179】 在一特定實施例中，將本文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽與第一其他治療劑(其選自由替諾福韋、替諾福韋二吡呋酯、富馬酸替諾福韋二吡呋酯、替諾福韋埃拉酚胺及半富馬酸替諾福韋埃拉酚胺組成之群)及第二其他治療劑進行組合，其中第二其他治療劑係恩曲他濱。

【0180】 如本文所揭示之化合物(例如替諾福韋埃拉酚胺之鹽及/或共晶體)可以本文所闡述化合物之任何劑量量(例如1 mg至500 mg替諾福

韋埃拉酚胺之鹽及/或共晶體)與一或多種其他治療劑進行組合。

【0181】 在某些實施例中，將本文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽與5-30 mg富馬酸替諾福韋埃拉酚胺、半富馬酸替諾福韋埃拉酚胺或替諾福韋埃拉酚胺及200 mg恩曲他濱進行組合。在某些實施例中，將本文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽與5-10、5-15、5-20、5-25、25-30、20-30、15-30或10-30 mg富馬酸替諾福韋埃拉酚胺、半富馬酸替諾福韋埃拉酚胺或替諾福韋埃拉酚胺及200 mg恩曲他濱進行組合。在某些實施例中，將本文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽與10 mg富馬酸替諾福韋埃拉酚胺、半富馬酸替諾福韋埃拉酚胺或替諾福韋埃拉酚胺及200 mg恩曲他濱進行組合。在某些實施例中，將本文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽與25 mg富馬酸替諾福韋埃拉酚胺、半富馬酸替諾福韋埃拉酚胺或替諾福韋埃拉酚胺及200 mg恩曲他濱進行組合。如本文所揭示之化合物(例如式(I)化合物)可以化合物之任何劑量量(例如1 mg至500 mg化合物)與本文所提供之藥劑進行組合，如同每一組合之劑量具體地且個別地列示一般。

【0182】 在某些實施例中，將本文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽與200-400 mg富馬酸替諾福韋二吡呋酯、半富馬酸替諾福韋二吡呋酯或替諾福韋二吡呋酯及200 mg恩曲他濱進行組合。在某些實施例中，將本文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽與200-250、200-300、200-350、250-350、250-400、350-400、300-400或250-400 mg富馬酸替諾福韋二吡呋酯、半富馬酸替諾福韋二吡呋酯或替諾福韋二吡呋酯及200 mg恩曲他濱進行組合。在某些實施例中，將本文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽與300 mg富馬酸替諾福韋二吡呋酯、半富馬酸替

諾福韋二吡呋酯或替諾福韋二吡呋酯及200 mg恩曲他濱進行組合。如本文所揭示之化合物(例如式(I)化合物)可以化合物之任何劑量量(例如1 mg至500 mg化合物)與本文所提供之藥劑進行組合，如同每一組合之劑量具體地且個別地列示一般。

【0183】 在一實施例中，提供套組，其包括本文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽與一或多種(例如一種、兩種、三種、一或兩種或一至三種)其他治療劑之組合。

節育(避孕)組合療法

【0184】 用於節育(避孕)之治療劑包含乙酸環丙孕酮(cyproterone acetate)、去氧孕烯(desogestrel)、地諾孕素(dienogest)、屈螺酮(drospirenone)、雌二醇戊酸酯、乙炔雌二醇(ethinyl Estradiol)、炔諾醇(ethynodiol)、依託孕烯(etonogestrel)、L-5-甲基四氫葉酸鹽(levomefolate)、左炔諾孕酮(levonorgestrel)、利奈孕醇(lynestrenol)、乙酸甲羥孕酮(medroxyprogesterone acetate)、美雌醇(mestranol)、米非司酮(mifepristone)、米索前列醇(misoprostol)、乙酸諾美孕酮(nomegestrol acetate)、甲基孕酮(norelgestromin)、炔諾酮(norethindrone)、異炔諾酮(noretynodrel)、諾孕酯(norgestimate)、奧美昔芬(ormeloxifene)、乙酸西格索尼(segestersone acetate)、乙酸烏利司他(ulipristal acetate)及任何其組合。

【0185】 在一實施例中，提供套組，其包括本文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽與一或多種(例如一種、兩種、三種、一或兩種或一至三種)其他治療劑之組合。

基因療法及細胞療法

【0186】 基因療法及細胞療法包含：基因修飾以使基因沉默；直接殺死感染細胞之基因方式；設計輸注免疫細胞以代替大部分患者自有免疫系統以增強對感染細胞之免疫反應，或活化患者自有免疫系統以殺死感染細胞，或尋找並殺死感染細胞；修飾細胞活性以進一步改變針對感染之內源性免疫反應性之基因方式。

【0187】 樹突狀細胞療法之實例包含AGS-004。

基因編輯劑

【0188】 基因體編輯系統係選自由以下組成之群：CRISPR/Cas9系統、鋅指核酸酶系統、TALEN系統、引導內核酸酶系統及大範圍核酸酶系統。

【0189】 靶向HIV之CRISPR/Cas9系統之實例包含EBT101。

CAR-T細胞療法

【0190】 改造免疫效應細胞之群體以表現嵌合抗原受體(CAR)，其中CAR包括HIV抗原結合結構域。HIV抗原包含HIV套膜蛋白或其部分、gp120或其部分、gp120上之CD4結合位點、gp120上之CD4誘導性結合位點、gp120上之N聚醣、gp120之V2、gp41上之膜鄰近區域。免疫效應細胞係T細胞或NK細胞。在一些實施例中，T細胞係CD4⁺ T細胞、CD8⁺ T細胞或其組合。

【0191】 HIV CAR-T之實例包含VC-CAR-T。

TCR-T細胞療法

【0192】 改造TCR-T細胞以靶向存在於病毒感染細胞表面上之HIV源肽。

HBV組合

【0193】 在某些實施例中，提供治療或預防患有感染或處於患有感染之風險下之人類之HBV感染的方法，其包括向人類投與治療有效量之本文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽與治療有效量之一或多種(例如一種、兩種、三種、四種、一或兩種、一至三種或一至四種)其他治療劑之組合。在一實施例中，提供治療患有感染或處於患有感染之風險下之人類之HBV感染的方法，其包括向人類投與治療有效量之本文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽與治療有效量之一或多種(例如一種、兩種、三種、四種、一或兩種、一至三種或一至四種)其他治療劑之組合。

【0194】 在某些實施例中，本發明提供治療HBV感染之方法，其包括向有需要之患者投與治療有效量之本文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽與治療有效量之一或多種(例如一種、兩種、三種、四種、一或兩種、一至三種或一至四種)適於治療HBV感染之其他治療劑的組合。

【0195】 在某些實施例中，將本文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽與一種、兩種、三種、四種或更多種其他治療劑進行組合。在某些實施例中，將本文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽與兩種其他治療劑進行組合。在其他實施例中，將本文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽與三種其他治療劑進行組合。在其他實施例中，將本文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽與四種其他治療劑進行組合。一種、兩種、三種、四種或更多種其他治療劑可為選自相同種類治療劑之不同治療劑，及/或其可選自不同種類之治療劑。

HBV組合療法之投與

【0196】 在某些實施例中，在組合本文所揭示之化合物與如上文所闡述之一或多種其他治療劑時，以同時或依序方案來投與組合物之組分。

在依序投與時，該組合可以兩次或更多次投與來投與。

【0197】 共投與本文所揭示之化合物與一或多種其他治療劑通常係指同時或依序投與本文所揭示之化合物及一或多種其他治療劑，從而治療有效量之每一藥劑存在於患者身體中。

【0198】 共投與包含在投與一或多種其他治療劑之單位劑量之前或之後投與本文所揭示化合物之單位劑量。本文所揭示之化合物可在投與一或多種其他治療劑數秒、數分鐘或數小時內投與。舉例而言，在一些實施例中，首先投與本文所揭示之化合物之單位劑量，隨後在數秒或數分鐘內投與一或多種其他治療劑之單位劑量。或者，在其他實施例中，首先投與一或多種其他治療劑之單位劑量，隨後在數秒或數分鐘內投與本文所揭示之化合物之單位劑量。在一些實施例中，首先投與本文所揭示之化合物之單位劑量，隨後在數小時時段(例如1-12小時)之後投與一或多種其他治療劑之單位劑量。在其他實施例中，首先投與一或多種其他治療劑之單位劑量，隨後在數小時時段(例如1-12小時)之後投與本文所揭示之化合物之單位劑量。

【0199】 在某些實施例中，將本文所揭示之化合物與一或多種其他治療劑組合成用於同時投與患者之單位劑型(例如呈用於經口投與之固體劑型)。

【0200】 在某些實施例中，將本文所闡述之化合物調配為錠劑，該錠劑可視情況含有一或多種可用於治療HBV之其他化合物。在某些實施例中，錠劑可含有用於治療HBV之另一活性成分。

【0201】 在某些實施例中，該等錠劑適於每天一次之投藥。

HBV組合療法

【0202】 在上述實施例中，其他治療劑可為抗HBV劑。舉例而言，其他治療劑可選自由以下組成之群：HBV組合藥物、用於治療HBV之其他藥物、3-二氧酶(IDO)抑制劑、靶向病毒mRNA之反義寡核苷酸、載脂蛋白A1調節劑、精胺酸酶抑制劑、B-及T-淋巴球衰減蛋白抑制劑、布魯頓氏(Bruton's)酪胺酸激酶(BTK)抑制劑、CCR2趨化介素拮抗劑、CD137抑制劑、CD160抑制劑、CD305抑制劑、CD4激動劑及調節劑、靶向HBcAg之化合物、靶向B型肝炎核心抗原(HBcAg)之化合物、共價閉合環狀DNA (cccDNA)抑制劑、親環素抑制劑、細胞介素、細胞毒性T-淋巴球相關蛋白4 (ipi4)抑制劑、DNA聚合酶抑制劑、內核酸酶調節劑、後生修飾劑、類法呢醇X受體激動劑、基因修飾劑或編輯劑、HBsAg抑制劑、HBsAg分泌或組裝抑制劑、HBV抗體、HBV DNA聚合酶抑制劑、HBV複製抑制劑、HBV RNase抑制劑、HBV疫苗、HBV病毒進入抑制劑、HBx抑制劑、B型肝炎大套膜蛋白調節劑、B型肝炎大套膜蛋白刺激劑、B型肝炎結構蛋白調節劑、B型肝炎表面抗原(HBsAg)抑制劑、B型肝炎表面抗原(HBsAg)分泌或組裝抑制劑、B型肝炎病毒E抗原抑制劑、B型肝炎病毒複製抑制劑、肝炎病毒結構蛋白抑制劑、HIV-1逆轉錄酶抑制劑、透明質酸酶抑制劑、IAP抑制劑、IL-2激動劑、IL-7激動劑、免疫球蛋白激動劑、免疫球蛋白G調節劑、免疫調節劑、吲哚胺-2、核糖核苷酸還原酶抑制劑、干擾素激動劑、干擾素 α 1配體、干擾素 α 2配體、干擾素 α 5配體調節劑、干擾素 α 配體、干擾素 α 配體調節劑、干擾素 α 受體配體、干擾素 β 配體、干擾素配體、干擾素受體調節劑、介白素-2配體、ipi4抑制劑、離胺酸去甲基酶抑制劑、組織蛋白去甲基酶抑制劑、KDM5抑制劑、KDM1抑制劑、殺手細胞凝集素樣受體亞科G成員1抑制劑、淋巴球-活化

基因3抑制劑、淋巴毒素 β 受體活化劑、微RNA (miRNA)基因療法藥劑、Ax1調節劑、B7-H3調節劑、B7-H4調節劑、CD160調節劑、CD161調節劑、CD27調節劑、CD47調節劑、CD70調節劑、GITR調節劑、HEVEM調節劑、ICOS調節劑、Mer調節劑、NKG2A調節劑、NKG2D調節劑、OX40調節劑、SIRP α 調節劑、TIGIT調節劑、Tim-4調節劑、Tyro調節劑、Na⁺-牛磺膽酸共轉運多肽(NTCP)抑制劑、天然殺手細胞受體2B4抑制劑、NOD2基因刺激劑、核蛋白抑制劑、核蛋白調節劑、PD-1抑制劑、PD-L1抑制劑、PEG-干擾素 λ 、肽基脯胺醯基異構酶抑制劑、磷酸肌醇-3激酶(P13K)抑制劑、重組清除劑受體A (SRA)蛋白、重組胸腺素 α -1、視黃酸可誘導基因1刺激劑、逆轉錄酶抑制劑、核糖核酸酶抑制劑、RNA DNA 聚合酶抑制劑、短干擾RNA (siRNA)、短合成髮夾RNA (sshRNA)、SLC10A1基因抑制劑、SMAC模擬物、Src酪胺酸激酶抑制劑、干擾素基因刺激蛋白(STING)激動劑、NOD1刺激劑、T細胞表面醣蛋白CD28抑制劑、T細胞表面醣蛋白CD8調節劑、胸腺素激動劑、胸腺素 α 1配體、Tim-3抑制劑、TLR-3激動劑、TLR-7激動劑、TLR-9激動劑、TLR9基因刺激劑、類鐸受體(TLR)調節劑、病毒核糖核苷酸還原酶抑制劑、鋅指核酸酶或合成核酸酶(TALEN)及其組合。

【0203】 在某些實施例中，將本文所闡述之化合物調配為錠劑，該錠劑可視情況含有一或多種可用於治療HBV之其他化合物。在某些實施例中，錠劑可含有用於治療HBV之另一活性成分，例如3-二氧酶(IDO)抑制劑、載脂蛋白A1調節劑、精胺酸酶抑制劑、B-及T-淋巴球衰減蛋白抑制劑、布魯頓氏酪胺酸激酶(BTK)抑制劑、CCR2趨化介素拮抗劑、CD137抑制劑、CD160抑制劑、CD305抑制劑、CD4激動劑及調節劑、靶

向HBcAg之化合物、靶向B型肝炎核心抗原(HBcAg)之化合物、核心蛋白別位調節劑、共價閉合環狀DNA (cccDNA)抑制劑、親環素抑制劑、細胞毒性T-淋巴球相關蛋白4 (ipi4)抑制劑、DNA聚合酶抑制劑、內核酸酶調節劑、後生修飾劑、類法呢醇X受體激動劑、HBsAg抑制劑、HBsAg分泌或組裝抑制劑、HBV DNA聚合酶抑制劑、HBV複製抑制劑、HBV RNase抑制劑、HBV病毒進入抑制劑、HBx抑制劑、B型肝炎大套膜蛋白調節劑、B型肝炎大套膜蛋白刺激劑、B型肝炎結構蛋白調節劑、B型肝炎表面抗原(HBsAg)抑制劑、B型肝炎表面抗原(HBsAg)分泌或組裝抑制劑、B型肝炎病毒E抗原抑制劑、B型肝炎病毒複製抑制劑、肝炎病毒結構蛋白抑制劑、HIV-1逆轉錄酶抑制劑、透明質酸酶抑制劑、IAP抑制劑、IL-2激動劑、IL-7激動劑、免疫調節劑、吲哚胺-2抑制劑、核糖核苷酸還原酶抑制劑、介白素-2配體、ipi4抑制劑、離胺酸去甲基酶抑制劑、組織蛋白去甲基酶抑制劑、KDM1抑制劑、KDM5抑制劑、殺手細胞凝集素樣受體亞科G成員1抑制劑、淋巴球環化基因3抑制劑、淋巴毒素β受體活化劑、Ax1調節劑、B7-H3調節劑、B7-H4調節劑、CD160調節劑、CD161調節劑、CD27調節劑、CD47調節劑、CD70調節劑、GITR調節劑、HEVEM調節劑、ICOS調節劑、Mer調節劑、NKG2A調節劑、NKG2D調節劑、OX40調節劑、SIRPα調節劑、TIGIT調節劑、Tim-4調節劑、Tyro調節劑、Na⁺-牛磺膽酸共轉運多肽(NTCP)抑制劑、天然殺手細胞受體2B4抑制劑、NOD2基因刺激劑、核蛋白抑制劑、核蛋白調節劑、PD-1抑制劑、PD-L1抑制劑、肽基脯胺醯基異構酶抑制劑、磷酸肌醇-3激酶(PI3K)抑制劑、視黃酸可誘導基因1刺激劑、逆轉錄酶抑制劑、核糖核酸酶抑制劑、RNA DNA聚合酶抑制劑、SLC10A1基因抑制劑、SMAC模擬

物、Src酪胺酸激酶抑制劑、干擾素基因刺激蛋白(STING)激動劑、NOD1刺激劑、T細胞表面醣蛋白CD28抑制劑、T細胞表面醣蛋白CD8調節劑、胸腺素激動劑、胸腺素 α 1配體、Tim-3抑制劑、TLR-3激動劑、TLR-7激動劑、TLR-9激動劑、TLR9基因刺激劑、類鐸受體(TLR)調節劑、病毒核糖核苷酸還原酶抑制劑及其組合。

【0204】 在某些實施例中，將本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽與一種、兩種、三種、四種或更多種選自以下之其他治療劑進行組合：HBV組合藥物、HBV疫苗、HBV DNA聚合酶抑制劑、免疫調節劑類鐸受體(TLR)調節劑、干擾素 α 受體配體、透明質酸酶抑制劑、B型肝炎表面抗原(HBsAg)抑制劑、細胞毒性T-淋巴球相關蛋白4 (ip14)抑制劑、親環素抑制劑、HBV病毒進入抑制劑、靶向病毒mRNA之反義寡核苷酸、短干擾RNA (siRNA)及ddRNAi內核酸酶調節劑、核糖核苷酸還原酶抑制劑、HBV E抗原抑制劑、共價閉合環狀DNA (cccDNA)抑制劑、類法呢醇X受體激動劑、HBV抗體、CCR2趨化介素拮抗劑、胸腺素激動劑、細胞介素、核蛋白調節劑、視黃酸可誘導基因1刺激劑、NOD2刺激劑、磷酸肌醇3-激酶(P13K)抑制劑、吲哚胺-2、3-二氧酶(IDO)路徑抑制劑、PD-1抑制劑、PD-L1抑制劑、重組胸腺素 α -1、布魯頓氏酪胺酸激酶(BTK)抑制劑、KDM抑制劑、HBV複製抑制劑、精胺酸酶抑制劑及其他HBV藥物。

HBV組合藥物

【0205】 用於治療HBV之組合藥物之實例包含TRUVADA® (富馬酸替諾福韋二吡呋酯及恩曲他濱)；ABX-203、拉米夫定及PEG-IFN- α ；ABX-203阿德福韋及PEG-IFN α ；及INO-1800 (INO-9112及RG7944)。

其他HBV藥物

【0206】 用於治療HBV之其他藥物之實例包含 α -羥基托酚酮(alpha-hydroxytropolone)、阿朵維爾(amdoxovir)、 β -羥基胞嘧啶核苷、CCC-0975、艾夫他濱、依折麥布(ezetimibe)、環孢素A、龍膽苦甙(gentiopicroin、gentiopicroside)、JNJ-56136379、硝唑尼特(nitazoxanide)、比林帕特(birinapant)、NOV-205 (莫裡沙恩(molixan)、BAM-205)、寡核苷酸、(mivotilate)、費羅恩(feron)、GST-HG-131、左旋咪唑(levamisole)、Ka Shu Ning、阿羅菲龍(alloferon)、WS-007、Y-101 (Ti Fen Tai)、rSIFN-co、PEG-IIFNm、KW-3、BP-Inter-014、齊墩果酸、HepB-nRNA、cTP-5 (rTP-5)、HSK-II-2、HEISCO-106-1、HEISCO-106、Hepbarna、IBPB-006IA、Hepuyinfen、DasKloster 0014-01、ISA-204、Jiangantai (Ganxikang)、MIV-210、OB-AI-004、PF-06、胡黃連苦甙(picroside)、DasKloster-0039、海普蘭台(hepulantai)、IMB-2613、TCM-800B、經還原麩胱甘肽、RO-6864018、RG-7834、UB-551及ZH-2N及揭示於US20150210682、(Roche)、US 2016/0122344 (Roche)、WO2015173164、WO2016023877、US2015252057A (Roche)、WO16128335A1 (Roche)、WO16120186A1 (Roche)、US2016237090A (Roche)、WO16107833A1 (Roche)、WO16107832A1 (Roche)、US2016176899A (Roche)、WO16102438A1 (Roche)、WO16012470A1 (Roche)、US2016220586A (Roche)及US2015031687A (Roche)中之化合物。

HBV疫苗

【0207】 HBV疫苗包含預防性疫苗及治療性疫苗。HBV預防性疫苗之實例包含Vaxelis、Hexaxim、Heplisav、Mosquirix、DTwP-HBV疫

苗、Bio-Hep-B、D/T/P/HBV/M (LBVP-0101；LBVW-0101)、DTwP-Hepb-Hib-IPV疫苗、Heberpenta L、DTwP-HepB-Hib、V-419、CVI-HBV-001、Tetrabhay、B型肝炎預防性疫苗(Advax Super D)、Hepatrol-07、GSK-223192A、**ENERIX B[®]**、重組B型肝炎疫苗(肌內，Kangtai Biological Products)、重組B型肝炎疫苗(多形漢遜酵母酵母(Hansenal polymorpha yeast)，肌內、Hualan Biological Engineering)、重組B型肝炎表面抗原疫苗、Bimmugen、Euforavac、Eutravac、anrix-DTaP-IPV-Hep B、HBAI-20、Infanrix-DTaP-IPV-Hep B-Hib、Pentabio Vaksin DTP-HB-Hib、Comvac 4、Twinrix、Euvax-B、Tritanrix HB、Infanrix Hep B、Comvac、DTP-Hib-HBV疫苗、DTP-HBV疫苗、Yi Tai、Heberbiovac HB、Trivac HB、GerVax、DTwP-Hep B-Hib疫苗、Bilive、Hepavax-Gene、SUPERVAX、Comvac5、Shanvac-B、Hebsulin、Recombivax HB、Revac B mcf、Revac B+、Fendrix、DTwP-HepB-Hib、DNA-001、Shan6、rhHBsAG疫苗及DTaP-rHB-Hib疫苗。

【0208】 HBV治療性疫苗之實例包含HBsAG-HBIG複合物、ARB-1598、Bio-Hep-B、NASVAC、abi-HB（靜脈內）、ABX-203、Tetrabhay、GX-110E、GS-4774、肽疫苗(εPA-44)、Hepatrol-07、NASVAC (NASTERAP)、IMP-321、BEVAC、Revac B mcf、Revac B+、MGN-1333、KW-2、CVI-HBV-002、AltraHepB、VGX-6200、FP-02、FP-02.2、TG-1050、NU-500、HBVax、im/TriGrid/抗原疫苗、Mega-CD40L-佐劑化疫苗、HepB-v、RG7944 (INO-1800)、重組VLP基治療性疫苗(HBV感染，VLP Biotech)、AdTG-17909、AdTG-17910

AdTG-18202、ChronVac-B、TG-1050及Lm HBV。

HBV DNA聚合酶抑制劑

【0209】 HBV DNA 聚合酶抑制劑之實例包含阿德福韋 (HEPSERA®)、恩曲他濱 (EMTRIVA®)、富馬酸替諾福韋二吡呋酯 (VIREAD®)、替諾福韋埃拉酚胺、替諾福韋、替諾福韋二吡呋酯、富馬酸替諾福韋埃拉酚胺、半富馬酸替諾福韋埃拉酚胺、替諾福韋二匹伏酯、富馬酸替諾福韋二匹伏酯、替諾福韋十八烷基氧基乙基酯、CMX-157、倍司福韋(besifovir)、恩替卡韋(entecavir) (BARACLUDE®)、馬來酸恩替卡韋、替比夫定(telbivudine) (TYZEKA®)、帕拉德福韋(pradefovir)、克來夫定(clevudine)、利巴韋林、拉米夫定(EPIVIR-HBV®)、疊氮脒、泛昔洛韋(famciclovir)、福索林(fusolin)、美他卡韋(metacavir)、SNC-019754、FMCA、AGX-1009、AR-II-04-26、HIP-1302、天門冬胺酸替諾福韋二吡呋酯、乳清酸替諾福韋二吡呋酯及HS-10234。

免疫調節劑

【0210】 免疫調節劑之實例包含雷他莫德、艾咪朵爾鹽酸鹽(imidol hydrochloride)、ingaron、dermaVir、硫酸羥氯喹片(羥基氯喹)、普留淨、羥基脲、嗎替麥考酚酯(MPA)及其酯衍生物嗎替麥考酚酯(MMF)、WF-10、利巴韋林、IL-12、INO-9112、聚合物聚乙烯亞胺(PEI)、蓋龐、VGV-1、MOR-22、BMS-936559、RO-7011785、RO-6871765及IR-103。

類鐸受體(TLR)調節劑

【0211】 TLR調節劑包含TLR1、TLR2、TLR3、TLR4、TLR5、TLR6、TLR7、TLR8、TLR9、TLR10、TLR11、TLR12及TLR13之調節

劑。TLR3 調節劑之實例包含雷他莫德、聚-ICLC、RIBOXXON[®]、Apoxsim、RIBOXXIM[®]、IPH-33、MCT-465、MCT-475及ND-1.1。

【0212】 TLR7調節劑之實例包含GS-9620、GSK-2245035、咪喹莫特(imiquimod)、瑞喹莫德(resiquimod)、DSR-6434、DSP-3025、IMO-4200、MCT-465、MEDI-9197、3M-051、SB-9922、3M-052、Limtop、TMX-30X、TMX-202、RG-7863、RG-7795及揭示於US20100143301 (Gilead Sciences)、US20110098248 (Gilead Sciences)及US20090047249 (Gilead Sciences)中之化合物。

【0213】 TLR8調節劑之實例包含莫托莫德(motolimod)、瑞喹莫德、3M-051、3M-052、MCT-465、IMO-4200、VTX-763、VTX-1463及揭示於US20140045849 (Janssen)、US20140073642 (Janssen)、WO2014/056953 (Janssen)、WO2014/076221 (Janssen)、WO2014/128189 (Janssen)、US20140350031 (Janssen)、WO2014/023813 (Janssen)、US20080234251 (Array Biopharma)、US20080306050 (Array Biopharma)、US20100029585 (Ventirx Pharma)、US20110092485 (Ventirx Pharma)、US20110118235 (Ventirx Pharma)、US20120082658 (Ventirx Pharma)、US20120219615 (Ventirx Pharma)、US20140066432 (Ventirx Pharma)、US20140088085 (Ventirx Pharma)、US20140275167 (Novira Therapeutics)及US20130251673 (Novira Therapeutics)中之化合物。

【0214】 TLR9調節劑之實例包含BB-001、BB-006、CYT-003、IMO-2055、IMO-2125、IMO-3100、IMO-8400、IR-103、IMO-9200、阿托莫德(agatolimod)、DIMS-9054、DV-1079、DV-1179、AZD-

1419、來非莫德(leftolimod) (MGN-1703)、利泰莫德(litenimod)及CYT-003-QbG10。

干擾素 α 受體配體

【0215】 干擾素 α 受體配體之實例包含干擾素 α -2b (INTRON A[®])、聚乙二醇化干擾素 α -2a (PEGASYS[®])、聚乙二醇化干擾素 α -1b、干擾素 α 1b (HAPGEN[®])、Veldona、Infradure、Roferon-A、YPEG-干擾素 α -2a (YPEG-rhIFN α -2a)、P-1101、Algeron、Alfarona、Ingaron (干擾素 γ)、rSIFN-co (重組高效複合干擾素)、Ypeg 干擾素 α -2b (YPEG-rhIFN α -2b)、MOR-22、聚乙二醇化干擾素 α -2b (PEG-INTRON[®])、Bioferon、Novaferon、Inmutag (Inferon)、MULTIFERON[®]、干擾素 α -n1(HUMOFERON[®])、干擾素 β -1a (AVONEX[®])、Shaferon、干擾素 α -2b (Axxo)、Alfaferone、干擾素 α -2b (BioGeneric Pharma)、干擾素- α 2 (CJ)、Laferonum、VIPEG、BLAUFERON-A、BLAUFERON-B、Intermax Alpha、Realdiron、Lanstion、Pegaferon、PDferon-B、PDferon-B、干擾素 α -2b (IFN, Laboratorios Bioprofarma)、干擾素 α 2b、Kalferon、Pegnano、FeronSure、PegiHep、干擾素 α 2b (ZyduS-Cadila)、干擾素 α 2a、Optipeg A、Realfa 2B、Reliferon、干擾素 α -2b (Amega)、干擾素 α -2b (Virchow)、ropeg 干擾素 α -2b、rHSA-IFN α -2a (重組人類血清白蛋白干擾素 α 2a融合蛋白)、rHSA-IFN α 2b、重組人類干擾素 α -(1b, 2a, 2b)、聚乙二醇化干擾素 α -2b (Amega)、聚乙二醇化干擾素 α -2a、Reaferon-EC、Proquiferon、Uniferon、Urifron、干擾素 α -2b (Changchun Institute of Biological Products)、Anterferon、Shanferon、Layfferon、Shang Sheng Lei Tai、INTEFEN、SINOGEN、Fukangtai、

Pegstat、rHSA-IFN α -2b及Interapo (Interapa)。

透明質酸酶抑制劑

【0216】 透明質酸酶抑制劑之實例包含阿托麥爾(astodrimer)。

B型肝炎表面抗原(HBsAg)抑制劑

【0217】 HBsAg 抑制劑之實例包含 HBF-0259、PBHBV-001、PBHBV-2-15、PBHBV-2-1、REP-9AC、REP-9C、REP-9、REP-2139、REP-2139-Ca、REP-2165、REP-2055、REP-2163、REP-2165、REP-2053、REP-2031及REP-006及REP-9AC'。

【0218】 HBsAg分泌抑制劑之實例包含BM601。

細胞毒性T-淋巴球相關蛋白4 (ipi4)抑制劑

【0219】 細胞毒性T-淋巴球相關蛋白4 (ipi4)抑制劑之實例包含 AGEN-2041、AGEN-1884、伊匹單抗(ipilumimab)、貝拉西普(belatacept)、PSI-001、PRS-010、Probody mAbs、曲美目單抗(tremelimumab)及JHL-1155。

親環素抑制劑

【0220】 親環素抑制劑之實例包含CPI-431-32、EDP-494、OCB-030、SCY-635、NVP-015、NVP-018、NVP-019、STG-175及揭示於US8513184 (Gilead Sciences)、US20140030221 (Gilead Sciences)、US20130344030 (Gilead Sciences)及US20130344029 (Gilead Sciences)中之化合物。

HBV病毒進入抑制劑

【0221】 HBV病毒進入抑制劑之實例包含Myrcludex B。

靶向病毒mRNA之反義寡核苷酸

【0222】 靶向病毒 mRNA 之反義寡核苷酸之實例包含 ISIS-HBVR_x、IONIS-HBVR_x、IONIS-GSK6-LR_x、GSK-3389404。

短干擾RNA (siRNA)及ddRNAi。

【0223】 siRNA 之實例包含 TKM-HBV (TKM-HepB)、ALN-HBV、SR-008、HepB-nRNA 及 ARC-520、ARC-521、ARB-1740、ARB-1467。

【0224】 DNA引導之RNA干擾(ddRNAi)之實例包含BB-HB-331。

內核酸酶調節劑

【0225】 內核酸酶調節劑之實例包含PGN-514。

核糖核苷酸還原酶抑制劑

【0226】 核糖核苷酸還原酶之抑制劑之實例包含瑞米多克(Trimidox)。

HBV E抗原抑制劑

【0227】 HBV E抗原抑制劑之實例包含漢黃芩素(wogonin)。

共價閉合環狀DNA (cccDNA)抑制劑

【0228】 cccDNA抑制劑之實例包含BSBI-25及CHR-101。

類法呢醇X受體激動劑

【0229】 類法呢醇x受體激動劑之實例係(例如)EYP-001。

HBV抗體

【0230】 靶向B型肝炎病毒之表面抗原之HBV抗體之實例包含GC-1102、XTL-17、XTL-19、KN-003、IV Hepabulin SN及全人類單株抗體療法(B型肝炎病毒感染，Humabs BioMed)。

【0231】 HBV 抗體(包含單株抗體及多株抗體)之實例包含

Zutectra 、 Shang Sheng Gan Di 、 Uman Big (Hepatitis B Hyperimmune)、Omri-Hep-B、Nabi-HB、Hepatect CP、HepaGam B、igantibe、Niuliva、CT-P24、B型肝炎免疫球蛋白(靜脈內，pH4，HBV 感染，Shanghai RAAS Blood Products)及Fovepta (BT-088)。

【0232】 全人類單株抗體係(例如) HBC-34。

CCR2趨化介素拮抗劑

【0233】 CCR2 趨化介素拮抗劑之實例包含丙帕鎢(propagermanium)。

胸腺素激動劑

【0234】 胸腺素激動劑之實例包含胸腺法新(Thymalfasin)、重組胸腺素 α 1 (GeneScience)

細胞介素

【0235】 細胞介素之實例包含重組IL-7、CYT-107、介白素-2 (IL-2, Immunex)、重組人類介白素-2 (Shenzhen Neptunus)、IL-15、IL-21、IL-24及西莫白介素(celmoleukin)。

核蛋白調節劑

【0236】 核蛋白調節劑可為HBV核心或衣殼蛋白抑制劑。核蛋白調節劑之實例包含AT-130、GLS4、NVR-1221、NVR-3778、BAY 41-4109、甲磺酸莫非賽定(morphothiadine mesilate)、JNJ-379及DVR-23。衣殼組裝抑制劑係(例如) AB-423。

【0237】 衣殼抑制劑之實例包含揭示於以下文獻中之化合物：US20140275167 (Novira Therapeutics)、US20130251673 (Novira Therapeutics)、US20140343032 (Roche)、WO2014037480 (Roche)、

US20130267517 (Roche)、WO2014131847 (Janssen)、WO2014033176 (Janssen)、WO2014033170 (Janssen)、WO2014033167 (Janssen)、WO2015/059212 (Janssen)、WO2015118057(Janssen)、WO2015011281 (Janssen)、WO2014184365 (Janssen)、WO2014184350 (Janssen)、WO2014161888 (Janssen)、WO2013096744 (Novira)、US20150225355 (Novira)、US20140178337 (Novira)、US20150315159 (Novira)、US20150197533 (Novira)、US20150274652 (Novira)、US20150259324 (Novira)、US20150132258 (Novira)、US9181288 (Novira)、WO2014184350 (Janssen)、WO2013144129 (Roche)。

視黃酸可誘導基因1 刺激劑

【0238】 視黃酸可誘導基因1之刺激劑之實例包含SB-9200、SB-40、SB-44、ORI-7246、ORI-9350、ORI-7537、ORI-9020、ORI-9198及ORI-7170、RGT-100。

NOD2 刺激劑

【0239】 NOD2刺激劑之實例包含SB-9200。

磷酸肌醇3-激酶(PI3K) 抑制劑

【0240】 PI3K抑制劑之實例包含艾代拉裡斯、ACP-319、AZD-8186、AZD-8835、布帕裡斯、CDZ-173、CLR-457、匹克昔布、奈拉替尼、瑞格色替、瑞格色替鈉、EN-3342、TGR-1202、阿派西普、杜維裡斯、IPI-549、UCB-5857、他賽昔布、XL-765、戈達托裡斯、ME-401、VS-5584、庫盤尼西、CAI乳清酸鹽、哌立福辛、RG-7666、GSK-2636771、DS-7423、帕奴利塞、GSK-2269557、GSK-2126458、CUDC-907、PQR-309、INCB-40093、匹拉昔布、BAY-1082439、甲磺

酸普喹替尼、SAR-245409、AMG-319、RP-6530、ZSTK-474、MLN-1117、SF-1126、RV-1729、索尼昔布、LY-3023414、SAR-260301、TAK-117、HMPL-689、泰納裡昔布(tenalisib)、沃塔裡昔布(voxtalisib)及CLR-1401。

吡啶胺-2, 3-二氧酶(IDO)路徑抑制劑

【0241】IDO 抑制劑之實例包含埃帕司他(epacadostat)(INCB24360)、瑞米司他(resminostat)(4SC-201)、因西莫德(indoximod)、F-001287、SN-35837、NLG-919、GDC-0919、GBV-1028、GBV-1012、NKTR-218及揭示於US20100015178 (Incyte)、US2016137652 (Flexus Biosciences, Inc.)、WO2014073738 (Flexus Biosciences, Inc.)及WO2015188085(Flexus Biosciences, Inc.)中之化合物。

PD-1抑制劑

【0242】PD-1抑制劑之實例包含尼沃魯單抗(nivolumab)、派姆單抗(pembrolizumab)、匹利珠單抗(pidilizumab)、BGB-108、SHR-1210、PDR-001、PF-06801591、IBI-308、GB-226、STI-1110及mDX-400。

PD-L1抑制劑

【0243】PD-L1抑制劑之實例包含阿替珠單抗(atezolizumab)、阿維魯單抗(avelumab)、AMP-224、MEDI-0680、RG-7446、GX-P2、德瓦魯單抗(durvalumab)、KY-1003、KD-033、MSB-0010718C、TSR-042、ALN-PDL、STI-A1014、CX-072及BMS-936559。

重組胸腺素 α -1

【0244】重組胸腺素 α -1之實例包含NL-004及聚乙二醇化胸腺素 α -

1。

布魯頓氏酪胺酸激酶(BTK)抑制劑

【0245】 BTK 抑制劑之實例包含 ABBV-105、阿卡替尼(acalabrutinib) (ACP-196)、ARQ-531、BMS-986142、達沙替尼(dasatinib)、依魯替尼(ibrutinib)、GDC-0853、PRN-1008、SNS-062、ONO-4059、BGB-3111、ML-319、MSC-2364447、RDX-022、X-022、AC-058、RG-7845、司培替尼(spebrutinib)、TAS-5315、TP-0158、TP-4207、HM-71224、KBP-7536、M-2951、TAK-020、AC-0025及揭示於US20140330015 (Ono Pharmaceutical)、US20130079327 (Ono Pharmaceutical)及US20130217880 (Ono Pharmaceutical)中之化合物。

KDM抑制劑

【0246】 KDM5 抑制劑之實例包含揭示於 WO2016057924 (Genentech/Constellation Pharmaceuticals)、US20140275092 (Genentech/Constellation Pharmaceuticals)、US20140371195 (Epitherapeutics)及US20140371214 (Epitherapeutics)、US20160102096 (Epitherapeutics)、US20140194469 (Quanticel)、US20140171432、US20140213591 (Quanticel)、US20160039808 (Quanticel)、US20140275084 (Quanticel)、WO2014164708 (Quanticel)中之化合物。

【0247】 KDM1 抑制劑之實例包含揭示於US9186337B2 (Oryzon Genomics)中之化合物及GSK-2879552、RG-6016或Y-2001。

HBV複製抑制劑

【0248】 B 型肝炎病毒複製抑制劑之實例包含異噻氟定(isothiafludine)、IQP-HBV、RM-5038及新加替爾(Xingantie)。

精胺酸酶抑制劑

【0249】 精胺酸酶抑制劑之實例包含CB-1158、C-201及瑞米司他。

HBV組合療法

【0250】 在一特定實施例中，將本文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽與一種、兩種、三種或四種選自由以下組成之群之其他治療劑進行組合：阿德福韋(HEPSERA®)、富馬酸替諾福韋二吡呋酯(VIREAD®)、替諾福韋埃拉酚胺、替諾福韋、替諾福韋二吡呋酯、富馬酸替諾福韋埃拉酚胺、半富馬酸替諾福韋埃拉酚胺、恩替卡韋(BARACLUDE®)、替比夫定(TYZEKA®)或拉米夫定(EPIVIR-HBV®)。在一特定實施例中，將本文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽與選自由以下組成之群之第一其他治療劑進行組合：阿德福韋(HEPSERA®)、富馬酸替諾福韋二吡呋酯(VIREAD®)、替諾福韋埃拉酚胺、替諾福韋、替諾福韋二吡呋酯、富馬酸替諾福韋埃拉酚胺、半富馬酸替諾福韋埃拉酚胺、恩替卡韋(BARACLUDE®)、替比夫定(TYZEKA®)或拉米夫定(EPIVIR-HBV®)。在一實施例中，提供醫藥組合物，其包括本文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽與一或多種(例如一種、兩種、三種、四種、一或兩種或一至三種或一至四種)其他治療劑及醫藥上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑之組合。

HBV DNA聚合酶抑制劑組合療法

【0251】 在一具體實施例中，將本文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽與HBV DNA聚合酶抑制劑進行組合。在另一具體實施例中，將本文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽與HBV DNA聚合酶抑制劑及

至少一種選自由以下組成之群之其他治療劑進行組合：免疫調節劑、TLR調節劑、干擾素 α 受體配體、透明質酸酶抑制劑、重組IL-7、HBsAg抑制劑、HBsAg分泌或組裝抑制劑、靶向HBcAg之化合物、親環素抑制劑、HBV疫苗、HBV病毒進入抑制劑、NTCP抑制劑、靶向病毒mRNA之反義寡核苷酸、siRNA、miRNA基因療法藥劑、內核酸酶調節劑、核糖核苷酸還原酶抑制劑、B型肝炎病毒E抗原抑制劑、重組SRA蛋白、src激酶抑制劑、HBx抑制劑、cccDNA抑制劑、sshRNA、HBV抗體(包含靶向B型肝炎病毒之表面抗原之HBV抗體)及雙特異性抗體及「抗體樣」治療蛋白(例如DARTs[®]、DUOBODIES[®]、BITES[®]、XmAbs[®]、TandAbs[®]、Fab衍生物或TCR樣抗體)、CCR2趨化介素拮抗劑、胸腺素激動劑、細胞介素、核蛋白調節劑(HBV核心或衣殼蛋白調節劑)、視黃酸可誘導基因1刺激劑、RIG-I樣受體刺激劑、NOD2刺激劑、NOD1刺激劑、精胺酸酶抑制劑、STING激動劑、PI3K抑制劑、淋巴毒素 β 受體活化劑、天然殺手細胞受體2B4抑制劑、淋巴球活化基因3抑制劑、CD160抑制劑、細胞毒性T-淋巴球相關蛋白4 (ip14) 抑制劑、CD137抑制劑、殺手細胞凝集素樣受體亞科G成員1抑制劑、TIM-3抑制劑、B-及T-淋巴球衰減蛋白抑制劑、CD305抑制劑、PD-1抑制劑、PD-L1抑制劑、PEG-干擾素 λ 、重組胸腺素 α -1、BTK抑制劑、TIGIT調節劑、CD47調節劑、SIRP α 調節劑、ICOS調節劑、CD27調節劑、CD70調節劑、OX40調節劑、後生修飾劑、NKG2D調節劑、Tim-4調節劑、B7-H4調節劑、B7-H3調節劑、NKG2A調節劑、GITR調節劑、CD160調節劑、HEVEM調節劑、CD161調節劑、Ax1調節劑、Mer調節劑、Tyro調節劑、基因修飾劑或編輯劑(例如CRISPR，包含CRISPR Cas9)、鋅指核酸酶或合成核酸酶(TALEN)、IAP抑制劑、

SMAC模擬物、KDM5抑制劑、IDO抑制劑及B型肝炎病毒複製抑制劑。

【0252】 在另一具體實施例中，將本文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽與以下藥劑進行組合：HBV DNA聚合酶抑制劑、一或兩種選自由免疫調節劑、TLR調節劑、HBsAg抑制劑、HBsAg分泌或組裝抑制劑、HBV治療性疫苗、HBV抗體(包含靶向之B型肝炎病毒表面抗原之HBV抗體)及雙特異性抗體及「抗體樣」治療蛋白(例如DARTs[®]、DUOBODIES[®]、BITES[®]、XmAbs[®]、TandAbs[®]、Fab衍生物或TCR樣抗體)、親環素抑制劑、視黃酸可誘導基因1刺激劑、RIG-I樣受體刺激劑、PD-1抑制劑、PD-L1抑制劑、精胺酸酶抑制劑、PI3K抑制劑、IDO抑制劑及NOD2刺激劑組成之群之其他治療劑及一或兩種選自由HBV病毒進入抑制劑、NTCP抑制劑、HBx抑制劑、cccDNA抑制劑、靶向B型肝炎病毒之表面抗原之HBV抗體、siRNA、miRNA基因療法藥劑、sshRNA、KDM5抑制劑及核蛋白調節劑(HBV核心或衣殼蛋白調節劑)組成之群之其他治療劑。

【0253】 在另一具體實施例中，將本文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽與HBV DNA聚合酶抑制劑及至少選自由以下組成之群之第二其他治療劑進行組合：免疫調節劑、TLR調節劑、HBsAg抑制劑、HBV治療性疫苗、HBV抗體(包含靶向B型肝炎病毒之表面抗原之HBV抗體)及雙特異性抗體及「抗體樣」治療蛋白(例如DARTs[®]、DUOBODIES[®]、BITES[®]、XmAbs[®]、TandAbs[®]、Fab衍生物或TCR樣抗體)、親環素抑制劑、視黃酸可誘導基因1刺激劑、RIG-I樣受體刺激劑、PD-1抑制劑、PD-L1抑制劑、精胺酸酶抑制劑、PI3K抑制劑、IDO抑制劑及NOD2刺激劑。

【0254】 在另一具體實施例中，將本文所揭示之化合物或其醫藥上

可接受之鹽與HBV DNA聚合酶抑制劑及至少選自由以下組成之群之第二其他治療劑進行組合：HBV病毒進入抑制劑、NTCP抑制劑、HBx抑制劑、cccDNA抑制劑、靶向B型肝炎病毒之表面抗原之HBV抗體、siRNA、miRNA基因療法藥劑、sshRNA、KDM5抑制劑及核蛋白調節劑(HBV核心或衣殼蛋白抑制劑)。

HBV藥物組合療法

【0255】 在一特定實施例中，將本文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽與以下藥劑進行組合：第一其他治療劑，其選自由以下組成之群：阿德福韋(HEPSERA®)、富馬酸替諾福韋二吡呋酯(VIREAD®)、替諾福韋埃拉酚胺、替諾福韋、替諾福韋二吡呋酯、富馬酸替諾福韋埃拉酚胺、半富馬酸替諾福韋埃拉酚胺、恩替卡韋(BARACLUDE®)、替比夫定(TYZEKA®)或拉米夫定(EPIVIR-HBV®)；及至少第二其他治療劑，其選自由以下組成之群：免疫調節劑、TLR調節劑、干擾素 α 受體配體、透明質酸酶抑制劑、重組IL-7、HBsAg抑制劑、HBsAg分泌或組裝抑制劑、靶向HBcAg之化合物、親環素抑制劑、HBV疫苗、HBV病毒進入抑制劑、NTCP抑制劑、靶向病毒mRNA之反義寡核苷酸、siRNA、miRNA基因療法藥劑、內核酶調節劑、核糖核苷酸還原酶抑制劑、B型肝炎病毒E抗原抑制劑、重組SRA蛋白、src激酶抑制劑、HBx抑制劑、cccDNA抑制劑、sshRNA、HBV抗體(包含靶向B型肝炎病毒之表面抗原之HBV抗體)及雙特異性抗體及「抗體樣」治療蛋白(例如DARTs®、DUOBODIES®、BITES®、XmAbs®、TandAbs®、Fab衍生物及TCR樣抗體)、CCR2趨化介素拮抗劑、胸腺素激動劑、細胞介素、核蛋白調節劑(HBV核心或衣殼蛋白調節劑)、視黃酸可誘導基因1刺激劑、RIG-I樣受體

刺激劑、NOD2刺激劑、NOD1刺激劑、IDO抑制劑、重組胸腺素 α -1、精胺酸酶抑制劑、STING激動劑、PI3K抑制劑、淋巴毒素 β 受體活化劑、天然殺手細胞受體2B4抑制劑、淋巴球活化基因3抑制劑、CD160抑制劑、ipi4抑制劑、CD137抑制劑、殺手細胞凝集素樣受體亞科G成員1抑制劑、TIM-3抑制劑、B-及T-淋巴球衰減蛋白抑制劑、後生修飾劑、CD305抑制劑、PD-1抑制劑、PD-L1抑制劑、PEG-干擾素 λ 、BTK抑制劑、TIGIT調節劑、CD47調節劑、SIRP α 調節劑、ICOS調節劑、CD27調節劑、CD70調節劑、OX40調節劑、NKG2D調節劑、Tim-4調節劑、B7-H4調節劑、B7-H3調節劑、NKG2A調節劑、GITR調節劑、CD160調節劑、HEVEM調節劑、CD161調節劑、Axl調節劑、Mer調節劑、Tyro調節劑、基因修飾劑或編輯劑(例如CRISPR，包含CRISPR Cas9)、鋅指核酸酶或合成核酸酶(TALEN)、IAP抑制劑、SMAC模擬物、KDM5抑制劑及B型肝炎病毒複製抑制劑。

【0256】 在一特定實施例中，將本文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽與以下藥劑進行組合：第一其他治療劑，其選自由以下組成之群：阿德福韋(HEPSERA[®])、富馬酸替諾福韋二吡呋酯(VIREAD[®])、替諾福韋埃拉酚胺、替諾福韋、替諾福韋二吡呋酯、富馬酸替諾福韋埃拉酚胺、半富馬酸替諾福韋埃拉酚胺、恩替卡韋(BARACLUDE[®])、替比夫定(TYZEKA[®])或拉米夫定(EPIVIR-HBV[®])；及至少第二其他治療劑，其選自由以下組成之群：聚乙二醇化干擾素 α -2b (PEG-INTRON[®])、MULTIFERON[®]、干擾素 α 1b (HAPGEN[®])、干擾素 α -2b (INTRON A[®])、聚乙二醇化干擾素 α -2a (PEGASYS[®])、干擾素 α -n1(HUMOFERON[®])、利巴韋林、干擾素 β -1a (AVONEX[®])、Bioferon、

Ingaron、Inmutag (Inferon)、Algeron、Roferon-A、寡苷酸、Zutectra、Shaferon、干擾素 α -2b (AXXO)、Alfaferone、干擾素 α -2b (BioGeneric Pharma)、Feron、干擾素- α 2 (CJ)、BEVAC、Laferonum、VIPEG、BLAUFERON-B、BLAUFERON-A、Intermax Alpha、Realdiron、Lanstion、Pegaferon、PDferon-B、干擾素 α -2b (IFN, Laboratorios Bioprofarma)、干擾素 α 2b、Kalferon、Pegnano、Feronure、PegiHep、干擾素 α 2b (Zydus-Cadila)、Optipeg A、Realfa 2B、Reliferon、干擾素 α -2b (Amega)、干擾素 α -2b (Virchow)、聚乙二醇化干擾素 α -2b (Amega)、Reaferon-EC、Proquiferon、Uniferon、Urifron、干擾素 α -2b (Changchun Institute of Biological Products)、Anterferon、Shanferon、MOR-22、介白素-2 (IL-2, Immunex)、重組人類介白素-2 (Shenzhen Neptunus)、Layfferon、Ka Shu Ning、Shang Sheng Lei Tai、INTEFEN、SINOGEN、Fukangtai、阿羅菲龍及西莫白介素。

【0257】 在一特定實施例中，將本文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽與以下藥劑進行組合：第一其他治療劑，其選自由以下組成之群：阿德福韋(HEPSERA[®])、富馬酸替諾福韋二吡呋酯(VIREAD[®])、替諾福韋埃拉酚胺、替諾福韋、替諾福韋二吡呋酯、富馬酸替諾福韋埃拉酚胺、半富馬酸替諾福韋埃拉酚胺、恩替卡韋(BARACLUDE[®])、替比夫定(TYZEKA[®])或拉米夫定(EPIVIR-HBV[®])；及至少第二其他治療劑，其選自由以下組成之群：免疫調節劑、TLR調節劑、HBsAg抑制劑、HBsAg分泌或組裝抑制劑、HBV治療性疫苗、HBV抗體(包含靶向B型肝炎病毒之表面抗原之HBV抗體)及雙特異性抗體及「抗體樣」治療蛋白(例如 DARTs[®]、DUOBODIES[®]、BITES[®]、XmAbs[®]、TandAbs[®]、Fab衍生物

或TCR樣抗體)、親環素抑制劑、視黃酸可誘導基因1刺激劑、RIG-I樣受體刺激劑、精胺酸酶抑制劑、PI3K抑制劑、PD-1抑制劑、PD-L1抑制劑、IDO抑制劑及NOD2刺激劑。

【0258】 在一特定實施例中，將本文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽與以下藥劑進行組合：第一其他治療劑，其選自由以下組成之群：阿德福韋(HEPSERA®)、富馬酸替諾福韋二吡呋酯(VIREAD®)、替諾福韋埃拉酚胺、替諾福韋、替諾福韋二吡呋酯、富馬酸替諾福韋埃拉酚胺、半富馬酸替諾福韋埃拉酚胺、恩替卡韋(BARACLUDE®)、替比夫定(TYZEKA®)或拉米夫定(EPIVIR-HBV®)；及至少第二其他治療劑，其選自由以下組成之群：HBV病毒進入抑制劑、NTCP抑制劑、HBx抑制劑、cccDNA抑制劑、靶向B型肝炎病毒之表面抗原之HBV抗體、siRNA、miRNA基因療法藥劑、sshRNA、KDM5抑制劑及核蛋白調節劑(HBV核心或衣殼蛋白調節劑)。

【0259】 在一特定實施例中，將本文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽與以下藥劑進行組合：第一其他治療劑，其選自由以下組成之群：阿德福韋(HEPSERA®)、富馬酸替諾福韋二吡呋酯(VIREAD®)、替諾福韋埃拉酚胺、替諾福韋、替諾福韋二吡呋酯、富馬酸替諾福韋埃拉酚胺、半富馬酸替諾福韋埃拉酚胺、恩替卡韋(BARACLUDE®)、替比夫定(TYZEKA®)或拉米夫定(EPIVIR-HBV®)；一種、兩種或三種選自由以下組成之群之其他治療劑：免疫調節劑、TLR調節劑、HBsAg抑制劑、HBsAg分泌或組裝抑制劑、HBV治療性疫苗、HBV抗體(包含靶向B型肝炎病毒之表面抗原之HBV抗體)及雙特異性抗體及「抗體樣」治療蛋白(例如DARTs®、DUOBODIES®、BITES®、XmAbs®、TandAbs®、Fab衍生

物或TCR樣抗體)、親環素抑制劑、視黃酸可誘導基因1刺激劑、RIG-I樣受體刺激劑、PD-1抑制劑、PD-L1抑制劑、精胺酸酶抑制劑、PI3K抑制劑、IDO抑制劑及NOD2刺激劑；及一或兩種選自由以下組成之群之其他治療劑：HBV病毒進入抑制劑、NTCP抑制劑、HBx抑制劑、cccDNA抑制劑、靶向B型肝炎病毒之表面抗原之HBV抗體、siRNA、miRNA基因療法藥劑、sshRNA、KDM5抑制劑及核蛋白調節劑(HBV核心或衣殼蛋白調節劑)。

【0260】 在一特定實施例中，將本文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽與以下藥劑進行組合：第一其他治療劑，其選自由以下組成之群：阿德福韋(HEPSERA®)、富馬酸替諾福韋二吡呋酯(VIREAD®)、替諾福韋埃拉酚胺、替諾福韋、替諾福韋二吡呋酯、富馬酸替諾福韋埃拉酚胺、半富馬酸替諾福韋埃拉酚胺、恩替卡韋(BARACLUDE®)、替比夫定(TYZEKA®)或拉米夫定(EPIVIR-HBV®)；一或兩種選自由以下組成之群之其他治療劑：免疫調節劑、TLR調節劑、HBsAg抑制劑、HBsAg分泌或組裝抑制劑、HBV治療性疫苗、HBV抗體(包含靶向B型肝炎病毒之表面抗原之HBV抗體)及雙特異性抗體及「抗體樣」治療蛋白(例如DARTs®、DUOBODIES®、BITES®、XmAbs®、TandAbs®、Fab衍生物或TCR樣抗體)、親環素抑制劑、視黃酸可誘導基因1刺激劑、RIG-I樣受體刺激劑、PD-1抑制劑、PD-L1抑制劑、精胺酸酶抑制劑、PI3K抑制劑、IDO抑制劑及NOD2刺激劑；及一或兩種選自由以下組成之群之其他治療劑：HBV病毒進入抑制劑、NTCP抑制劑、HBx抑制劑、cccDNA抑制劑、靶向B型肝炎病毒之表面抗原之HBV抗體、siRNA、miRNA基因療法藥劑、sshRNA、KDM5抑制劑及核蛋白調節劑(HBV核心或衣殼蛋白調

節劑)。

【0261】 在一特定實施例中，將本文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽與以下藥劑進行組合：第一其他治療劑，其選自由以下組成之群：阿德福韋(HEPSERA[®])、富馬酸替諾福韋二吡呋酯(VIREAD[®])、替諾福韋埃拉酚胺、替諾福韋、替諾福韋二吡呋酯、富馬酸替諾福韋埃拉酚胺、半富馬酸替諾福韋埃拉酚胺、恩替卡韋(BARACLUDE[®])、替比夫定(TYZEKA[®])或拉米夫定(EPIVIR-HBV[®])；及一種、兩種、三種或四種選自由以下組成之群之其他治療劑：免疫調節劑、TLR7調節劑、TLR8調節劑、HBsAg抑制劑、HBsAg分泌或組裝抑制劑、HBV治療性疫苗、HBV抗體(包含靶向B型肝炎病毒之表面抗原之HBV抗體)及雙特異性抗體及「抗體樣」治療蛋白(例如 DARTs[®]、DUOBODIES[®]、BITES[®]、XmAbs[®]、TandAbs[®]、Fab衍生物或TCR樣抗體)、親環素抑制劑、視黃酸可誘導基因1刺激劑、RIG-I樣受體刺激劑、PD-1抑制劑、PD-L1抑制劑、精胺酸酶抑制劑、PI3K抑制劑、IDO抑制劑、NOD2刺激劑、HBV病毒進入抑制劑、NTCP抑制劑、HBx抑制劑、cccDNA抑制劑、siRNA、miRNA基因療法藥劑、sshRNA、KDM5抑制劑及核蛋白調節劑(HBV核心或衣殼蛋白調節劑)。

【0262】 在一特定實施例中，將本文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽與諸如揭示於以下文獻中之化合物進行組合：美國公開案第2010/0143301號(Gilead Sciences)、美國公開案第2011/0098248號(Gilead Sciences)、美國公開案第2009/0047249號(Gilead Sciences)、美國專利第8722054號(Gilead Sciences)、美國公開案第2014/0045849號(Janssen)、美國公開案第2014/0073642號(Janssen)、WO2014/056953

(Janssen)、WO2014/076221 (Janssen)、WO2014/128189 (Janssen)、美國公開案第2014/0350031號(Janssen)、WO2014/023813 (Janssen)、美國公開案第2008/0234251號(Array Biopharma)、美國公開案第2008/0306050號(Array Biopharma)、美國公開案第2010/0029585號(Ventirx Pharma)、美國公開案第2011/0092485號(Ventirx Pharma)、US2011/0118235 (Ventirx Pharma)、美國公開案第2012/0082658號(Ventirx Pharma)、美國公開案第2012/0219615號(Ventirx Pharma)、美國公開案第2014/0066432號(Ventirx Pharma)、美國公開案第2014/0088085號(Ventirx Pharma)、美國公開案第2014/0275167號(Novira Therapeutics)、美國公開案第2013/0251673號(Novira Therapeutics)、美國專利第8513184號(Gilead Sciences)、美國公開案第2014/0030221號(Gilead Sciences)、美國公開案第2013/0344030號(Gilead Sciences)、美國公開案第2013/0344029號(Gilead Sciences)、US20140275167 (Novira Therapeutics)、US20130251673 (Novira Therapeutics)、美國公開案第2014/0343032號(Roche)、WO2014037480 (Roche)、美國公開案第2013/0267517號(Roche)、WO2014131847 (Janssen)、WO2014033176 (Janssen)、WO2014033170 (Janssen)、WO2014033167 (Janssen)、WO2015/059212 (Janssen)、WO2015118057(Janssen)、WO2015011281 (Janssen)、WO2014184365 (Janssen)、WO2014184350 (Janssen)、WO2014161888 (Janssen)、WO2013096744 (Novira)、US20150225355 (Novira)、US20140178337 (Novira)、US20150315159 (Novira)、US20150197533 (Novira)、US20150274652 (Novira)、US20150259324 (Novira)、

US20150132258 (Novira) 、 US9181288 (Novira) 、 WO2014184350 (Janssen) 、 WO2013144129 (Roche) 、 US20100015178 (Incyte) 、 US2016137652 (Flexus Biosciences, Inc.) 、 WO2014073738 (Flexus Biosciences, Inc.) 、 WO2015188085(Flexus Biosciences, Inc.) 、 美國公開案第 2014/0330015 號 (Ono Pharmaceutical) 、 美國公開案第 2013/0079327 號 (Ono Pharmaceutical) 、 美國公開案第 2013/0217880 號 (Ono Pharmaceutical) 、 WO2016057924 (Genentech/Constellation Pharmaceuticals) 、 US20140275092 (Genentech/Constellation Pharmaceuticals) 、 US20140371195 (Epitherapeutics) 及 US20140371214 (Epitherapeutics) 、 US20160102096 (Epitherapeutics) 、 US20140194469 (Quantice) 、 US20140171432 、 US20140213591 (Quantice) 、 US20160039808 (Quantice) 、 US20140275084 (Quantice) 、 WO2014164708 (Quantice) 、 US9186337B2 (Oryzon Genomics) 及用於治療 HBV 之其他藥物及其組合。

【0263】 在某些實施例中，如本文所揭示之化合物(例如替諾福韋埃拉酚胺之任何鹽及/或共晶體)可以本文所揭示化合物之任何劑量量(例如 10 mg 至 1000 mg 替諾福韋埃拉酚胺之任何鹽及/或共晶體)與一或多種(例如一種、兩種、三種、四種、一或兩種、一至三種或一至四種)其他治療劑進行組合。

【0264】 在某些實施例中，將本文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽與 5-30 mg 富馬酸替諾福韋埃拉酚胺、半富馬酸替諾福韋埃拉酚胺或替諾福韋埃拉酚胺進行組合。在某些實施例中，將本文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽與 5-10 、 5-15 、 5-20 、 5-25 、 25-30 、 20-30 、 15-

30或10-30 mg富馬酸替諾福韋埃拉酚胺、半富馬酸替諾福韋埃拉酚胺或替諾福韋埃拉酚胺進行組合。在某些實施例中，將本文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽與10 mg富馬酸替諾福韋埃拉酚胺、半富馬酸替諾福韋埃拉酚胺或替諾福韋埃拉酚胺進行組合。在某些實施例中，將本文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽與25 mg富馬酸替諾福韋埃拉酚胺、半富馬酸替諾福韋埃拉酚胺或替諾福韋埃拉酚胺進行組合。如本文所揭示之化合物(例如替諾福韋埃拉酚胺之鹽及/或共晶體)可以化合物之任何劑量(例如50 mg至500 mg化合物)與本文所提供之藥劑進行組合，如同每一組合之劑量具體地且個別地列示一般。

【0265】 在某些實施例中，將本文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽與100-400 mg富馬酸替諾福韋二吡呋酯、半富馬酸替諾福韋二吡呋酯或替諾福韋二吡呋酯進行組合。在某些實施例中，將本文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽與100-150、100-200、100-250、100-300、100-350、150-200、150-250、150-300、150-350、150-400、200-250、200-300、200-350、200-400、250-350、250-400、350-400或300-400 mg富馬酸替諾福韋二吡呋酯、半富馬酸替諾福韋二吡呋酯或替諾福韋二吡呋酯進行組合。在某些實施例中，將本文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽與300 mg富馬酸替諾福韋二吡呋酯、半富馬酸替諾福韋二吡呋酯或替諾福韋二吡呋酯進行組合。在某些實施例中，將本文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽與250 mg富馬酸替諾福韋二吡呋酯、半富馬酸替諾福韋二吡呋酯或替諾福韋二吡呋酯進行組合。在某些實施例中，將本文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽與150 mg富馬酸替諾福韋二吡呋酯、半富馬酸替諾福韋二吡呋酯或替諾福韋二吡呋酯進行組合。如本文

所揭示之化合物(例如替諾福韋埃拉酚胺之鹽及/或共晶體)可以化合物之任何劑量(例如50 mg至500 mg化合物)與本文所提供之藥劑進行組合，如同每一組合之劑量具體地且個別地列示一般。

【0266】 在一實施例中，提供套組，其包括本文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽與一或多種(例如一種、兩種、三種、四種、一或兩種或一至三種或一至四種)其他治療劑之組合。

XRPD數據

【0267】 在某些實施例中，藉由使用X射線粉末繞射圖案(XRPD)測得之晶格間平面間隔測定來表徵晶型。通常藉由峰強度對峰位置(亦即繞射角度 2θ ，以 $^{\circ}$ 表示)之繪圖來表示XRPD繞射圖。可根據峰位置及其相對強度來選擇給定XRPD之特性峰以便利地區分此結晶結構與其他結晶結構。

【0268】 在PANalytical XPERT-PRO繞射儀上於環境條件下於下列實驗設置下收集XRPD圖案：45 KV，40 mA， $K\alpha_1=1.5406 \text{ \AA}$ ，掃描範圍：2 - 40° ，步長：0.0084或0.0167 $^{\circ}$ ，量測時間：5 min。

【0269】 熟習此項技術者認識到，同一化合物之給定晶型之XRPD峰位置及/或強度之量測將在誤差界限內有所變化。 2θ 度數值容許適當之誤差界限。通常，誤差界限由「 $\pm$ 」表示。舉例而言，約「 8.7 ± 0.3 」之 2θ 度數表示約 $8.7+0.3$ (亦即約9.0)至約 $8.7-0.3$ (亦即約8.4)之範圍。端視試樣製備技術、施加至儀器之校準技術、人類操作變化等，熟習此項技術者認識到，XRPD之適當誤差界限可為 ± 0.5 、 ± 0.4 、 ± 0.3 、 ± 0.2 、 ± 0.1 、 ± 0.05 或更小。在本發明之某些實施例中，XRPD誤差界限為 ± 0.05 。在本發明之某些實施例中，XRPD誤差界限為 ± 0.1 。在本發明之某些實施例

中，XRPD誤差界限為±0.2。在本發明之某些實施例中，XRPD誤差界限為±0.5。

【0270】 用於XRPD分析之方法及設備之其他細節闡述於實例部分中。

【0271】 結晶半雙羥萘酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I之XRPD峰展示於下表1A中。

表1A：結晶半雙羥萘酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I之XRPD峰

半雙羥萘酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I	
峰位置 [°2θ]	相對強度 [%]
7.4	17
8.4	22
10.6	32
11.2	19
13.1	11
13.8	9
14.8	96
15.8	21
17.4	35
19.0	41
20.1	38
21.0	24
22.3	100
23.8	37
25.7	39
28.8	12
30.6	10

32.9	9
------	---

【0272】 結晶半雙羥萘酸替諾福韋埃拉酚胺晶型II之XRPD峰展示於下表1B中。

表1B：結晶半雙羥萘酸替諾福韋埃拉酚胺晶型II之XRPD峰

半雙羥萘酸替諾福韋埃拉酚胺晶型II	
峰位置 [°2θ]	相對強度 [%]
5.5	100
10.9	5
16.2	5
22.1	14
23.2	7
24.1	3
27.6	2
29.0	4

【0273】 結晶癸二酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I之XRPD峰展示於下表1C中。

表1C：結晶癸二酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I之XRPD峰

癸二酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I	
峰位置 [°2θ]	相對強度 [%]
5.3	14
6.6	100
9.4	70
9.6	76

10.5	5
11.7	29
12.6	10
14.0	6
14.8	41
15.7	38
16.9	9
18.7	51
19.3	44
19.8	57
20.9	11
21.6	7
22.1	38
22.9	7
23.4	22
23.8	22
25.3	7
26.2	18
26.5	9
27.4	7
28.2	12
28.7	5
29.0	11
33.3	6
37.9	6

【0274】 結晶萘磺酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I之XRPD峰展示於下表1D中。

表1D：結晶萘磺酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I之XRPD峰

萘磺酸替諾福韋埃 拉酚胺晶型I	
峰位置 [°2θ]	相 對 強 度 [%]
3.9	50
7.8	94
9.8	26
10.3	13
11.6	9
13.2	25
13.6	49
15.3	52
15.5	32
16.5	21
17.8	24
18.2	6
19.2	100
19.4	60
19.8	65
20.1	19
20.6	43
23.0	36
23.3	19
23.8	49
24.1	42
24.5	19
26.0	36
27.2	99
28.3	16
29.5	6
32.2	20

34.3	5
35.2	16
36.9	9
38.2	6
39.2	13

【0275】 結晶乳清酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I之XRPD峰展示於下表1E中。

表1E：結晶乳清酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I之XRPD峰

乳清酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I	
峰位置 [°2θ]	相對強度 [%]
3.0	100
3.5	21
5.9	6
8.9	21
11.8	7
14.8	2
16.0	3
17.7	3
18.7	4
21.5	3
27.2	2
28.7	2
31.5	2

【0276】 結晶乳清酸替諾福韋埃拉酚胺晶型II之XRPD峰展示於下表1F中。

表1F：結晶乳清酸替諾福韋埃拉酚胺晶型II之XRPD峰

乳清酸替諾福韋埃拉酚胺晶型II	
峰位置 [°2θ]	相對強度 [%]
3.4	100
3.8	31
6.9	13
10.3	28
13.8	42
15.4	16
17.3	10
18.4	7
19.0	8
21.6	4
22.8	9
29.0	7

【0277】 結晶乳清酸替諾福韋埃拉酚胺晶型III之XRPD峰展示於下表1G中。

表1G：結晶乳清酸替諾福韋埃拉酚胺晶型III之XRPD峰

乳清酸替諾福韋埃拉酚胺晶型III	
峰位置 [°2θ]	相對強度 [%]
3.8	100
6.9	9
8.3	12
9.4	14
12.4	20

15.7	28
16.4	14
19.0	27
22.8	7
24.5	11
26.6	11
27.6	5
28.9	14

【0278】 結晶香草酸替諾福韋埃拉酚胺之XRPD峰展示於下表1H中。

表1H：結晶香草酸替諾福韋埃拉酚胺之XRPD峰

香草酸替諾福韋埃拉酚胺	
峰位置 [2θ]	相對強度 [%]
6.6	53
8.1	10
9.3	37
10.8	20
12.3	19
13.0	14
14.2	29
15.2	99
15.9	28
18.4	50
19.0	75
19.8	49
21.6	24
22.1	47
22.8	100

25.0	30
26.2	14
27.1	16
27.7	18
29.1	7
30.2	8
31.6	6
32.4	38
34.7	2
36.6	8
37.2	10
39.1	7

【0279】 結晶雙-羥萘甲酸替諾福韋埃拉酚胺之XRPD峰展示於下表1I中。

表1I：結晶雙-羥萘甲酸替諾福韋埃拉酚胺之XRPD峰

雙-羥萘甲酸替諾福韋埃拉酚胺	
位 置 [°2Th.]	相對強度 [%]
4.5	8
6.4	3
7.7	5
8.9	12
11.2	18
12.7	4
13.4	7
14.4	100
14.7	23
15.4	72
15.7	8

17.0	6
18.3	9
18.8	21
21.7	32
21.9	16
23.3	3
24.1	4
25.5	17
25.9	14
27.5	4
29.5	4
32.9	11
33.8	5
36.5	7
38.1	4

晶型製備

【0280】 合成替諾福韋埃拉酚胺之一種方法先前已闡述於2001年7月20日提出申請之PCT公開案第WO2002/008241號中。此參考文獻之全部內容且具體而言關於合成替諾福韋埃拉酚胺之內容以引用方式併入本文中。

【0281】 舉例而言，在一態樣中，提供產生包括替諾福韋埃拉酚胺之鹽及/或共晶體之一或多種晶型之組合物之方法，其中該方法包括組合替諾福韋埃拉酚胺之鹽及/或共晶體與適宜溶劑或適宜溶劑之混合物以產生包括替諾福韋埃拉酚胺之鹽及/或共晶體之一或多種晶型的組合物。在另一態樣中，提供產生包括替諾福韋埃拉酚胺之鹽及/或共晶體之一或多種晶型之組合物之另一方法，其中該方法包括組合替諾福韋埃拉酚胺之鹽及/或共晶體與適宜溶劑或適宜溶劑之混合物。

【0282】 特定溶劑或溶劑組合或溶劑組合方法之選擇會影響一種替諾福韋埃拉酚胺晶型較另一晶型之傾向性形成。適用於形成晶體之溶劑可包含(例如)：四氫呋喃、丙酮、乙醇、乙腈、異丙醇、甲基乙基酮、二氯甲烷、2-甲基四氫呋喃、乙酸乙酯、甲基第三丁基醚、甲苯、水及其任何混合物。

【0283】 雜質之存在可影響一種替諾福韋埃拉酚胺晶型較另一晶型之傾向性形成。在一些實施例中，藉由包括具有雜質之替諾福韋埃拉酚胺之製程來製備該形式。在另一實施例中，藉由包括實質上純替諾福韋埃拉酚胺之製程來製備該形式。

【0284】 在另一態樣中，亦提供根據本文所闡述之任一方法所產生之替諾福韋埃拉酚胺之一或多種晶型。在另一態樣中，亦提供根據本文所闡述之任一方法所產生之替諾福韋埃拉酚胺之鹽及/或共晶體之一或多種晶型。

【0285】 應理解，與製備以實驗室規模所產生之替諾福韋埃拉酚胺之方法相比，製備本文所闡述晶型之方法可產生數量及品質之差異。

半雙羥萘酸替諾福韋埃拉酚胺

【0286】 在一些實施例中，提供製備半雙羥萘酸替諾福韋埃拉酚胺之方法，其中該方法包括組合替諾福韋埃拉酚胺與雙羥萘酸。在一些實施例中，提供製備半雙羥萘酸替諾福韋埃拉酚胺之方法，其中該方法包括組合替諾福韋埃拉酚胺與雙羥萘酸及四氫呋喃。在一些實施例中，提供製備半雙羥萘酸替諾福韋埃拉酚胺之方法，其中該方法包括在約50℃至60℃下組合替諾福韋埃拉酚胺與雙羥萘酸及四氫呋喃。在一些實施例中，提供製備半雙羥萘酸替諾福韋埃拉酚胺之方法，其中該方法包括在約50℃至

60℃下於開口小瓶中在天然蒸發下組合替諾福韋埃拉酚胺與雙羥萘酸及四氫呋喃。

半雙羥萘酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I

【0287】 在一些實施例中，提供產生包括結晶半雙羥萘酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I之組合物之方法，其中該方法包括組合半雙羥萘酸替諾福韋埃拉酚胺與溶劑。在一些實施例中，產生包括結晶半雙羥萘酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I之組合物之方法包括組合半雙羥萘酸替諾福韋埃拉酚胺與選自水、乙醇、乙腈、丙酮、異丙醇、甲基乙基酮、二氯甲烷、2-甲基四氫呋喃、乙酸乙酯、甲基第三丁基醚及甲苯及其任何混合物之溶劑。

【0288】 提供藉由組合半雙羥萘酸替諾福韋埃拉酚胺及溶劑所產生之結晶半雙羥萘酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I。提供藉由組合半雙羥萘酸替諾福韋埃拉酚胺及溶劑所產生之結晶半雙羥萘酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I，其中溶劑係選自水、乙醇、乙腈、丙酮、異丙醇、甲基乙基酮、二氯甲烷、2-甲基四氫呋喃、乙酸乙酯、甲基第三丁基醚及甲苯及其任何混合物。

半雙羥萘酸替諾福韋埃拉酚胺晶型II

【0289】 在一些實施例中，提供產生包括結晶半雙羥萘酸替諾福韋埃拉酚胺晶型II之組合物之方法，其中該方法包括組合半雙羥萘酸替諾福韋埃拉酚胺與溶劑。在一些實施例中，產生包括結晶半雙羥萘酸替諾福韋埃拉酚胺晶型II之組合物之方法包括組合半雙羥萘酸替諾福韋埃拉酚胺與二氯甲烷。

【0290】 提供藉由組合半雙羥萘酸替諾福韋埃拉酚胺及溶劑所產生之結晶半雙羥萘酸替諾福韋埃拉酚胺晶型II。提供藉由組合半雙羥萘酸替

諾福韋埃拉酚胺及二氯甲烷所產生之結晶半雙羧萘酸替諾福韋埃拉酚胺晶型II。

癸二酸替諾福韋埃拉酚胺

【0291】 在一些實施例中，提供製備癸二酸替諾福韋埃拉酚胺之方法，其中該方法包括組合替諾福韋埃拉酚胺與癸二酸。在一些實施例中，提供製備癸二酸替諾福韋埃拉酚胺之方法，其中該方法包括組合替諾福韋埃拉酚胺與癸二酸及丙酮。在一些實施例中，提供製備癸二酸替諾福韋埃拉酚胺之方法，其中該方法包括在開口小瓶中於天然蒸發下組合替諾福韋埃拉酚胺與癸二酸及丙酮。

癸二酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I

【0292】 在一些實施例中，提供產生包括結晶癸二酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I之組合物之方法，其中該方法包括組合癸二酸替諾福韋埃拉酚胺與溶劑。在一些實施例中，產生包括結晶癸二酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I之組合物之方法包括組合癸二酸替諾福韋埃拉酚胺與選自四氫呋喃及庚烷及其任何混合物之溶劑。

【0293】 提供藉由組合癸二酸替諾福韋埃拉酚胺及溶劑所產生之結晶癸二酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I。提供藉由組合癸二酸替諾福韋埃拉酚胺及選自四氫呋喃及庚烷及其任何混合物之溶劑所產生之結晶癸二酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I。

萘磺酸替諾福韋埃拉酚胺

【0294】 在一些實施例中，提供製備萘磺酸替諾福韋埃拉酚胺之方法，其中該方法包括組合替諾福韋埃拉酚胺與2-萘磺酸。在一些實施例中，提供製備萘磺酸替諾福韋埃拉酚胺之方法，其中該方法包括組合替諾

福韋埃拉酚胺與2-萘磺酸及丙酮。

萘磺酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I

【0295】 在一些實施例中，提供產生包括結晶萘磺酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I之組合物之方法，其中該方法包括在開口小瓶中於天然蒸發下組合替諾福韋埃拉酚胺與2-萘磺酸及丙酮。

【0296】 提供藉由在開口小瓶中於天然蒸發下組合替諾福韋埃拉酚胺與2-萘磺酸及丙酮所產生之結晶萘磺酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I。

乳清酸替諾福韋埃拉酚胺

【0297】 在一些實施例中，提供製備乳清酸替諾福韋埃拉酚胺之方法，其中該方法包括組合替諾福韋埃拉酚胺與乳清酸。在一些實施例中，提供製備乳清酸替諾福韋埃拉酚胺之方法，其中該方法包括組合替諾福韋埃拉酚胺與乳清酸及丙酮。

乳清酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I

【0298】 在一些實施例中，提供產生包括結晶乳清酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I之組合物之方法，其中該方法包括組合替諾福韋埃拉酚胺與乳清酸及丙酮。

【0299】 提供藉由組合替諾福韋埃拉酚胺與乳清酸及丙酮所產生之結晶萘磺酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I。

乳清酸替諾福韋埃拉酚胺晶型II

【0300】 在一些實施例中，提供產生包括結晶乳清酸替諾福韋埃拉酚胺晶型II之組合物之方法，其中該方法包括組合乳清酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I與溶劑。在一些實施例中，產生包括結晶乳清酸替諾福韋埃拉酚胺晶型II之組合物之方法包括組合乳清酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I與選自

異丙醇、四氫呋喃、乙酸乙酯、甲苯或其組合之溶劑。在一些實施例中，產生包括結晶乳清酸替諾福韋埃拉酚胺晶型II之組合物之方法包括組合乳清酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I與溶劑，其中溶劑係異丙醇。在一些實施例中，產生包括結晶乳清酸替諾福韋埃拉酚胺晶型II之組合物之方法包括組合乳清酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I與溶劑，其中溶劑係四氫呋喃。在一些實施例中，產生包括結晶乳清酸替諾福韋埃拉酚胺晶型II之組合物之方法包括組合乳清酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I與溶劑，其中溶劑係乙酸乙酯。在一些實施例中，產生包括結晶乳清酸替諾福韋埃拉酚胺晶型II之組合物之方法包括組合乳清酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I與溶劑，其中溶劑係甲苯。

【0301】 提供藉由組合乳清酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I及溶劑所產生之結晶乳清酸替諾福韋埃拉酚胺晶型II。提供藉由組合乳清酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I及選自異丙醇、四氫呋喃、乙酸乙酯、甲苯或其組合之溶劑所產生之結晶乳清酸替諾福韋埃拉酚胺晶型II。提供藉由組合乳清酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I及溶劑所產生之結晶乳清酸替諾福韋埃拉酚胺晶型II，其中溶劑係異丙醇。提供藉由組合乳清酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I及溶劑所產生之結晶乳清酸替諾福韋埃拉酚胺晶型II，其中溶劑係四氫呋喃。提供藉由組合乳清酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I及溶劑所產生之結晶乳清酸替諾福韋埃拉酚胺晶型II，其中溶劑係乙酸乙酯。提供藉由組合乳清酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I及溶劑所產生之結晶乳清酸替諾福韋埃拉酚胺晶型II，其中溶劑係甲苯。

乳清酸替諾福韋埃拉酚胺晶型II

【0302】 在一些實施例中，提供產生包括結晶乳清酸替諾福韋埃拉

酚胺晶型III之組合物之方法，其中該方法包括組合乳清酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I與溶劑。在一些實施例中，產生包括結晶乳清酸替諾福韋埃拉酚胺晶型III之組合物之方法包括組合乳清酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I與溶劑，其中溶劑係水。

【0303】 提供藉由組合乳清酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I及溶劑所產生之結晶乳清酸替諾福韋埃拉酚胺晶型III。提供藉由組合乳清酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I及溶劑所產生之結晶乳清酸替諾福韋埃拉酚胺晶型III，其中溶劑係水。

香草酸替諾福韋埃拉酚胺

【0304】 在一些實施例中，提供製備香草酸替諾福韋埃拉酚胺之方法，其中該方法包括組合替諾福韋埃拉酚胺與香草酸。在一些實施例中，提供製備香草酸替諾福韋埃拉酚胺之方法，其中該方法包括組合替諾福韋埃拉酚胺與香草酸及丙酮。在一些實施例中，提供製備香草酸替諾福韋埃拉酚胺之方法，其中該方法包括在約50°C之溫度下組合替諾福韋埃拉酚胺與香草酸及丙酮。

香草酸替諾福韋埃拉酚胺

【0305】 在一些實施例中，提供產生包括結晶香草酸替諾福韋埃拉酚胺之組合物之方法，其中該方法包括組合替諾福韋埃拉酚胺與香草酸及溶劑。在一些實施例中，提供產生包括結晶香草酸替諾福韋埃拉酚胺之組合物之方法，其中該方法包括組合替諾福韋埃拉酚胺與香草酸及丙酮。

【0306】 本文提供藉由組合替諾福韋埃拉酚胺與香草酸及丙酮所產生之結晶香草酸替諾福韋埃拉酚胺。

雙-羥萘甲酸替諾福韋埃拉酚胺

【0307】 在一些實施例中，提供製備雙-羥萘甲酸替諾福韋埃拉酚胺之方法，其中該方法包括組合替諾福韋埃拉酚胺與1-羥基-2-萘甲酸及溶劑。在一些實施例中，提供製備雙-羥萘甲酸替諾福韋埃拉酚胺之方法，其中該方法包括在四氫呋喃中組合替諾福韋埃拉酚胺與1-羥基-2-萘甲酸。在一些實施例中，提供製備雙-羥萘甲酸替諾福韋埃拉酚胺之方法，其中該方法包括在四氫呋喃中組合替諾福韋埃拉酚胺與1-羥基-2-萘甲酸且其中蒸發四氫呋喃並使用第二溶劑代替。在一些實施例中，提供製備雙-羥萘甲酸替諾福韋埃拉酚胺之方法，其中該方法包括在四氫呋喃中組合替諾福韋埃拉酚胺與1-羥基-2-萘甲酸且其中蒸發四氫呋喃並使用二氯甲烷代替。在一些實施例中，提供製備雙-羥萘甲酸替諾福韋埃拉酚胺之方法，其中該方法包括在四氫呋喃(THF)中組合替諾福韋埃拉酚胺與1-羥基-2-萘甲酸，其中蒸發四氫呋喃並使用二氯甲烷代替，且其中蒸發二氯甲烷。

雙-羥萘甲酸替諾福韋埃拉酚胺

【0308】 在一些實施例中，提供產生包括結晶雙-羥萘甲酸替諾福韋埃拉酚胺之組合物之方法，其中該方法包括組合替諾福韋埃拉酚胺與1-羥基-2-萘甲酸及溶劑或溶劑混合物。在一些實施例中，提供產生包括結晶雙-羥萘甲酸替諾福韋埃拉酚胺之組合物之方法，其中該方法包括組合替諾福韋埃拉酚胺與1-羥基-2-萘甲酸及THF。在一些實施例中，提供產生包括結晶雙-羥萘甲酸替諾福韋埃拉酚胺之組合物之方法，其中該方法包括組合替諾福韋埃拉酚胺與1-羥基-2-萘甲酸及THF，隨後蒸發THF。在一些實施例中，提供產生包括結晶雙-羥萘甲酸替諾福韋埃拉酚胺之組合物之方法，其中該方法包括組合替諾福韋埃拉酚胺與1-羥基-2-萘甲酸及

THF，蒸發THF，添加二氯甲烷，並蒸發二氯甲烷。在一些實施例中，提供產生包括結晶雙-羥萘甲酸替諾福韋埃拉酚胺之組合物之方法，其中該方法包括組合替諾福韋埃拉酚胺與1-羥基-2-萘甲酸及THF之第一步驟、蒸發THF之第二步驟；添加二氯甲烷之第三步驟，及蒸發二氯甲烷之第四步驟。在一些實施例中，提供產生包括結晶雙-羥萘甲酸替諾福韋埃拉酚胺之組合物之方法，其中該方法包括藉由在THF中組合替諾福韋埃拉酚胺與1-羥基-2-萘甲酸來產生雙-羥萘甲酸替諾福韋埃拉酚胺晶種，其中然後使用雙-羥萘甲酸替諾福韋埃拉酚胺晶種來對1-羥基-2-萘甲酸於選自甲醇、乙醇、丙酮、異丙醇、甲基異丁基酮(MIBK)、乙酸乙酯、乙酸異丙酯、甲苯或其混合物之溶劑中之溶液加晶種。在一些實施例中，提供產生包括結晶雙-羥萘甲酸替諾福韋埃拉酚胺之組合物之方法，其中該方法包括組合替諾福韋埃拉酚胺與1-羥基-2-萘甲酸及丙酮。在一些實施例中，提供產生包括結晶雙-羥萘甲酸替諾福韋埃拉酚胺之組合物之方法，其中該方法包括組合替諾福韋埃拉酚胺與1-羥基-2-萘甲酸及丙酮，隨後蒸發丙酮。

製造藥物產物中之用途

【0309】 亦提供本文所闡述之晶型在製造藥物產物中之用途。本文所闡述之一或多種晶型(例如本文所闡述之化合物)可用於產生藥物產物之製造製程中。本文所闡述之一或多種晶型(例如本文所闡述之化合物)可用作產生藥物產物之製造製程中之中間體。

【0310】 在某些實施例中，使用替諾福韋埃拉酚胺之結晶鹽及/或共晶體來製造活性醫藥成分。在某些實施例中，使用半雙羥萘酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I來製造活性醫藥成分。在某些實施例中，使用半雙羥萘酸替

諾福韋埃拉酚胺晶型II來製造活性醫藥成分。在某些實施例中，使用癸二酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I來製造活性醫藥成分。在某些實施例中，使用萘磺酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I來製造活性醫藥成分。在某些實施例中，使用乳清酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I來製造活性醫藥成分。在某些實施例中，使用乳清酸替諾福韋埃拉酚胺晶型II來製造活性醫藥成分。在某些實施例中，使用乳清酸替諾福韋埃拉酚胺晶型III來製造活性醫藥成分。

【0311】 在某些實施例中，使用香草酸替諾福韋埃拉酚胺來製造活性醫藥成分。在某些實施例中，使用雙-羥萘甲酸替諾福韋埃拉酚胺來製造活性醫藥成分。

製品及套組

【0312】 可製備包括本文所闡述之一或多種晶型(例如本文所闡述之化合物)並調配於一或多種醫藥上可接受之賦形劑或其他成分中之組合物，置於適當容器中，並加以標記以用於治療指示病狀。因此，亦涵蓋一種製品(例如容器)，其包括本文所闡述之一或多種晶型之劑型及含有化合物使用說明書之標記。

【0313】 在一些實施例中，製品係包括本文所闡述之一或多種晶型之劑型及一或多種醫藥上可接受之賦形劑或其他成分之容器。在本文所闡述之製品之一些實施例中，劑型係溶液。

【0314】 亦涵蓋套組。舉例而言，套組可包括醫藥組合物之劑型及含有關於使用組合物來治療醫學病狀之說明書之包裝插頁。在另一實施例中，套組可包括多個個別劑型，每一劑型包括治療有效量之如本文所闡述之化合物；及關於將該等劑型投與有需要之人類之說明書。每一個別劑型可包括治療有效量之如本文所闡述之化合物與至少一種醫藥有效賦形劑之

組合。個別劑型可呈(例如)用於經口、非經腸或局部投與之溶液、錠劑、丸劑、膠囊、藥袋、舌下藥劑、凍乾粉劑、噴霧乾燥粉劑或液體組合物之形式。套組中之使用說明書可用於治療 *HIV* 病毒感染。說明書可針對本文所闡述之病毒感染及方法中之任一者。說明書可用於預防或治療現有病毒感染。

【0315】 在某些實施例中，本文所闡述之結晶或鹽形式可潛在地展現改良性質。舉例而言，在某些實施例中，本文所闡述之結晶或鹽形式可潛在地展現改良之穩定性。該改良之穩定性可對本文所闡述化合物之製造具有潛在有益影響，例如使得能夠在延長時間段內儲存製程中間體。改良之穩定性亦可潛在地有益於本文所闡述化合物之組合物或醫藥組合物。在某些實施例中，本文所闡述之結晶或鹽形式亦可潛在地改良本文所闡述化合物之產率，或潛在地改良本文所闡述化合物之品質。在某些實施例中，本文所闡述之結晶、鹽及溶劑合物形式亦可展現改良之藥物動力學性質及/或潛在改良之生物可用性。

方法

半雙羥萘酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I

【0316】 在約50℃至60℃下混合替諾福韋埃拉酚胺(約1 g)與雙羥萘酸(約0.4 g)及四氫呋喃(約10 mL)。將溶液置於具有開口蓋之玻璃小瓶中並使其蒸發。將試樣進一步在烘箱中乾燥。將固體與乙腈混合。分離半雙羥萘酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I並如下文所論述進行表徵。亦發現，可使用乙醇、丙酮、乙酸異丙酯、甲基乙基酮、四氫呋喃或甲苯代替乙腈以形成半雙羥萘酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I。

【0317】 在產生半雙羥萘酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I之另一方法中，

在約70℃下組合替諾福韋埃拉酚胺(約10 g)、雙羥萘酸(約4 g)及四氫呋喃(約150 mL)。過濾溶液並蒸發。將固體在約40℃下溶於丙酮(約100 mL)中並冷卻至約室溫。添加半雙羥萘酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I之晶種。分離半雙羥萘酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I並如下文所論述進行表徵。

半雙羥萘酸替諾福韋埃拉酚胺晶型II

【0318】 將半雙羥萘酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I (約100 mg)與二氯甲烷(約1mL)混合。分離半雙羥萘酸替諾福韋埃拉酚胺晶型II並如下文所論述進行表徵。

癸二酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I

【0319】 將替諾福韋埃拉酚胺(約1 g)與癸二酸(約0.4 g)及丙酮(約10 mL)混合。將溶液置於具有開口蓋之玻璃小瓶中並使其蒸發。分離癸二酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I並如下文所論述進行表徵。

萘磺酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I

【0320】 將替諾福韋埃拉酚胺(約1 g)與2-萘磺酸(約0.4 g)及丙酮(約10 mL)混合。將溶液置於具有開口蓋之玻璃小瓶中並使其蒸發。分離萘磺酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I並如下文所論述進行表徵。

乳清酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I

【0321】 將替諾福韋埃拉酚胺(約1 g)與乳清酸(約0.3 g)及丙酮(約10 mL)混合。將溶液置於具有開口蓋之玻璃小瓶中並使其蒸發。分離乳清酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I並如下文所論述進行表徵。

乳清酸替諾福韋埃拉酚胺晶型II

【0322】 將乳清酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I與乙酸異丙酯在約室溫下混合不少於12小時。分離乳清酸替諾福韋埃拉酚胺晶型II並如下文所論述

進行表徵。亦發現，可使用四氫呋喃、乙酸乙酯或甲苯代替乙酸異丙酯以形成乳清酸替諾福韋埃拉酚胺晶型II。

乳清酸替諾福韋埃拉酚胺晶型III

【0323】 將乳清酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I與水在約室溫下混合不少於12小時。分離乳清酸替諾福韋埃拉酚胺晶型III並如下文所論述進行表徵。

香草酸替諾福韋埃拉酚胺

【0324】 將1 g替諾福韋埃拉酚胺游離鹼在50℃下溶於10 mL丙酮中，過濾並與0.35 g (1當量)香草酸混合以獲得溶液。將溶液在約21℃下攪拌過夜以形成漿液。藉由過濾分離漿液並在50℃及真空下乾燥。

雙-羥萘甲酸替諾福韋埃拉酚胺

【0325】 將4 g替諾福韋埃拉酚胺游離鹼與1.5當量1-羥基-2-萘甲酸在10 mL THF中混合以形成溶液，乾燥以在約50℃下於旋轉蒸發儀中發泡。在約21℃下於1 mL DCM中攪拌200 mg至500 mg所得固體。在使蓋開口下蒸發試樣且變成稠糖漿。將糖漿進一步在57℃下蒸發且其在16小時時段期間發生結晶。使用此結晶材料對替諾福韋埃拉酚胺與1.5當量1-羥基-2-萘甲酸在溶劑(例如甲醇、乙醇、丙酮、異丙醇、MIBK、乙酸乙酯、乙酸異丙酯、甲苯)中之溶液加晶種，且其皆結晶為相同形式。

【0326】 或者，將4 g替諾福韋埃拉酚胺游離鹼在50℃下溶於40 mL丙酮中，過濾，裝填3.16 g 1-羥基-萘甲酸(2當量)以形成溶液。將溶液在50℃下於旋轉蒸發儀中乾燥成發泡體，並再溶於40 mL IPAc(乙酸異丙酯)中。使用雙-羥萘甲酸替諾福韋埃拉酚胺之晶體對溶液加晶種，超音波處理，且隨後立即形成稠漿液。使用16 mL IPAc稀釋漿液，過濾，並在50

°C下於真空烘箱中乾燥三天。

【0327】藉由各種分析技術(包含X射線粉末繞射(XRPD)、差示掃描量熱法(DSC)及熱重分析(TGA))使用下述程序來表徵本發明晶型。

【0328】X射線粉末繞射(XRPD)：在PANanalytical XPERT-PRO繞射儀上於環境條件下於下列實驗設置下收集XRPD圖案：45 KV，40 mA， $K\alpha 1=1.5406 \text{ \AA}$ ，掃描範圍：2 - 40°，步長：0.0084或0.0167°，量測時間：5 min。

【0329】半雙羥萘酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I之XRPD圖案表示於圖1中。

【0330】半雙羥萘酸替諾福韋埃拉酚胺晶型II之XRPD圖案表示於圖3中。

【0331】癸二酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I之XRPD圖案表示於圖5中。

【0332】萘磺酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I之XRPD圖案表示於圖7中。

【0333】乳清酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I之XRPD圖案表示於圖9中。

【0334】乳清酸替諾福韋埃拉酚胺晶型II之XRPD圖案表示於圖11中。

【0335】乳清酸替諾福韋埃拉酚胺晶型III之XRPD圖案表示於圖13中。

【0336】香草酸替諾福韋埃拉酚胺之XRPD圖案表示於圖15中。

【0337】雙-羥萘甲酸替諾福韋埃拉酚胺之XRPD圖案表示於圖17

中。

【0338】 差示掃描量熱法(DSC)：在配備有50位置自動採樣儀之TA儀器Q2000系統上收集DSC溫度記錄圖。使用經驗證鋼來校準能量及溫度。通常，將於具針孔鋁盤中之1 – 5 mg每一試樣以10℃/min自25℃加熱至300℃。在整個量測中於試樣上維持50 mL/min下之乾燥氮吹掃。將熔融吸熱之起點報告為熔點。

【0339】 半雙羥萘酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I之DSC表示於圖2中。

【0340】 半雙羥萘酸替諾福韋埃拉酚胺晶型II之DSC表示於圖4中。

【0341】 癸二酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I之DSC表示於圖6中。

【0342】 萘磺酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I之DSC表示於圖8中。

【0343】 乳清酸替諾福韋埃拉酚胺晶型I之DSC表示於圖10中。

【0344】 乳清酸替諾福韋埃拉酚胺晶型II之DSC表示於圖12中。

【0345】 乳清酸替諾福韋埃拉酚胺晶型III之DSC表示於圖14中。

【0346】 香草酸替諾福韋埃拉酚胺之DSC表示於圖16中。

【0347】 雙-羥萘甲酸替諾福韋埃拉酚胺之DSC表示於圖18中。

溶解度篩選

【0348】 在含有預稱量固體之小瓶中，在大約22℃下以小增量添加去離子水。藉由渦旋混合器攪動固體/液體混合物並保持於室溫下。繼續添加去離子水並重複混合直至固體完全溶解為止。藉由前述程序量測各種鹽之溶解度且值反映於下表2中。

表2

鹽形式	溶解度
TAF半雙羥萘酸鹽	0.15 mg/mL

TAF癸二酸鹽	0.7 mg/mL
TAF萘磺酸鹽	7 mg/mL
TAF乳清酸鹽	1.7 mg/mL
TAF香草酸鹽	1.6 mg/mL
TAF雙-羥萘甲酸鹽	0.2 mg/mL
TAF半富馬酸鹽(對照)	20 mg/mL

【0349】 鹽形式之較低溶解度(與半富馬酸鹽相比)提供對應於長效調配物之延長持續時間之釋放。

【0350】 每一參考文獻(包含所有專利、專利申請案及本申請案中所引用之公開案)之全部內容以引用方式併入本文中，如同其中之每一者個別地併入一般。另外，應瞭解，在本發明之上述教示內容中，熟習此項技術者可對本發明作出某些改變或修改，且該等等效內容仍在由本申請案之隨附申請專利範圍所定義之本發明範圍內。每一參考文獻(包含所有專利、專利申請案及本申請案中所引用之公開案)之全部內容以引用方式併入本文中，如同其中之每一者個別地併入一般。另外，應瞭解，在本發明之上述教示內容中，熟習此項技術者可對本發明作出某些改變或修改，且該等等效內容仍在由本申請案之隨附申請專利範圍所定義之本發明範圍內。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種雙-羥萘甲酸替諾福韋埃拉酚胺之晶型。

【請求項2】

如請求項1之晶型，其特徵在於具有2- θ 在約 4.5° 、 8.9° 、 11.2° 、 14.4° 、 15.4° 、 18.8° 、 21.7° 及 $25.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 處之峰之X射線粉末繞射圖案。

【請求項3】

如請求項1之晶型，其特徵在於具有2- θ 在約 7.7° 、 14.7° 、 21.9° 、 25.9° 、 32.9° 、 33.8° 及 $36.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 處之峰之X射線粉末繞射圖案。

【請求項4】

如請求項1至3中任一項之晶型，其特徵在於實質上如圖17中所界定之X射線粉末繞射(XRPD)圖案。

【請求項5】

如請求項1至3中任一項之晶型，其特徵在於實質上如圖18中所界定之差示掃描量熱法(DSC)圖案。

【請求項6】

一種醫藥組合物，其包括治療有效量之如請求項1至5中任一項之晶型及醫藥上可接受之賦形劑。

【請求項7】

如請求項6之醫藥組合物，其進一步包括一至三種其他治療劑。

【請求項8】

如請求項7之醫藥組合物，其中該等其他治療劑各自具有對抗HIV之活性。

【請求項9】

如請求項6至8中任一項之醫藥組合物，其中該醫藥組合物係呈單位劑型。

【請求項10】

如請求項9之醫藥組合物，其中該單位劑型係皮下注射劑。

【請求項11】

一種醫藥組合物，其係藉由將治療有效量之如請求項1至5中任一項之晶型與醫藥上可接受之賦形劑組合加以製備。

【請求項12】

一種如請求項1至5中任一項之晶型之用途，其係用以製造用於治療病毒感染之醫藥品。

【請求項13】

如請求項12之用途，其中該病毒感染係由HIV引起。

【請求項14】

如請求項12之用途，其中該醫藥品係用於注射投與。

【請求項15】

如請求項12之用途，其中該醫藥品係用於肌內注射投與。

【請求項16】

如請求項12之用途，其中該醫藥品係用於皮下注射投與。

【請求項17】

如請求項16之用途，其中該醫藥品係呈懸浮液。

【請求項18】

如請求項13之用途，其中該醫藥品係呈長效調配物。

【請求項19】

如請求項18之用途，其中該長效調配物可保持活性至少30天。

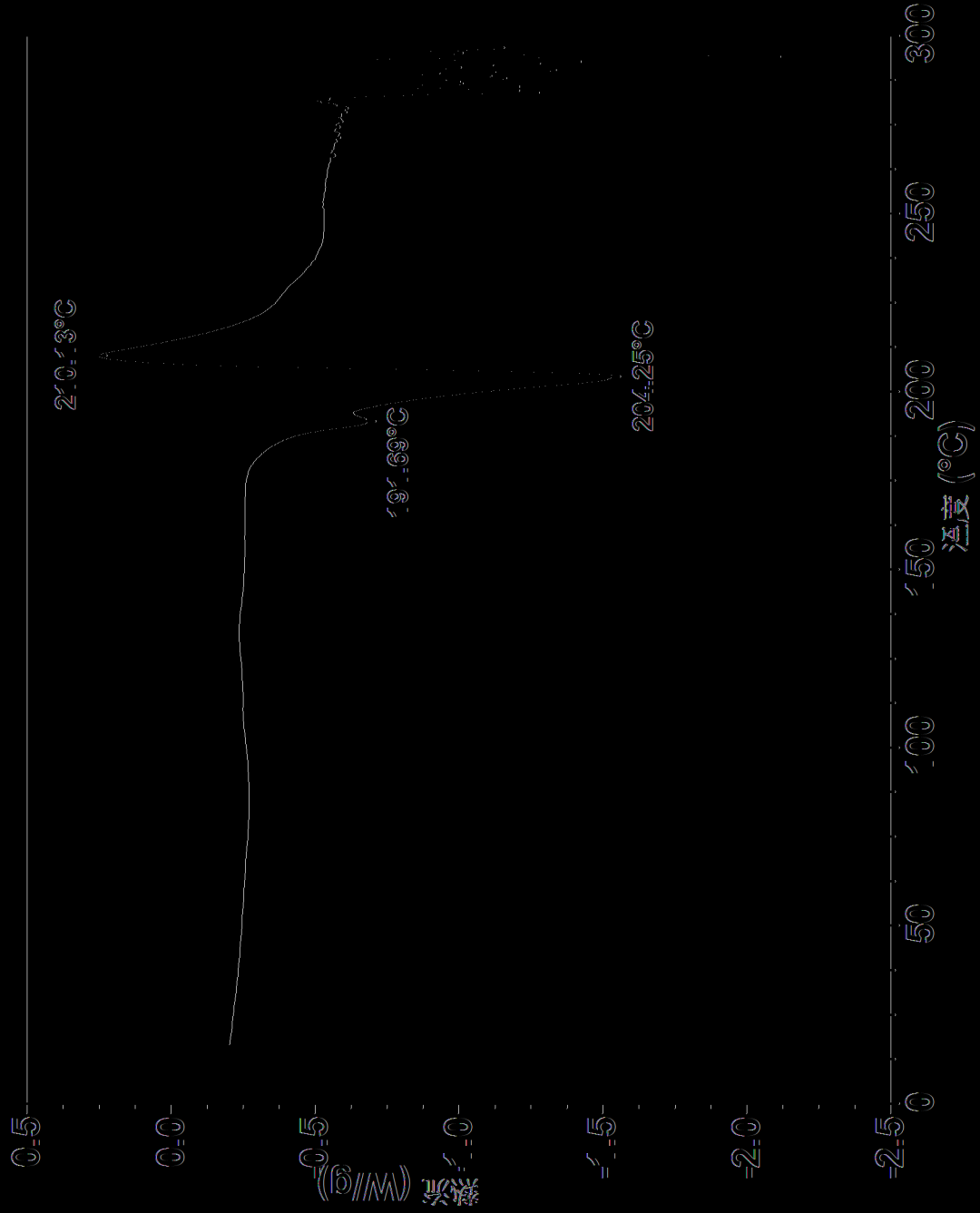
【請求項20】

如請求項19之用途，其中該長效調配物維持高於用於HIV治療之有效量之最小濃度($C_{\min}$)。



半雙脛素酸鹽複晶羧基拉動波呈型之DSC

[圖2]



聚(清酸酐-羧基-羧基-羧基-羧基)之DSC
[圖 10]

