



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I856415 B

(45)公告日：中華民國 113 (2024) 年 09 月 21 日

(21)申請案號：111142954

(22)申請日：中華民國 107 (2018) 年 04 月 30 日

(51)Int. Cl. : A61K31/706 (2006.01)

C07H19/23 (2006.01)

A61P31/14 (2006.01)

(30)優先權：2017/05/01

美國

62/492,364

(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：柏瑞克 凱翠恩 BRAK, KATRIEN (US)；卡拉 爾內斯特 A CARRA, ERNEST A. (US)；希曼 拉斯 V HEUMANN, LARS V. (US)；納森 奈特 LARSON, NATE (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

期刊 Dustin Siegel et al., " Discovery and Synthesis of a Phosphoramidate Prodrug of a Pyrrolo[2,1- f][triazin-4-amino] Adenine C-Nucleoside (GS-5734) for the Treatment of Ebola and Emerging Viruses ", J. Med. Chem., 60, 2017, 1648-1661.

審查人員：劉祥音

申請專利範圍項數：66 項 圖式數：29 共 129 頁

(54)名稱

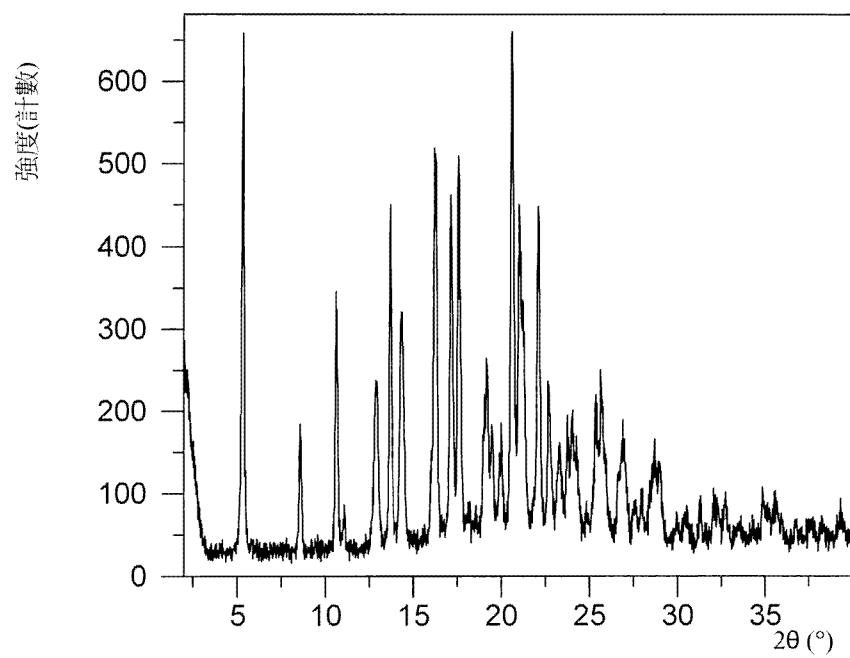
(S)-2-乙基丁基 2-(((S)-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-氨基吡咯并[2,1-F][1,2,4]三嗪-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲氧基)(苯氧基)磷醯基)胺基)丙酸酯之結晶形式

(57)摘要

本發明係關於用於治療病毒感染之(S)-2-乙基丁基 2-(((S)-(((2R,3S, 4R,5R)-5-(4-氨基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲氧基)(苯氧基)磷醯基)胺基)丙酸酯之新穎鹽及結晶形式。在一些實施例中，該病毒感染係由選自由沙粒病毒科(Arenaviridae)、冠狀病毒科(Coronaviridae)、絲狀病毒科(Filoviridae)、黃病毒科(Flavi-viridae)及副黏液病毒科(Paramyxoviridae)組成之群之病毒引起。

The present invention relates to novel salts and crystalline forms of (S)-2-ethylbutyl 2-(((S)-(((2R,3S, 4R,5R)-5-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2, 4]triazin-7-yl)-5-cyano-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl) methoxy)(phenoxy)phosphoryl)amino)propanoate for use in treating viral infections. In some embodiments, the viral infection is caused by a virus selected from the group consisting of Arenaviridae, Coronaviridae, Filoviridae, Flaviviridae, and Paramyxoviridae.

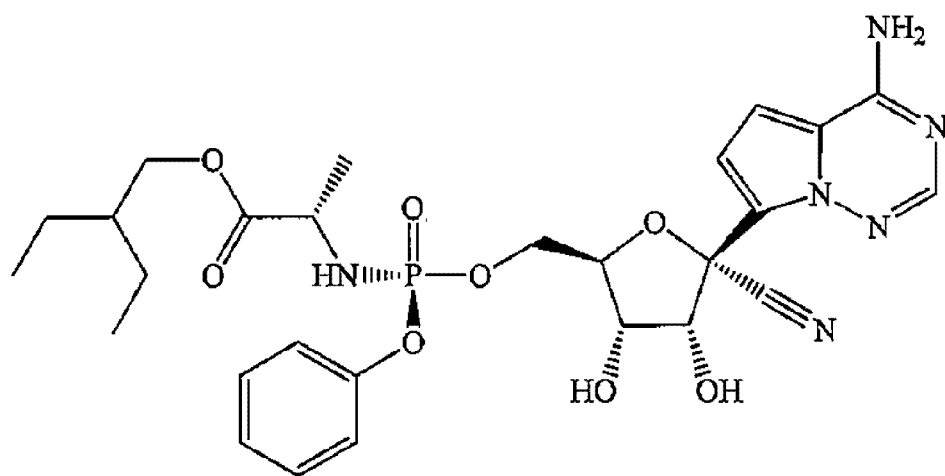
指定代表圖：



式I形式I之XRPD圖案

【圖1】

特徵化學式：



式I



I856415

【發明摘要】

【中文發明名稱】

(S)-2-乙基丁基2-(((S)-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-F][1,2,4]三嗪-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲氧基)(苯氧基)磷醯基)胺基)丙酸酯之結晶形式

【英文發明名稱】

CRYSTALLINE FORMS OF (S)-2-ETHYLBUTYL 2-(((S)-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-AMINOPYRROLO[2,1-F] [1,2,4]TRIAZIN-7-YL)-5-CYANO-3,4-DIHYDROXYTETRAHYDROFURAN-2-YL)METHOXY)(PHENOXY) PHOSPHORYL)AMINO)PROPANOATE

【中文】

本發明係關於用於治療病毒感染之(S)-2-乙基丁基2-(((S)-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲氧基)(苯氧基)磷醯基)胺基)丙酸酯之新穎鹽及結晶形式。在一些實施例中，該病毒感染係由選自由沙粒病毒科(*Arenaviridae*)、冠狀病毒科(*Coronaviridae*)、絲狀病毒科(*Filoviridae*)、黃病毒科(*Flaviviridae*)及副黏液病毒科(*Paramyxoviridae*)組成之群之病毒引起。

【英文】

The present invention relates to novel salts and crystalline forms of (S)-2-ethylbutyl 2-(((S)-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-cyano-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl)methoxy)(phenoxy)phosphoryl)amino)propanoate for use in treating viral infections. In some embodiments, the viral infection is caused by a

virus selected from the group consisting of *Arenaviridae*, *Coronaviridae*, *Filoviridae*, *Flaviviridae*, and *Paramyxoviridae*.

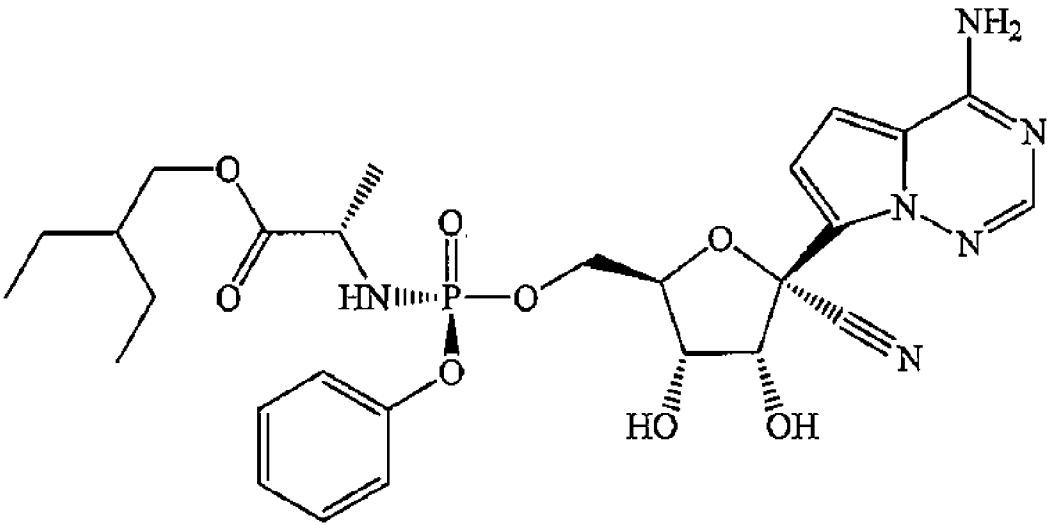
【指定代表圖】

圖1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



式I

【發明說明書】

【中文發明名稱】

(S)-2-乙基丁基2-(((S)-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-F][1,2,4]三嗪-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲氧基)(苯氧基)磷醯基)胺基)丙酸酯之結晶形式

【英文發明名稱】

CRYSTALLINE FORMS OF (S)-2-ETHYLBUTYL 2-(((S)-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-AMINOPYRROLO[2,1-F][1,2,4]TRIAZIN-7-YL)-5-CYANO-3,4-DIHYDROXYTETRAHYDROFURAN-2-YL)METHOXY)(PHENOXY) PHOSPHORYL)AMINO)PROPANOATE

【技術領域】

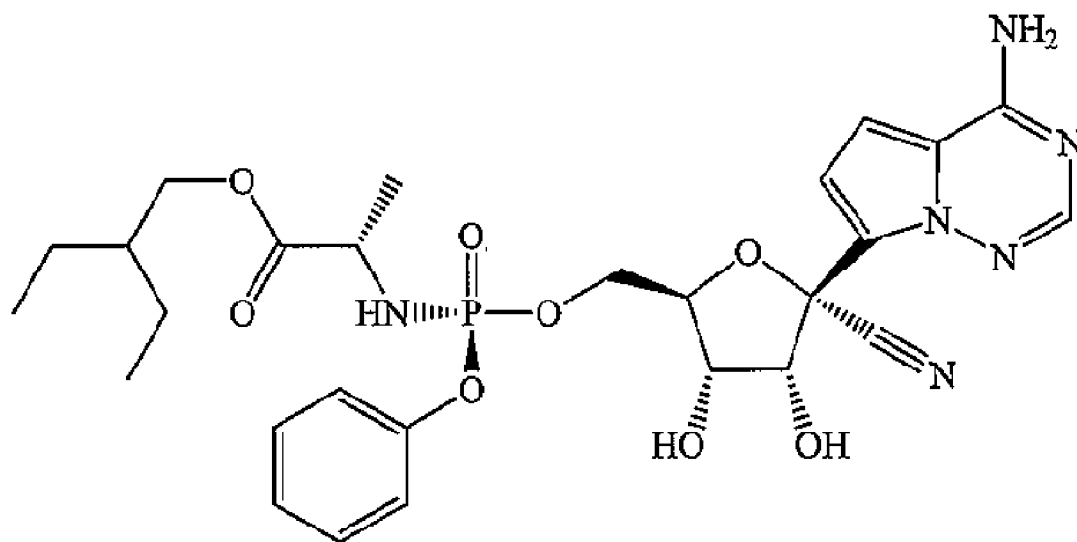
【0001】 本發明係關於(S)-2-乙基丁基2-(((S)-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲氧基)(苯氧基)磷醯基)胺基)丙酸酯之新穎結晶形式、醫藥調配物及其於治療病毒感染之治療用途。

【先前技術】

【0002】 針對一些沙粒病毒科(*Arenaviridae*)、冠狀病毒科(*Coronaviridae*)、絲狀病毒科(*Filoviridae*)、黃病毒科(*Flaviviridae*)及副黏液病毒科(*Paramyxoviridae*)病毒之預防及治療方法存在挑戰性，因為缺乏用於預防或管理此等感染之疫苗或曝露後治療模態。在一些情況下，病患僅接受支援性及資源密集型療法諸如電解質及體液平衡、氧氣、血壓維持或用於繼發感染之治療。因此，需要具有廣泛抗病毒活性潛勢之抗病毒療法。

【0003】 已知化合物(S)-2-乙基丁基2-(((S)-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-氨基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-5-氰基-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)(苯氧基)磷醯基)胺基)丙酸酯(在本文中稱作化合物1或式I)顯示針對沙粒病毒科、冠狀病毒科、絲狀病毒科及副黏液病毒科病毒之抗病毒性質(如Warren, T.等人, *Nature* (2016) 531:381-385中所述)及針對黃病毒科病毒之抗病毒性質(如2016年4月20日申請之共同待審之美國臨時專利申請案第62/325,419號中所述)。

【0004】 (S)-2-乙基丁基2-(((S)-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-氨基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-5-氰基-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)(苯氧基)磷醯基)胺基)丙酸酯或2-乙基丁基((S)-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-氨基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-5-氰基-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)(苯氧基)磷醯基)-L-丙胺酸酯具有以下結構：



式I

【0005】 希望具有該化合物之適用於治療用途及製造方法之物理安定形式。

【發明內容】

【0006】 在一些實施例中，本發明係關於式I之新穎形式。

【0007】 在一些實施例中，本發明係關於(S)-2-乙基丁基2-(((S)-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲氧基)(苯氧基)磷醯基)胺基)丙酸酯之結晶形式。

【0008】 在一些實施例中，本發明係關於(S)-2-乙基丁基2-(((S)-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲氧基)(苯氧基)磷醯基)胺基)丙酸酯形式I (式I形式I)。

【0009】 在一些實施例中，本發明係關於(S)-2-乙基丁基2-(((S)-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲氧基)(苯氧基)磷醯基)胺基)丙酸酯形式II (式I形式II)。

【0010】 在一些實施例中，本發明係關於(S)-2-乙基丁基2-(((S)-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲氧基)(苯氧基)磷醯基)胺基)丙酸酯形式III (式I形式III)。

【0011】 在一些實施例中，本發明係關於(S)-2-乙基丁基2-(((S)-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲氧基)(苯氧基)磷醯基)胺基)丙酸酯形式IV (式I形式IV)。

【0012】 在一些實施例中，本發明係關於(S)-2-乙基丁基2-(((S)-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲氧基)(苯氧基)磷醯基)胺基)丙酸酯結晶形式之混合

物(式I混合物)。

【0013】 在一些實施例中，本發明係關於(S)-2-乙基丁基2-(((S)-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲氧基)(苯氧基)磷醯基)胺基)丙酸酯形式II及(S)-2-乙基丁基2-(((S)-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲氧基)(苯氧基)磷醯基)胺基)丙酸酯形式IV之混合物(式I形式II及式I形式IV之混合物)。

【0014】 在一些實施例中，本發明係關於(S)-2-乙基丁基2-(((S)-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲氧基)(苯氧基)磷醯基)胺基)丙酸酯之結晶形式之混合物(混合物I)。

【0015】 在一些實施例中，本發明係關於(S)-2-乙基丁基2-(((S)-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲氧基)(苯氧基)磷醯基)胺基)丙酸酯之結晶形式之混合物(混合物II)。

【0016】 在一些實施例中，本發明係關於(S)-2-乙基丁基2-(((S)-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲氧基)(苯氧基)磷醯基)胺基)丙酸酯之結晶形式之混合物(混合物III)。

【0017】 在一些實施例中，本發明係關於(S)-2-乙基丁基2-(((S)-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲氧基)(苯氧基)磷醯基)胺基)丙酸酯馬來酸鹽形式I(式I馬來酸鹽形式I)。

【0018】 在一些實施例中，本發明係關於藉由投與文中所提供之式I化合物以治療沙粒病毒科、冠狀病毒科、絲狀病毒科、黃病毒科及副黏液病毒科病毒感染之方法。

【圖式簡單說明】

【0019】 圖1：式I形式I之XRPD圖案。

【0020】 圖2：式I形式I之DSC。

【0021】 圖3：式I形式I之TGA。

【0022】 圖4：式I形式I之DVS。

【0023】 圖5：式I形式II之XRPD圖案。

【0024】 圖6：式I形式II之DSC。

【0025】 圖7：式I形式II之TGA。

【0026】 圖8：式I形式II之DVS。

【0027】 圖9：式I形式III之經計算XRPD圖案。

【0028】 圖10：式I形式IV之XRPD圖案。

【0029】 圖11：式I形式IV之DSC。

【0030】 圖12：式I形式IV之TGA。

【0031】 圖13：式I之式I形式II及式I形式IV之混合物(混合物I)之XRPD圖案。

【0032】 圖14：式I之式I形式II及式I形式IV之混合物(混合物I)之DSC。

【0033】 圖15：式I之式I形式II及式I形式IV之混合物(混合物I)之TGA。

【0034】 圖16：式I之式I形式II及式I形式IV之混合物(混合物II)之

XRPD圖案。

【0035】 圖17：式I之式I形式II及式I形式IV之混合物(混合物II)之DSC。

【0036】 圖18：式I之式I形式II及式I形式IV之混合物(混合物II)之TGA。

【0037】 圖19：式I之式I形式II及式I形式IV之混合物(混合物III)之XRPD圖案。

【0038】 圖20：式I之式I形式II及式I形式IV之混合物(混合物III)之DSC。

【0039】 圖21：式I之式I形式II及式I形式IV之混合物(混合物III)之TGA。

【0040】 圖22：式I馬來酸鹽形式I之XRPD圖案。

【0041】 圖23：式I馬來酸鹽形式I之DSC。

【0042】 圖24：式I馬來酸鹽形式I之TGA。

【0043】 圖25：式I馬來酸鹽形式I之DVS。

【0044】 圖26：式I形式IV之XRPD圖案。

【0045】 圖27：式I形式II之固態NMR。

【0046】 圖28：式I形式II及形式IV之混合物(頂圖)、混合物III (中圖)及混合物I (底圖)之固態NMR。

【0047】 圖29：混合物III (頂圖)、式I形式II及形式IV之混合物 (中圖)及混合物II (底圖)之固態NMR。

【實施方式】

相關申請案之交叉參考

【0048】本申請案主張2017年5月1日申請之美國臨時專利申請案第62/492,364號之優先權，該案出於所有目的以全文引用之方式併入本文中。

I. 綜述

【0049】在以下說明中，描述某些特定細節以徹底理解本發明之各種實施例。然而，熟習此項技術者將瞭解，可在無此等細節之情況下實踐本發明。下文描述若干實施例且應瞭解，本發明意欲視為所主張標的之示例性說明，且無意將隨附申請專利範圍局限於所述特定實施例。本揭示內容通篇中所使用之標題僅出於方便而提供且不應理解為以任何方式限制申請專利範圍。任何標題下所述之實施例可與任何其他標題下所述之實施例組合。

II. 定義

【0050】除非文中另有要求，否則在本說明書及申請專利範圍通篇中，字詞「包含(comprise)」及其變型諸如「包括(comprises)」及「含有(comprising)」應理解為開放的包含性意義，亦即「包括(但不限於)」。

【0051】本說明書通篇中提及「一個實施例」或「一實施例」意謂結合該實施例所述之特定特徵、結構或特性係包括在本發明之至少一個實施例中。因此，本說明書通篇各種地方中之片語「在一個實施例中」或「在一實施例中」之出現不一定全部係指相同實施例。另外，特定特徵、結構或特性可以任何適宜方式組合於一個或多個實施例中。

【0052】本說明書通篇中提及「式I化合物」之實施例包括本文中所揭示之式及/或化合物之結晶、鹽、共晶體及溶劑合物形式。因此，片語「式I化合物」之出現包含結晶形式I至IV及其結晶形式之混合物、混合物

I至III及式I馬來酸鹽形式I。

【0053】 本文中所揭示之本發明意謂涵蓋藉由使一或多個原子經具有不同原子質量或質量數之原子置換而經同位素標記之式I之所有醫藥上可接受之化合物。可併入本揭示化合物中之同位素之實例包括氫、碳、氮、氧、磷、氟、氯及碘之同位素，諸如分別 ^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 。此等經放射標記化合物可藉由表徵例如作用位點或模式、或對藥理上重要作用位點之結合親和力而適用於幫助確定或量測該等化合物之有效性。式I之某些同位素標記化合物(例如彼等併入放射活性同位素者)係適用於藥物及/或受質組織分佈研究。鑑於易於併入及已有偵測方式，放射活性同位素氘(亦即 ^3H)及碳-14(亦即 ^{14}C)係特別適用於此目的。

【0054】 經較重同位素(諸如氘，亦即 ^2H)之取代可提供源自較大代謝安定性之某些治療優勢。例如，活體內半衰期可增加或可減小劑量需求。因此，較重同位素可在一些情形下較佳。

【0055】 經正子發射同位素(諸如 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{15}O 及 ^{13}N)之取代可適用於正子發射斷層掃描(PET)研究以檢查受質受體佔有率。式I之同位素標記化合物可一般使用適當同位素標記試劑代替先前採用的非標記試劑藉由熟習此項技術者已知的習知技術或藉由與彼等下文描述的實例中所述者類似的方法加以製備。

【0056】 「安定化合物」及「安定結構」意謂指示足夠穩健以經受自反應混合物單離至適用純度並調配成有效治療劑之化合物。

【0057】 「可選」及「視需要」意謂後續所述事件或情形可發生或可不發生，及該說明包括其中該事件或情形發生之情況及其不發生之情

況。例如，「視需要經取代之芳基」意謂該芳基基團可經取代或可未經取代且該說明包括經取代之芳基基團及未經取代之芳基基團。

【0058】「醫藥上可接受之賦形劑」包括(但不限於)已被美國食品與藥品管理局批准可接受用於人類或家畜動物之任何佐劑、載劑、賦形劑、助滑劑、增甜劑、稀釋劑、防腐劑、色素/著色劑、增味劑、表面活性劑、潤濕劑、分散劑、懸浮劑、安定劑、等滲劑、溶劑或乳化劑。

【0059】「醫藥組合物」係指本發明化合物及此項技術中所普遍接受之用於遞送生物活性物質至哺乳動物(例如人類)之介質之調配物。該介質包括用於其之所有醫藥上可接受之賦形劑。

【0060】「有效量」或「治療有效量」係指根據本發明之化合物之量，其在投與至有需要病患時足以實現治療疾病病況、病症或失調症，該等化合物對於該等疾病病況、病症或失調症具有效用。該量將足以引起組織系統或由研究者或醫師所尋求之病患之生物或醫學反應。根據本發明之化合物之構成治療有效量之量將視諸如以下因素而定：該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、該化合物之排泄速率、治療持續時間、治療中之疾病病況或失調症之類型及其嚴重度、與本發明化合物組合使用或同時使用之藥物、及病患之年齡、體重、健康狀況、性別及膳食。該治療有效量可由熟習此項技術者根據自己的知識、當前技術水平及本揭示內容加以確定。

【0061】如文中所使用，除非另有指示，否則術語「治療」意謂逆轉、緩解、抑制該術語適用之失調症或病症或該失調症或病症之一或多種症狀之進展或預防該術語適用之失調症或病症或該失調症或病症之一或多種症狀。如文中所使用，術語「治療」係指治療之行為，正如「治療」在

上文所定義。在一些實施例中，術語「治療」意欲意謂投與根據本發明之化合物或組合物以緩解或消除病患中沙粒病毒科病毒感染之症狀及/或減少病患中之病毒載量。在一些實施例中，如文中所使用之術語「治療」另外或替代地意欲意謂投與根據本發明之化合物或組合物以緩解或消除病患中冠狀病毒科病毒感染之症狀及/或減少病患中之病毒載量。在一些實施例中，如文中所使用之術語「治療」另外或替代地意欲意謂投與根據本發明之化合物或組合物以緩解或消除病患中絲狀病毒科病毒感染之症狀及/或減少病患中之病毒載量。在一些實施例中，如文中所使用之術語「治療」另外或替代地意欲意謂投與根據本發明之化合物或組合物以緩解或消除病患中黃病毒科病毒感染之症狀及/或減少病患中之病毒載量。在一些實施例中，如文中所使用之術語「治療」另外或替代地意欲意謂投與根據本發明之化合物或組合物以緩解或消除病患中副黏液病毒科病毒感染之症狀及/或減少病患中之病毒載量。在一些實施例中，如文中所使用之術語「治療」另外或替代地意欲意謂投與治療有效量之根據本發明之化合物或組合物以維持病患中之減少之病毒載量。

【0062】「預防」意謂不會造成疾病或病症之臨床症狀發展之該疾病或病症的任何治療。術語「預防」亦涵蓋將治療有效量之根據本發明之化合物或組合物投與給曝露至該病毒前之個體(例如曝露前預防治療)，以預防疾病症狀之出現及/或以預防病毒在血液中達到可偵測程度。

【0063】術語「個體」或「病患」係指已成為或將成為治療、觀測或實驗之目標物之動物，諸如哺乳動物(包括人類)。本文中所述之方法可適用於人類療法及/或獸醫應用。在一些實施例中，該個體係哺乳動物(或該病患)。在一些實施例中，該個體(或該病患)係人類、家畜動物(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、豚鼠、豬、兔子、狗及猴子)。在一些實施例中,該個體(或該病患)係人類。「有需要之人類(或病患)」係指可罹患或疑似罹患將受益於特定治療(例如經根據本申請案之文中所揭示化合物治療)之疾病或病症之人類。

【0064】 如文中所使用之術語「抗病毒劑」意欲意謂有效抑制病毒在人類中之形成及/或複製之藥劑(化合物或生物學),其包括(但不限於)干擾病毒在人類中之形成及/或複製所必需之宿主或病毒機制之藥劑。

【0065】 如文中所使用之術語「沙粒病毒科病毒複製之抑制劑」意欲意謂能夠減少或消除沙粒病毒科病毒在宿主細胞中複製(不論活體外、離體或活體內)之能力之藥劑。

【0066】 如文中所使用之術語「冠狀病毒科病毒複製之抑制劑」意欲意謂能夠減少或消除冠狀病毒科病毒在宿主細胞中複製(不論活體外、離體或活體內)之能力之藥劑。

【0067】 如文中所使用之術語「絲狀病毒科病毒複製之抑制劑」意欲意謂能夠減少或消除絲狀病毒科病毒在宿主細胞中複製(不論活體外、離體或活體內)之能力之藥劑。

【0068】 如文中所使用之術語「黃病毒科病毒複製之抑制劑」意欲意謂能夠減少或消除黃病毒科病毒在宿主細胞中複製(不論活體外、離體或活體內)之能力之藥劑。

【0069】 如文中所使用之術語「副黏液病毒科病毒複製之抑制劑」意欲意謂能夠減少或消除副黏液病毒科病毒在宿主細胞中複製(不論活體外、離體或活體內)之能力之藥劑。

【0070】「互變異構物」係指分子之一個原子至該相同分子之另一個原子之質子轉移。本發明包括任何該等化合物之互變異構物。

【0071】文中提及「約」一值或參數包括(及描述)關於該值或參數本身之實施例。例如，提及「約X」之描述包括「X」之描述。另外，除非內文另有明確指示，否則單數形式「一」及「該」包括複數個指示物。因此，例如，提及「該化合物」包括複數個此類化合物及提及「該分析法」包括提及一或多個分析法及熟習此項技術者已知之其等效物。

【0072】「醫藥上可接受」或「生理上可接受」係指適用於製備適用於獸醫或人類醫藥用途之醫藥組合物的化合物、鹽、組合物、劑型及其他材料。

【0073】「單位劑型」係指適合作為單一劑量用於個體(例如人類個體及其他哺乳動物)之物理離散單位，各單位含有經計算以產生所需治療效應之預定量活性材料，結合合適醫藥賦形劑。

【0074】當提及例如XRPD圖案、DSC熱譜、DVS圖或TGA圖時，術語「大體上如.....中所示」包括不一定與彼等本文中所述者一致，但當一般技術者考量時落於實驗誤差或偏差之限值內之圖案、熱譜或圖。混合物I至III應理解為具有不同比例之式I形式II與式I形式IV(式I形式II:式I形式IV)。因此，一般技術者將知曉，可存在式I形式II及式I形式IV之其他混合物且資料大體上如本文中所提供之XRPD圖案、DSC熱譜或TGA圖中所示，其中「大體上如.....所示」係指式I形式II及式I形式IV混合物之純度方面之變差。

【0075】在一些實施例中，針對化合物之特定結晶形式之術語「實質上純」或「實質上不含」意謂包含該結晶形式之組合物含有小於99重量

%、小於95重量%、小於90重量%、小於85重量%、小於80重量%、小於75重量%、小於70重量%、小於65重量%、小於60重量%、小於55重量%、小於50重量%、小於40重量%、小於30重量%、小於20重量%、小於15重量%、小於10重量%、小於5重量%或小於1重量%之其他物質，包括其他結晶形式及/或雜質。在一些實施例中，「實質上純」或「實質上不含」係指一物質不含其他物質，包括其他結晶形式及/或雜質。雜質可例如包括來自化學反應之副產物或剩餘試劑、污染物、降解產物、其他結晶形式、水及溶劑。

III. 結晶形式

A. 形式I

【0076】 希望開發式I之結晶形式，其可適用於合成式I化合物。式I之結晶形式可為合成式I之中間物。結晶形式可在可適用於醫學或醫藥用途之特定條件下具有諸如生物可用性、安定性、純度及/或可製造性之性質。

【0077】 式I之結晶形式(包括實質上純形式及實質上純形式之混合物)可提供生物可用性及安定性之優點、可適宜作為活性成分用於醫藥組合物中。醫藥原料藥或活性成分之晶體結構之變化可影響醫藥藥品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，易處理性、持續製備具有已知強度之劑量之能力)及安定性(例如，熱安定性、儲架期等)。此類變化可影響呈不同劑量或遞送形式(諸如溶液或固體口服劑型，包括錠劑及膠囊)之醫藥組合物之製備或調配。與諸如非結晶或非晶型形式之其他形式相比，結晶形式可提供所需或適宜吸濕性、粒度控制、溶解速率、溶解性、純度、物理及化學安定性、可製造性、產率及/或製程控

制。因此，式I之結晶形式可提供諸如以下之優點：改良活性劑之製造製程或化合物或活性成分之藥品形式之安定性或可儲藏性；及/或作為活性劑具有適宜生物可用性及/或安定性。

【0078】 已發現特定溶劑及/或方法之使用會產生式I之不同結晶形式，其可展現上述一或多種有利特性。用於製備本文中所述結晶形式之方法及此等結晶形式之表徵更詳細描述於下文中。

【0079】 上文中所提供之化合物名稱係根據IUPAC規則或使用ChemBioDraw Ultra加以命名且熟習此項技術者應瞭解，化合物結構可使用其他普遍認可之命名系統及符號加以命名或識別。以實例說明之，化合物可以一般名稱、系統性或非系統性名稱加以命名或識別。化學技術中所普遍認可之命名系統及符號包括(但不限於)化學摘要服務(Chemical Abstract Service, CAS)及國際純化學暨應用化學聯合會(International Union of Pure and Applied Chemistry, IUPAC)。因此，上文所提供之化合物結構亦可根據IUPAC命名或識別為(S)-2-乙基丁基2-(((S)-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲氧基)(苯氧基)磷醯基)胺基)丙酸酯，或根據ChemBioDraw Ultra命名或識別為2-乙基丁基((S)-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲氧基)(苯氧基)磷醯基)-L-丙胺酸酯，及命名或識別為CAS登錄號1809249-37-3。

【0080】 在特定實施例中，揭示式I之結晶形式。

式I形式I

【0081】 在一些實施例中，提供式I之結晶形式I (結晶式I形式I)，其

中該晶體結構展現大體上如圖1中所示之X-射線粉末繞射(XRPD)圖案。結晶式I形式I可顯示大體上如圖2中所示之示差掃描量熱法(DSC)熱譜。結晶式I形式I可顯示大體上如圖3中所示之熱重分析(TGA)圖。結晶式I形式I可顯示大體上如圖4中所示之動態蒸汽吸附(DVS)圖。

【0082】 在結晶式I形式I之一些實施例中，以下(a)-(d)中之至少一者、至少兩者、至少三者、至少四者或全部適用：(a)結晶式I形式I具有大體上如圖1中所示之XRPD圖案；(b)結晶式I形式I具有大體上如圖2中所示之DSC熱譜；(c)結晶式I形式I具有大體上如圖3中所示之TGA圖；(d)結晶式I形式I具有大體上如圖4中所示之DVS圖。

【0083】 在一些實施例中，結晶式I形式I具有以下性質：

- (a)大體上如圖1中所示之XRPD圖案；
- (b)大體上如圖2中所示之DSC熱譜；
- (c)大體上如圖3中所示之TGA圖；及
- (d)大體上如圖4中所示之DVS圖。

【0084】 在一些實施例中，結晶式I形式I具有顯示至少兩個、至少三個、至少四個、至少五個或至少六個具有如大體上如圖1中所示之XRPD圖案之最大強度之度數 2θ 反射的XRPD圖案。

【0085】 在一些實施例中，結晶式I形式I具有包含在 5.3° 、 20.6° 及 22.7° 的度數 2θ -反射($\pm 0.2^\circ 2\theta$)之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶式I形式I具有包含在 5.3° 、 20.6° 及 22.7° 的度數 2θ 反射($\pm 0.2^\circ 2\theta$)及 17.1° 及 20.0° 的度數 2θ 反射($\pm 0.2^\circ 2\theta$)中之一或多者之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶式I形式I具有包含在 5.3° 、 20.6° 及 22.7° 的度數 2θ 反射($\pm 0.2^\circ 2\theta$)及 17.1° 及 20.0° 的度數 2θ 反射($\pm 0.2^\circ 2\theta$)中之一者之XRPD圖案。

在一些實施例中，結晶式I形式I具有包含在 5.3° 、 20.6° 及 22.7° 的度數 2θ 反射($\pm 0.2^\circ 2\theta$)及 17.1° 及 20.0° 的度數 2θ 反射($\pm 0.2^\circ 2\theta$)中之兩者之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶式I形式I具有包含在 5.3° 、 20.6° 、 22.7° 、 17.1° 及 20.0° 的度數 2θ 反射($\pm 0.2^\circ 2\theta$)之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶式I形式I具有包含選自由 5.3° 、 20.6° 、 22.7° 、 17.1° 及 20.0° 組成之群的任何三個度數 2θ 反射($\pm 0.2^\circ 2\theta$)之XRPD圖案。

【0086】 在一些實施例中，結晶式I形式I具有包含在 5.3° 、 20.6° 、 22.7° 、 17.1° 及 20.0° 的度數 2θ 反射($\pm 0.2^\circ 2\theta$)及在 17.6° 、 16.3° 及 13.7° 的度數 2θ 反射($\pm 0.2^\circ 2\theta$)中之一或多者之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶式I形式I具有包含在 5.3° 、 20.6° 、 22.7° 、 17.1° 及 20.0° 的度數 2θ 反射($\pm 0.2^\circ 2\theta$)及在 17.6° 、 16.3° 及 13.7° 的度數 2θ 反射($\pm 0.2^\circ 2\theta$)中之一者之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶式I形式I具有包含在 5.3° 、 20.6° 、 22.7° 、 17.1° 及 20.0° 的度數 2θ 反射($\pm 0.2^\circ 2\theta$)及在 17.6° 、 16.3° 及 13.7° 的度數 2θ 反射($\pm 0.2^\circ 2\theta$)中之兩者之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶式I形式I具有包含在 5.3° 、 20.6° 、 22.7° 、 17.1° 、 20.0° 、 17.6° 、 16.3° 及 13.7° 的度數 2θ 反射($\pm 0.2^\circ 2\theta$)之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶式I形式I具有包含選自由 5.3° 、 20.6° 、 22.7° 、 17.1° 、 20.0° 、 17.6° 、 16.3° 及 13.7° 組成之群的任何三個度數 2θ 反射($\pm 0.2^\circ 2\theta$)之XRPD圖案。

式I形式II

【0087】 在一些實施例中，提供式I之結晶形式II (結晶式I形式II)，其中該晶體結構顯示大體上如圖5中所示之X-射線粉末繞射(XRPD)圖案。結晶式I形式II可顯示大體上如圖6中所示之示差掃描量熱法(DSC)熱譜。結晶式I形式II可顯示大體上如圖7中所示之熱重分析(TGA)圖。結晶

式I形式II可顯示大體上如圖8中所示之動態蒸汽吸附(DVS)圖。

【0088】 結晶式I形式II可具有以下尺寸之單位晶胞(如藉由單晶X-射線晶體學測定)： $a = 10.505 (2) \text{ \AA}$ ； $b = 12.736 (3) \text{ \AA}$ ； $c = 11.066 (2) \text{ \AA}$ ； $\alpha = 90^\circ$ ； $\beta = 100.105 (7)^\circ$ ；及 $\gamma = 90^\circ$ 。

【0089】 在結晶式I形式II之一些實施例中，以下(a)-(e)中之至少一者、至少兩者、至少三者、至少四者、至少五者或全部適用：(a)結晶式I形式II具有以下尺寸之單位晶胞(如藉由在100K溫度下之晶體X-射線晶體學測定)： $a = 10.505 (2) \text{ \AA}$ ； $b = 12.736 (3) \text{ \AA}$ ； $c = 11.066 (2) \text{ \AA}$ ； $\alpha = 90^\circ$ ； $\beta = 100.105 (7)^\circ$ ；及 $\gamma = 90^\circ$ ；(b)結晶式I形式II具有大體上如圖5中所示之XRPD圖案；(c)結晶式I形式II具有大體上如圖6中所示之DSC熱譜；(d)結晶式I形式II具有大體上如圖7中所示之TGA圖；(e)結晶式I形式II具有大體上如圖8中所示之DVS圖。在結晶式I形式II之一些實施例中，以下(a)-(f)中之至少一者、至少兩者、至少三者、至少四者、至少五者或全部適用：(a)結晶式I形式II具有以下尺寸之單位晶胞(如藉由在100K溫度下之晶體X-射線晶體學測定)： $a = 10.505 (2) \text{ \AA}$ ； $b = 12.736 (3) \text{ \AA}$ ； $c = 11.066 (2) \text{ \AA}$ ； $\alpha = 90^\circ$ ； $\beta = 100.105 (7)^\circ$ ；及 $\gamma = 90^\circ$ ；(b)結晶式I形式II具有大體上如圖5中所示之XRPD圖案；(c)結晶式I形式II具有大體上如圖6中所示之DSC熱譜；(d)結晶式I形式II具有大體上如圖7中所示之TGA圖；(e)結晶式I形式II具有大體上如圖8中所示之DVS圖；(f)結晶式I形式II具有大體上如圖27中所示之固態NMR。

【0090】 在一些實施例中，結晶式I形式II具有以下性質：

(a)以下尺寸之單位晶胞(如藉由在100K溫度下之晶體X-射線晶體學測定)： $a = 10.505 (2) \text{ \AA}$ ； $b = 12.736 (3) \text{ \AA}$ ； $c = 11.066$

(2) Å ; $\alpha = 90^\circ$; $\beta = 100.105 (7)^\circ$; 及 $\gamma = 90^\circ$;

(b)大體上如圖5中所示之XRPD圖案 ;

(c)大體上如圖6中所示之DSC熱譜 ;

(d)大體上如圖7中所示之TGA圖 ; 及

(e)大體上如圖8中所示之DVS圖。

【0091】 在一些實施例中，結晶式I形式II具有以下性質：

(a)以下尺寸之單位晶胞(如藉由在100K溫度下之晶體X-射線晶體學測定)： $a = 10.505 (2) \text{ Å}$; $b = 12.736 (3) \text{ Å}$; $c = 11.066$

(2) Å ; $\alpha = 90^\circ$; $\beta = 100.105 (7)^\circ$; 及 $\gamma = 90^\circ$;

(b)大體上如圖5中所示之XRPD圖案 ;

(c)大體上如圖6中所示之DSC熱譜 ;

(d)大體上如圖7中所示之TGA圖 ;

(e)大體上如圖8中所示之DVS圖 ; 及

(f)大體上如圖27中所示之固態NMR。

【0092】 在一些實施例中，結晶式I形式II具有以下性質：

具有在約 22.3° 、 16.9° 、 16.2° 、 13.8° 、 12.7° 、 22.5° 、 10.6° 及 14.5° $2\theta \pm 0.2^\circ$ 2- θ 之峰之X-射線粉末繞射(XRPD)圖案 ;

在 138°C 之示差掃描量熱法(DSC)熱譜峰 ; 及

如藉由單晶X-射線晶體學測定之具有以下尺寸之單位晶胞： $a = 10.505 (2) \text{ Å}$; $b = 12.736 (3) \text{ Å}$; $c = 11.066 (2) \text{ Å}$; $\alpha = 90^\circ$; $\beta = 100.105 (7)^\circ$; 及 $\gamma = 90^\circ$ 。

【0093】 在一些實施例中，結晶式I形式II具有顯示至少兩個、至少三個、至少四個、至少五個或至少六個具有大體上如圖5中所示之XRPD

圖案之最大強度之度數 2θ 反射的XRPD圖案。

【0094】 在一些實施例中，結晶式I形式II具有包含在 22.3° 、 16.9° 及 16.2° 的度數 2θ 反射($\pm 0.2^\circ 2\theta$)之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶式I形式II具有包含在 22.3° 、 16.9° 及 16.2° 的度數 2θ 反射($\pm 0.2^\circ 2\theta$)及在 13.8° 及 12.7° 的度數 2θ 反射($\pm 0.2^\circ 2\theta$)中之一或多者之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶式I形式II具有包含在 22.3° 、 16.9° 及 16.2° 的度數 2θ 反射($\pm 0.2^\circ 2\theta$)及在 13.8° 及 12.7° 的度數 2θ 反射($\pm 0.2^\circ 2\theta$)中之一者之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶式I形式II具有包含在 22.3° 、 16.9° 及 16.2° 的度數 2θ 反射($\pm 0.2^\circ 2\theta$)及在 13.8° 及 12.7° 的度數 2θ 反射($\pm 0.2^\circ 2\theta$)中之兩者之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶式I形式II具有包含在 22.3° 、 16.9° 、 16.2° 、 13.8° 及 12.7° 的度數 2θ 反射($\pm 0.2^\circ 2\theta$)之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶式I形式II具有包含選自由 22.3° 、 16.9° 、 16.2° 、 13.8° 及 12.7° 組成之群的任何三個度數 2θ 反射($\pm 0.2^\circ 2\theta$)之XRPD圖案。

【0095】 在一些實施例中，結晶式I形式II具有另外包含在 22.5° 、 10.6° 及 14.5° 的度數 2θ 反射($\pm 0.2^\circ 2\theta$)之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶式I形式II具有包含在 22.3° 、 16.9° 、 16.2° 、 13.8° 及 12.7° 的度數 2θ 反射($\pm 0.2^\circ 2\theta$)及在 22.5° 、 10.6° 及 14.5° 的度數 2θ 反射($\pm 0.2^\circ 2\theta$)中之一或多者之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶式I形式II具有包含在 22.3° 、 16.9° 、 16.2° 、 13.8° 及 12.7° 的度數 2θ 反射($\pm 0.2^\circ 2\theta$)及在 22.5° 、 10.6° 及 14.5° 的度數 2θ 反射($\pm 0.2^\circ 2\theta$)中之一者之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶式I形式II具有包含在 22.3° 、 16.9° 、 16.2° 、 13.8° 及 12.7° 的度數 2θ 反射($\pm 0.2^\circ 2\theta$)及在 22.5° 、 10.6° 及 14.5° 的度數 2θ 反射

($\pm 0.2^\circ 2\theta$)中之兩者之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶式I形式II具有包含在 22.3° 、 16.9° 、 16.2° 、 13.8° 、 12.7° 、 22.5° 、 10.6° 及 14.5° 的度數 2θ 反射($\pm 0.2^\circ 2\theta$)之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶式I形式II具有包含選自由 22.3° 、 16.9° 、 16.2° 、 13.8° 、 12.7° 、 22.5° 、 10.6° 及 14.5° 組成之群的任何三個度數 2θ 反射($\pm 0.2^\circ 2\theta$)之XRPD圖案。

式I形式III

【0096】 在一些實施例中，提供式I之結晶形式III (結晶式I形式III)，其中該晶體結構顯示大體上如圖9中所示之經計算粉末圖案。

【0097】 結晶式I形式III可具有以下尺寸之單位晶胞(如藉由單晶X-射線晶體學測定)： $a = 10.5800$ (4) Å； $b = 7.4526$ (4) Å； $c = 21.5691$ (12) Å； $\alpha = 90^\circ$ ； $\beta = 92.500$ (3) $^\circ$ ；及 $\gamma = 90^\circ$ 。

【0098】 在結晶式I形式III之一些實施例中，以下(a)-(g)中之至少一者、至少兩者、至少三者、至少四者、至少五者、至少六者、至少七者或全部適用：(a) 結晶形式III具有大體上如圖9中所示之經計算粉末圖案；(b)結晶式I形式III具有以下尺寸之單位晶胞(如藉由在100K溫度下之晶體X-射線晶體學測定)： $a = 10.5800$ (4) Å； $b = 7.4526$ (4) Å； $c = 21.5691$ (12) Å； $\alpha = 90^\circ$ ； $\beta = 92.500$ (3) $^\circ$ ；及 $\gamma = 90^\circ$ ；(c)結晶式I形式III具有單斜晶系；(d)結晶式I形式III具有P 21空間群；(e)結晶式I形式III具有 3884.0 (8) Å³之體積；(f)結晶式I形式III具有2的Z值；(g)結晶式I形式III具有 1.348 Mg/m³之密度。

【0099】 在一些實施例中，結晶式I形式III具有以下性質：

(a)大體上如圖9中所示之經計算粉末圖案；及

(b)以下尺寸之單位晶胞(如藉由在100K溫度下之晶體X-射

線晶體學測定)： $a = 10.5800 (4) \text{ \AA}$ ； $b = 7.4526 (4) \text{ \AA}$ ； $c = 21.5691 (12) \text{ \AA}$ ； $\alpha = 90^\circ$ ； $\beta = 92.500 (3)^\circ$ ；及 $\gamma = 90^\circ$ 。

【0100】 在一些實施例中，結晶式I形式III具有顯示至少兩個、至少三個、至少四個、至少五個或至少六個具有大體上如圖9中所示之計算粉末圖案之最大強度之度數 2θ 反射的經計算粉末圖案。

【0101】 在一些實施例中，結晶式I形式III具有包含在 4.1° 、 8.2° 、 17.1° 及 23.8° 的度數 2θ 反射($\pm 0.2^\circ 2\theta$)之經計算粉末圖案。在一些實施例中，結晶式I形式III具有包含選自由 4.1° 、 8.2° 、 17.1° 及 23.8° 組成之群的任何三個度數 2θ 反射($\pm 0.2^\circ 2\theta$)之經計算粉末圖案。

【0102】 在一些實施例中，結晶式I形式III具有包含在 4.1° 、 8.2° 、 17.1° 及 23.8° 的度數 2θ 反射($\pm 0.2^\circ 2\theta$)及在 16.9° 、 14.4° 及 25.6° 的度數 2θ 反射($\pm 0.2^\circ 2\theta$)中之一或多者之經計算粉末圖案。在一些實施例中，結晶式I形式III具有包含在 4.1° 、 8.2° 、 17.1° 及 23.8° 的度數 2θ 反射($\pm 0.2^\circ 2\theta$)及在 16.9° 、 14.4° 及 25.6° 的度數 2θ 反射($\pm 0.2^\circ 2\theta$)中之一者之經計算粉末圖案。在一些實施例中，結晶式I形式III具有包含在 4.1° 、 8.2° 、 17.1° 及 23.8° 的度數 2θ 反射($\pm 0.2^\circ 2\theta$)及在 16.9° 、 14.4° 及 25.6° 的度數 2θ 反射($\pm 0.2^\circ 2\theta$)中之兩者之經計算粉末圖案。在一些實施例中，結晶式I形式III具有包含在 4.1° 、 8.2° 、 17.1° 、 23.8° 、 16.9° 、 14.4° 及 25.6° 的度數 2θ 反射($\pm 0.2^\circ 2\theta$)之經計算粉末圖案。

式I形式IV

【0103】 在一些實施例中，提供式I之結晶形式IV (結晶式I形式IV)，其中該晶體結構顯示大體上如圖10中所示之X-射線粉末繞射(XRPD)圖案。結晶式I形式IV可顯示大體上如圖11中所示之示差掃描量熱

法(DSC)熱譜。結晶式I形式IV可顯示大體上如圖12中所示之熱重分析(TGA)圖。

【0104】 在結晶式I形式IV之一些實施例中，以下(a)-(c)中之至少一者、至少兩者或全部適用：(a)結晶式I形式IV具有大體上如圖10中所示之XRPD圖案；(b)結晶式I形式IV具有大體上如圖11中所示之DSC熱譜；(c)結晶式I形式IV具有大體上如圖12中所示之TGA圖。

【0105】 在一些實施例中，結晶式I形式IV具有以下性質：

(a)大體上如圖10中所示之XRPD圖案；

(b)大體上如圖11中所示之DSC熱譜；及

(c)大體上如圖12中所示之TGA圖。

【0106】 在一些實施例中，結晶式I形式IV具有顯示至少兩個、至少三個、至少四個、至少五個或至少六個具有大體上如圖10中所示之XRPD圖案之最大強度之度數 2θ 反射的XRPD圖案。

【0107】 在一些實施例中，結晶式I形式IV具有包含在 22.6° 、 19.9° 及 14.1° 的度數 2θ 反射($\pm 0.2^\circ 2\theta$)之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶式I形式IV具有包含在 22.6° 、 19.9° 及 14.1° 的度數 2θ 反射($\pm 0.2^\circ 2\theta$)及在 17.4° 、 8.0° 及 12.5° 的度數 2θ 反射($\pm 0.2^\circ 2\theta$)中之一或多者之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶式I形式IV具有包含在 22.6° 、 19.9° 及 14.1° 的度數 2θ 反射($\pm 0.2^\circ 2\theta$)及在 17.4° 、 8.0° 及 12.5° 的度數 2θ 反射($\pm 0.2^\circ 2\theta$)中之一者之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶式I形式IV具有包含在 22.6° 、 19.9° 及 14.1° 的度數 2θ 反射($\pm 0.2^\circ 2\theta$)及在 17.4° 、 8.0° 及 12.5° 的度數 2θ 反射($\pm 0.2^\circ 2\theta$)中之兩者之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶式I形式IV具有包含在 22.6° 、 19.9° 及 14.1° 的度數 2θ 反射($\pm 0.2^\circ 2\theta$)及在

17.4°、8.0°及12.5°的度數2 θ 反射(+/- 0.2°2 θ)中之三者之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶式I形式IV具有包含在22.6°、19.9°、14.1°、17.4°、8.0°及12.5°的度數2 θ 反射(+/- 0.2°2 θ)之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶式I形式IV具有包含選自由22.6°、19.9°、14.1°、17.4°、8.0°及12.5°組成之群的任何三個度數2 θ 反射(+/- 0.2°2 θ)之XRPD圖案。

B.式I之形式之混合物

混合物I

【0108】 在一些實施例中，提供式I之形式II及形式IV之混合物(混合物I)，其中該晶體結構顯示大體上如圖13中所示之X-射線粉末繞射(XRPD)圖案。混合物I可顯示大體上如圖14中所示之示差掃描量熱法(DSC)熱譜。混合物I可顯示大體上如圖15中所示之熱重分析(TGA)圖。

【0109】 在混合物I之一些實施例中，以下(a)-(c)中之至少一者、至少兩者或全部適用：(a)混合物I具有大體上如圖13中所示之XRPD圖案；(b)混合物I具有大體上如圖14中所示之DSC熱譜；(c)混合物I具有大體上如圖15中所示之TGA圖。

【0110】 在一些實施例中，混合物I具有以下性質：

- (a)大體上如圖13中所示之XRPD圖案；
- (b)大體上如圖14中所示之DSC熱譜；及
- (c)大體上如圖15中所示之TGA圖。

【0111】 在一些實施例中，混合物I具有顯示至少兩個、至少三個或至少四個具有大體上如圖13中所示之XRPD圖案之最大強度之度數2 θ 反射的XRPD圖案。

【0112】 在一些實施例中，混合物I具有包含在15.9°、22.6°及14.1°

的度數 2θ 反射($\pm 0.2^\circ 2\theta$)之XRPD圖案。在一些實施例中，混合物I具有包含在 15.9° 、 22.6° 及 14.1° 的度數 2θ 反射($\pm 0.2^\circ 2\theta$)及在 12.5° 的度數 2θ 反射($\pm 0.2^\circ 2\theta$)之XRPD圖案。在一些實施例中，混合物I具有包含在 15.9° 、 22.6° 、 14.1° 及 12.5° 的度數 2θ 反射($\pm 0.2^\circ 2\theta$)之XRPD圖案。在一些實施例中，混合物I具有包含選自由 15.9° 、 22.6° 、 14.1° 及 12.5° 組成之群的任何三個度數 2θ 反射($\pm 0.2^\circ 2\theta$)之XRPD圖案。

混合物II

【0113】 在一些實施例中，提供式I之形式II及形式IV之混合物(混合物II)，其中該晶體結構顯示大體上如圖16中所示之X-射線粉末繞射(XRPD)圖案。混合物II可顯示大體上如圖17中所示之示差掃描量熱法(DSC)熱譜。混合物II可顯示大體上如圖18中所示之熱重分析(TGA)圖。

【0114】 在混合物II之一些實施例中，以下(a)-(c)中之至少一者、至少兩者或全部適用：(a)混合物II具有大體上如圖16中所示之XRPD圖案；(b)混合物II具有大體上如圖17中所示之DSC熱譜；(c)混合物II具有大體上如圖18中所示之TGA圖。

【0115】 在一些實施例中，混合物II具有以下性質：

- (a)大體上如圖16中所示之XRPD圖案；
- (b)大體上如圖17中所示之DSC熱譜；及
- (c)大體上如圖18中所示之TGA圖。

【0116】 在一些實施例中，混合物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、至少八個、至少九個、至少十個、至少十一個、至少十二個具有大體上如圖16中所示之XRPD圖案之最大強度之度數 2θ 反射的XRPD圖案。

【0117】 在一些實施例中，混合物II具有包含在 16.1° 、 22.4° 及 12.7° 的度數 2θ 反射($\pm 0.2^\circ 2\theta$)之XRPD圖案。在一些實施例中，混合物II具有包含在 16.1° 、 22.4° 及 12.7° 的度數 2θ 反射($\pm 0.2^\circ 2\theta$)及在 24.2° 、 16.8° 及 8.1° 的度數 2θ 反射($\pm 0.2^\circ 2\theta$)中之一或多者之XRPD圖案。在一些實施例中，混合物II具有包含在 16.1° 、 22.4° 及 12.7° 的度數 2θ 反射($\pm 0.2^\circ 2\theta$)及在 24.2° 、 16.8° 及 8.1° 的度數 2θ 反射($\pm 0.2^\circ 2\theta$)中之一者之XRPD圖案。在一些實施例中，混合物II具有包含在 16.1° 、 22.4° 及 12.7° 的度數 2θ 反射($\pm 0.2^\circ 2\theta$)及在 24.2° 、 16.8° 及 8.1° 的度數 2θ 反射($\pm 0.2^\circ 2\theta$)中之兩者之XRPD圖案。在一些實施例中，混合物II具有包含在 16.1° 、 22.4° 及 12.7° 的度數 2θ 反射($\pm 0.2^\circ 2\theta$)及在 24.2° 、 16.8° 及 8.1° 的度數 2θ 反射($\pm 0.2^\circ 2\theta$)中之三者之XRPD圖案。在一些實施例中，混合物II具有包含在 16.1° 、 22.4° 、 12.7° 、 24.2° 、 16.8° 及 8.1° 的度數 2θ 反射($\pm 0.2^\circ 2\theta$)之XRPD圖案。在一些實施例中，混合物II具有包含選自由 16.1° 、 22.4° 、 12.7° 、 24.2° 、 16.8° 、 8.1° 、 13.9° 、 17.5° 、 11.1° 、 10.7° 、 14.7° 及 19.8° 組成之群的任何三個度數 2θ 反射($\pm 0.2^\circ 2\theta$)之XRPD圖案。

混合物III

【0118】 在一些實施例中，提供式I之形式II及形式IV之混合物(混合物III)，其中該晶體結構顯示大體上如圖19中所示之X-射線粉末繞射(XRPD)圖案。混合物III可顯示大體上如圖20中所示之示差掃描量熱法(DSC)熱譜。混合物III可顯示大體上如圖21中所示之熱重分析(TGA)圖。

【0119】 在混合物III之一些實施例中，以下(a)-(c)中之至少一者、至少兩者或全部適用：(a)混合物III具有大體上如圖19中所示之XRPD圖案；(b)混合物III具有大體上如圖20中所示之DSC熱譜；(c)混合物III具有

大體上如圖21中所示之TGA圖。

【0120】 在一些實施例中，混合物III具有以下性質：

- (a)大體上如圖19中所示之XRPD圖案；
- (b)大體上如圖20中所示之DSC熱譜；及
- (c)大體上如圖21中所示之TGA圖。

【0121】 在一些實施例中，混合物III具有顯示至少兩個、至少三個、至少四個或至少五個具有大體上如圖19中所示之XRPD圖案之最大強度之度數 2θ 反射的XRPD圖案。

【0122】 在一些實施例中，混合物III具有包含在 16.7° 、 12.6° 及 17.2° 的度數 2θ 反射($\pm 0.2^\circ 2\theta$)之XRPD圖案。在一些實施例中，混合物III具有包含在 16.7° 、 12.6° 及 17.2° 的度數 2θ 反射($\pm 0.2^\circ 2\theta$)及在 19.6° 及 14.1° 的度數 2θ 反射($\pm 0.2^\circ 2\theta$)中之一或多者之XRPD圖案。在一些實施例中，混合物III具有包含在 16.7° 、 12.6° 及 17.2° 的度數 2θ 反射($\pm 0.2^\circ 2\theta$)及在 19.6° 及 14.1° 的度數 2θ 反射($\pm 0.2^\circ 2\theta$)中之一者之XRPD圖案。在一些實施例中，混合物III具有包含在 16.7° 、 12.6° 及 17.2° 的度數 2θ 反射($\pm 0.2^\circ 2\theta$)及在 19.6° 及 14.1° 的度數 2θ 反射($\pm 0.2^\circ 2\theta$)中之兩者之XRPD圖案。在一些實施例中，混合物III具有包含在 16.7° 、 12.6° 、 17.2° 、 19.6° 及 14.1° 的度數 2θ 反射($\pm 0.2^\circ 2\theta$)之XRPD圖案。在一些實施例中，混合物III具有包含選自由 16.7° 、 12.6° 、 17.2° 、 19.6° 及 14.1° 組成之群的任何三個度數 2θ 反射($\pm 0.2^\circ 2\theta$)之XRPD圖案。

C. 式I馬來酸鹽形式I

【0123】 在一些實施例中，提供結晶式I馬來酸鹽(結晶式I馬來酸鹽形式I)，其中該晶體結構顯示大體上如圖22中所示之X-射線粉末繞射

(XRPD)圖案。結晶式I馬來酸鹽形式I可顯示大體上如圖23中所示之示差掃描量熱法(DSC)熱譜。結晶式I馬來酸鹽形式I可顯示大體上如圖24中所示之熱重分析(TGA)圖。結晶式I馬來酸鹽形式I可顯示大體上如圖25中所示之動態蒸汽吸附(DVS)圖。

【0124】 在結晶式I馬來酸鹽形式I之一些實施例中，以下(a)-(d)中之至少一者、至少兩者、至少三者或全部適用：(a)結晶式I馬來酸鹽形式I具有大體上如圖22中所示之XRPD圖案；(b)結晶式I馬來酸鹽形式I具有大體上如圖23中所示之DSC熱譜；(c)結晶式I馬來酸鹽形式I具有大體上如圖24中所示之TGA圖；及(d)結晶式I馬來酸鹽形式I具有大體上如圖25中所示之DVS圖。

【0125】 在一些實施例中，結晶式I馬來酸鹽形式I具有以下性質：

- (a)大體上如圖22中所示之XRPD圖案；
- (b)大體上如圖23中所示之DSC熱譜；
- (c)大體上如圖24中所示之TGA圖；及
- (d)大體上如圖25中所示之DVS圖。

【0126】 在一些實施例中，結晶式I馬來酸鹽形式I具有顯示至少兩個、至少三個、至少四個、至少五個或至少六個具有大體上如圖22中所示之XRPD圖案之最大強度之度數 2θ 反射的XRPD圖案。

【0127】 在一些實施例中，結晶式I馬來酸鹽形式I具有包含在 16.3° 、 4.6° 及 9.0° 的度數 2θ 反射($\pm 0.2^\circ 2\theta$)之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶式I馬來酸鹽形式I具有包含在 16.3° 、 4.6° 及 9.0° 的度數 2θ 反射($\pm 0.2^\circ 2\theta$)及在 6.2° 及 7.3° 的度數 2θ 反射($\pm 0.2^\circ 2\theta$)中之一或多者之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶式I馬來酸鹽形式I具有包含在 16.3° 、

4.6°及9.0°的度數2 θ 反射($\pm$ 0.2°2 θ)及在6.2°及7.3°的度數2 θ 反射($\pm$ 0.2°2 θ)中之一者之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶式I馬來酸鹽形式I具有包含在16.3°、4.6°及9.0°的度數2 θ 反射($\pm$ 0.2°2 θ)及在6.2°及7.3°的度數2 θ 反射($\pm$ 0.2°2 θ)中之兩者之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶式I馬來酸鹽形式I具有包含在16.3°、4.6°、9.0°、6.2°及7.3°的度數2 θ 反射($\pm$ 0.2°2 θ)之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶式I馬來酸鹽形式I具有包含選自由16.3°、4.6°、9.0°、6.2°及7.3°組成之群的任何三個度數2 θ 反射($\pm$ 0.2°2 θ)之XRPD圖案。

【0128】 在一些實施例中，結晶式I馬來酸鹽形式I具有包含在16.3°、4.6°、9.0°、6.2°及7.3°的度數2 θ 反射($\pm$ 0.2°2 θ)及在17.8°、15.1°及14.7°的度數2 θ 反射($\pm$ 0.2°2 θ)中之一或多者之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶式I馬來酸鹽形式I具有包含在16.3°、4.6°、9.0°、6.2°及7.3°的度數2 θ 反射($\pm$ 0.2°2 θ)及在17.8°、15.1°及14.7°的度數2 θ 反射($\pm$ 0.2°2 θ)中之一者之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶式I馬來酸鹽形式I具有包含在16.3°、4.6°、9.0°、6.2°及7.3°的度數2 θ 反射($\pm$ 0.2°2 θ)及在17.8°、15.1°及14.7°的度數2 θ 反射($\pm$ 0.2°2 θ)中之兩者之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶式I馬來酸鹽形式I具有包含在16.3°、4.6°、9.0°、6.2°、7.3°、17.8°、15.1°及14.7°的度數2 θ 反射($\pm$ 0.2°2 θ)之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶式I馬來酸鹽形式I具有包含選自由16.3°、4.6°、9.0°、6.2°、7.3°、17.8°、15.1°及14.7°組成之群的任何三個度數2 θ 反射($\pm$ 0.2°2 θ)之XRPD圖案。

IV. 醫藥組合物

【0129】 對於投與目的，在一些實施例中，本文中所述化合物係作

為化學原料投與或調配成醫藥組合物。本發明之醫藥組合物包含治療有效量之式I化合物(包括其形式)及醫藥上可接受之賦形劑。式I化合物係以有效治療受關注之特定疾病或病症之量存在於組合物中。式I化合物之活性可由熟習此項技術者測定，例如如本文中所述。適當治療有效濃度及劑量可由熟習此項技術者容易確定。在一些實施例中，式I化合物係以約5 mg至約300 mg之量存在於醫藥組合物中。在一些實施例中，式I化合物係以約100 mg至約200 mg之量存在於醫藥組合物中。在一些實施例中，式I化合物係以約5 mg至約100 mg之量存在於醫藥組合物中。在一些實施例中，式I化合物係以約5 mg至約20 mg之量存在於醫藥組合物中。在一些實施例中，式I化合物係以約130 mg至約160 mg之量存在於醫藥組合物中。在一些實施例中，式I化合物係以約5 mg、10 mg、25 mg、50 mg、75 mg、100 mg、150 mg、200 mg、250 mg或約300 mg之量存在於醫藥組合物中。在一些實施例中，式I化合物係以約10 mg之量存在於醫藥組合物中。在一些實施例中，式I化合物係以約150 mg之量存在於醫藥組合物中。在一些實施例中，式I化合物係以約10 mg之量存在於醫藥組合物中。在一些實施例中，式I化合物係以約150 mg之量存在於醫藥組合物中。

【0130】 呈純形式或呈適當醫藥組合物形式之本發明化合物之投與可經由用於提供類似效用之藥劑之可接受投與模式中之任一者加以進行。本發明之醫藥組合物可藉由合併本發明化合物與適當醫藥上可接受之賦形劑來製備，且可調配成呈固體、半固體或氣體形式之製劑，諸如錠劑、膠囊、粉劑、顆粒、軟膏、溶液、栓劑、注射劑、吸入劑、凝膠、微球體及氣霧劑。本發明之醫藥組合物可藉由合併本發明化合物與適當醫藥上可接受之賦形劑來製備，且可調配成呈固體、半固體或氣體形式之製劑，諸如

固體分散體及固體溶液。投與該等醫藥組合物之典型途徑包括(但不限於)經口、局部、經皮、吸入、非經腸、舌下、經頰、經直腸、經陰道及鼻內。在一些實施例中，該醫藥組合物係經製備以用於非經腸投與。在一特定實施例中，該醫藥組合物為溶液。本發明之醫藥組合物係經調配以使含於其中之活性成分在將該組合物投與病患後為生物可利用。欲對個體或病患投與之組合物採用一或多個劑量單位之形式，其中例如錠劑可為單一劑量單位，及呈氣霧劑形式之本發明化合物之容器可容納複數個劑量單位。製備此類劑型之實際方法係已知或將為熟習此項技術者知曉；例如，參見 *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*，第20版 (Philadelphia College of Pharmacy and Science, 2000)。欲投與之組合物將始終含有治療有效量之本發明化合物以根據本發明之教示治療受關注之疾病或病症。

【0131】本發明之醫藥組合物可藉由醫藥技術中熟知之方法製備。例如，意欲藉由注射投與之醫藥組合物可藉由合併本發明化合物與無菌蒸餾水以形成溶液製備。或者，意欲藉由注射投與之醫藥組合物可藉由合併本發明化合物與無菌逆滲透水以形成溶液製備。可添加表面活性劑或其他增溶賦形劑以促進形成均質溶液或懸浮液。表面活性劑係與本發明化合物非共價相互作用以促進該化合物溶解或均質懸浮於水性遞送系統中之化合物。

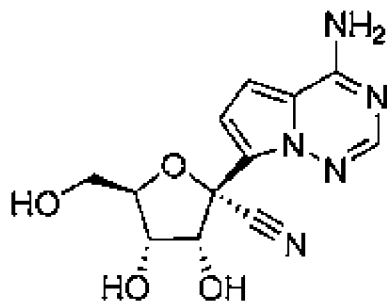
【0132】在其他實施例中，意欲用於經口投與之固體醫藥組合物可藉由混合治療有效量之本發明化合物與至少一種適宜醫藥上可接受之賦形劑以形成固體預調配組合物，隨後可輕易再分成等效單位劑型(諸如錠劑、丸劑及膠囊)而製備。因此，在一些實施例中，提供一種醫藥組合

物，其包括治療有效量之式I化合物及醫藥上可接受之賦形劑。

【0133】 本發明化合物係以治療有效量投與，該治療有效量將視各種因素而變化，該等因素包括所用特定化合物之活性；該化合物之代謝安定性及作用時間長度；病患之年齡、體重、一般健康、性別及膳食；投與之方式及時間；排泄速率；藥物組合；特定病症或病況之嚴重度；及經歷治療之個體。在一些實施例中，只要病患被感染、潛伏感染或為預防感染，本發明化合物可以單獨或與其他抗病毒劑組合投與一天一次、或一天兩次、或一天三次、或一天四次(例如多年、數月、數週或數天)。

【0134】 本發明之組合物可包括任何適宜純度之式I化合物。例如，式I化合物可具有至少99.0%或至少99.1%、99.2%、99.3%、99.4%、99.5%、99.6%、99.7%、99.8%或至少99.9%之純度。在一些實施例中，本發明提供具有純度至少99.1%之式I化合物之組合物。在一些實施例中，本發明提供具有純度至少99.3%之式I化合物之組合物。在一些實施例中，本發明提供具有純度至少99.5%之式I化合物之組合物。在一些實施例中，本發明提供具有純度至少99.7%之式I化合物之組合物。

【0135】 本發明之組合物中存在之雜質可包括未反應之初始材料、非所需之副產物及其他材料。代表性雜質包括雜質A：



雜質A可以小於約0.5% (重量/重量)或小於約0.45%、0.40%、0.35%、0.30%、0.25%、0.20%、0.15%、0.10%、0.09%、0.08%、0.07%、

0.06%、0.05%、0.04%、0.03%、0.02%或小於約0.01% (重量/重量)之量存在於本發明之組合物中。在一些實施例中，式I化合物之組合物包括小於0.10% (重量/重量)之雜質A。在一些實施例中，式I化合物之組合物包括小於0.05% (重量/重量)之雜質A。

【0136】 在一些實施例中，式I化合物之組合物可具有至少99.1%之純度，其中該組合物包括小於0.10%(重量/重量)之雜質A。在一些實施例中，式I化合物之組合物可具有至少99.1%之純度，其中該組合物包括小於0.05%(重量/重量)之雜質A。在一些實施例中，式I化合物之組合物可具有至少99.1%之純度，其中該組合物包括小於0.04%(重量/重量)之雜質A。在一些實施例中，式I化合物之組合物可具有至少99.5%之純度，其中該組合物包括小於0.04%(重量/重量)之雜質A。在一些實施例中，式I化合物之組合物可具有至少99.5%之純度，其中該組合物包括小於0.04%(重量/重量)之雜質A。

式I

【0137】 亦提供包含如本文中所述之至少一種、至少兩種、至少三種或全部式I之結晶形式之組合物。在一特定實施例中，提供包含本文中所述之一種式I化合物之組合物。在一特定實施例中，提供包含本文中所述之兩種式I化合物之組合物。在一特定實施例中，提供包含本文中所述之三種式I化合物之組合物。在一特定實施例中，提供包含本文中所述之四種式I化合物之組合物。在一特定實施例中，提供包含本文中所述之式I形式II及式I形式IV之混合物之組合物。在其他實施例中，本文中所述之組合物可包含實質上純結晶形式或可實質上不含其他結晶形式及/或雜質。

【0138】 在一些實施例中，該組合物包含式I之結晶形式。在一些實施例中，提供包含如本文中所述之結晶形式之組合物，其中該組合物內之式I化合物係實質上純(亦即，本文中所述之式I之實質上純化合物)。在包含式I之結晶形式之組合物之特定實施例中，該組合物中存在之至少約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%之式I係本文中所揭示之結晶形式中之一者。在一些實施例中，該組合物包括至少約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%之式I之結晶形式中之一者。

【0139】 在包含本文中所揭示之結晶形式之組合物之其他實施例中，該組合物中存在之小於約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%之式I係式I之其他非晶型或晶體形式及/或雜質。

【0140】 在包含本文中所揭示之結晶形式之組合物之又其他實施例中，相對於所存在之結晶形式之質量，雜質占小於約5%、小於約4%、小於約3%、小於約2%或小於約1%之總質量。雜質可例如包括來自合成式I之副產物、污染物、降解產物、其他結晶形式、非晶型、水及溶劑。在一些實施例中，雜質包括來自合成式I之製程之副產物。在一些實施例中，雜質包括來自合成式I之製程之污染物。在一些實施例中，雜質包括式I之降解產物。在一些實施例中，雜質包括式I之其他結晶形式。在一些實施例中，雜質包括水或溶劑。在包含本文中所揭示之結晶形式之組合物之一些實施例中，雜質係選自由來自合成式I之副產物、污染物、降解產物、

其他結晶形式、水、溶劑及其組合組成之群。

組合療法

【0141】 在一些實施例中，提供一種用於治療人類之沙粒病毒科病毒感染之方法，其包括對該人類投與治療有效量之本文中所揭示之化合物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)另外治療劑之組合。在一些實施例中，提供一種用於治療人類之拉薩(Lassa)病毒感染之方法，其包括對該人類投與治療有效量之本文中所揭示之化合物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)另外治療劑之組合。在一些實施例中，提供一種用於治療人類之胡寧(Junin)病毒感染之方法，其包括對該人類投與治療有效量之本文中所揭示之化合物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)另外治療劑之組合。

【0142】 在一些實施例中，本發明提供一種用於治療沙粒病毒科病毒感染之方法，其包括對有需要病患投與治療有效量之本文中所揭示之化合物或組合物與治療有效量之一或多種適用於治療沙粒病毒科病毒感染之另外治療劑之組合。在一些實施例中，本發明提供一種用於治療拉薩病毒感染之方法，其包括對有需要病患投與治療有效量之本文中所揭示之化合物或組合物與治療有效量之一或多種適用於治療沙粒病毒科病毒感染之另外治療劑之組合。在一些實施例中，本發明提供一種用於治療拉薩病毒感染之方法，其包括對有需要病患投與治療有效量之本文中所揭示之化合物或組合物與治療有效量之一或多種適用於治療拉薩病毒感染之另外治療劑之組合。在一些實施例中，本發明提供一種用於治療胡寧病毒感染之方法，其包括對有需要病患投與治療有效量之本文中所揭示之化合物或組合

物與治療有效量之一或多種適用於治療沙粒病毒科病毒感染之另外治療劑之組合。在一些實施例中，本發明提供一種用於治療胡寧病毒感染之方法，其包括對有需要病患投與治療有效量之本文中所揭示之化合物或組合物與治療有效量之一或多種適用於治療胡寧病毒感染之另外治療劑之組合。

【0143】一些實施例提供本文中所揭示之化合物與一或多種(例如，一種、兩種、三種、一或兩種或一至三種)另外治療劑組合以用在用於治療罹患沙粒病毒科病毒之人類之該感染的方法中。一些實施例提供治療有效量之本文中所揭示之化合物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)另外治療劑組合以用在用於治療罹患拉薩病毒感染之人類之該感染的方法中。一些實施例提供治療有效量之本文中所揭示之化合物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)另外治療劑之組合以用在用於治療罹患胡寧病毒感染之人類之該感染的方法中。一些實施例提供治療有效量之本文中所揭示之化合物以用在用於治療罹患沙粒病毒科病毒感染之人類之該感染的方法中，其中該化合物係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)另外治療劑組合投與。一些實施例提供本文中所揭示之化合物以用在用於治療罹患拉薩病毒感染之人類之該感染的方法中，其中治療有效量之該組合物係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)另外治療劑組合投與。一些實施例提供本文中所揭示之化合物以用在用於治療罹患胡寧病毒感染之人類之該感染的方法中，其中治療有效量之該化合物係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)另外治療劑組合投與。

在一些實施例中，本發明提供本文中所揭示之化合物與一或多種適用於治療沙粒病毒科病毒感染之另外治療劑之組合，以用在用於治療沙粒病毒科病毒感染之方法中。在一些實施例中，本發明提供本文中所揭示之化合物以用在用於治療沙粒病毒科病毒感染之方法中，其中治療有效量之該化合物係與治療有效量之一或多種適用於治療沙粒病毒科病毒感染之另外治療劑組合投與。在一些實施例中，本發明提供本文中所揭示之化合物與一或多種適用於拉薩病毒感染之另外治療劑之組合，以用在用於治療拉薩病毒感染之方法中。在一些實施例中，本發明提供本文中所揭示之化合物以用在用於治療拉薩病毒感染之方法中，其中治療有效量之該化合物係與治療有效量之一或多種適用於治療拉薩病毒感染之另外治療劑組合投與。在一些實施例中，本發明提供本文中所揭示之化合物與一或多種適用於胡寧病毒感染之另外治療劑之組合，以用在用於治療胡寧病毒感染之方法中。在一些實施例中，本發明提供本文中所揭示之化合物以用在用於胡寧病毒感染之方法中，其中治療有效量之該組合物係與治療有效量之一或多種適用於治療胡寧病毒感染之另外治療劑組合投與。

【0144】 在一些實施例中，提供一種用於治療人類之冠狀病毒科病毒感染之方法，其包括對該人類投與治療有效量之本文中所揭示之化合物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)另外治療劑之組合。在一些實施例中，提供一種用於治療人類之SARS病毒感染之方法，其包括對該人類投與治療有效量之本文中所揭示之化合物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)另外治療劑之組合。在一些實施例中，提供一種用於治療人類之MERS病毒感染之方法，其包括對該人類投與治療有效量之本文中所揭示

之化合物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)另外治療劑之組合。

【0145】 在一些實施例中，本發明提供一種用於治療冠狀病毒科病毒感染之方法，其包括對有需要病患投與治療有效量之本文中所揭示之化合物或組合物與治療有效量之一或多種適用於治療冠狀病毒科病毒感染之另外治療劑之組合。在一些實施例中，本發明提供一種用於治療SARS病毒感染之方法，其包括對有需要病患投與治療有效量之本文中所揭示之化合物或組合物與治療有效量之一或多種適用於治療冠狀病毒科病毒感染之另外治療劑之組合。在一些實施例中，本發明提供一種用於治療SARS病毒感染之方法，其包括對有需要病患投與治療有效量之本文中所揭示之化合物或組合物與治療有效量之一或多種適用於治療SARS病毒感染之另外治療劑之組合。在一些實施例中，本發明提供一種用於治療MERS病毒感染之方法，其包括對有需要病患投與治療有效量之本文中所揭示之化合物或組合物與治療有效量之一或多種適用於治療冠狀病毒科病毒感染之另外治療劑之組合。在一些實施例中，本發明提供一種用於治療MERS病毒感染之方法，其包括對有需要病患投與治療有效量之本文中所揭示之化合物或組合物與治療有效量之一或多種適用於治療MERS病毒感染之另外治療劑之組合。

【0146】 一些實施例提供本文中所揭示之化合物與一或多種(例如，一種、兩種、三種、一或兩種或一至三種)另外治療劑之組合以用在用於治療罹患冠狀病毒科病毒之人類之該感染之方法中。一些實施例提供治療有效量之本文中所揭示之化合物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)另外治療劑之組合以用在用於治療罹

患SARS病毒感染之人類之該感染之方法中。一些實施例提供治療有效量之本文中所揭示之化合物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)另外治療劑之組合以用在用於治療罹患MERS病毒感染之人類之該感染之方法中。一些實施例提供治療有效量之本文中所揭示之化合物以用在用於治療罹患冠狀病毒科病毒感染之人類之該感染之方法中，其中該化合物係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)另外治療劑組合投與。一些實施例提供本文中所揭示之化合物以用在用於治療罹患SARS病毒感染之人類之該感染之方法中，其中治療有效量之該化合物係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)另外治療劑組合投與。一些實施例提供本文中所揭示之化合物以用在用於治療罹患MERS病毒感染之人類之該感染之方法中，其中治療有效量之該組合物係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)另外治療劑組合投與。在一些實施例中，本發明提供本文中所揭示之化合物與一或多種適用於治療冠狀病毒科病毒感染之另外治療劑之組合，以用在用於治療冠狀病毒科病毒感染之方法中。在一些實施例中，本發明提供本文中所揭示之化合物以用在用於治療冠狀病毒科病毒感染之方法中，其中治療有效量之該化合物係與治療有效量之一或多種適用於治療冠狀病毒科病毒感染之另外治療劑組合投與。在一些實施例中，本發明提供本文中所揭示之化合物與一或多種適用於SARS病毒感染之另外治療劑之組合，以用在用於治療SARS病毒感染之方法中。在一些實施例中，本發明提供本文中所揭示之化合物以用在用於SARS病毒感染之方法中，其中治療有效量之該組合物係與治療有效量之一或多種適用於治療SARS病毒感染之另外治

療劑組合投與。在一些實施例中，本發明提供本文中所揭示之化合物與一或多種適用於MERS病毒感染之另外治療劑之組合，以用在用於治療MERS病毒感染之方法中。在一些實施例中，本發明提供本文中所揭示之化合物以用在用於MERS病毒感染之方法中，其中治療有效量之該化合物係與治療有效量之一或多種適用於治療MERS病毒感染之另外治療劑組合投與。

【0147】 在一些實施例中，提供一種用於治療人類之絲狀病毒科病毒感染之方法，其包括對該人類投與治療有效量之本文中所揭示之化合物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)另外治療劑之組合。在一些實施例中，提供一種用於治療人類之伊波拉病毒(ebolavirus)感染之方法，其包括對該人類投與治療有效量之本文中所揭示之化合物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)另外治療劑之組合。

【0148】 在一些實施例中，本發明提供一種用於治療絲狀病毒科病毒感染之方法，其包括對有需要病患投與治療有效量之本文中所揭示之化合物或組合物與治療有效量之一或多種適用於治療絲狀病毒科病毒感染之另外治療劑之組合。在一些實施例中，本發明提供一種用於治療伊波拉病毒感染之方法，其包括對有需要病患投與治療有效量之本文中所揭示之化合物或組合物與治療有效量之一或多種適用於治療伊波拉病毒感染之另外治療劑之組合。

【0149】 一些實施例提供本文中所揭示之化合物與一或多種(例如，一種、兩種、三種、一或兩種或一至三種)另外治療劑之組合以用在用於治療罹患絲狀病毒科病毒之人類之該感染之方法中。一些實施例提供治療

有效量之本文中所揭示之化合物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)另外治療劑之組合以用在用於治療罹患伊波拉病毒感染之人類之該感染之方法中。一些實施例提供治療有效量之本文中所揭示之化合物以用在用於治療罹患絲狀病毒科病毒感染之人類之該感染之方法中，其中該化合物係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)另外治療劑組合投與。一些實施例提供本文中所揭示之化合物以用在用於治療罹患伊波拉病毒感染之人類之該感染之方法中，其中治療有效量之該化合物係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)另外治療劑組合投與。在一些實施例中，本發明提供本文中所揭示之化合物與一或多種適用於治療絲狀病毒科病毒感染之另外治療劑之組合，以用在用於治療絲狀病毒科病毒感染之方法中。在一些實施例中，本發明提供本文中所揭示之化合物以用在用於治療絲狀病毒科病毒感染之方法中，其中治療有效量之該化合物係與治療有效量之一或多種適用於治療絲狀病毒科病毒感染之另外治療劑組合投與。

【0150】 在一些實施例中，提供一種用於治療人類之黃病毒科病毒感染之方法，其包括對該人類投與治療有效量之本文中所揭示之化合物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)另外治療劑之組合。在一些實施例中，提供一種用於治療人類之茲卡(Zika)病毒感染之方法，其包括對該人類投與治療有效量之本文中所揭示之化合物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)另外治療劑之組合。

【0151】 在一些實施例中，本發明提供一種用於治療黃病毒科病毒

感染之方法，其包括對有需要病患投與治療有效量之本文中所揭示之化合物或組合物與治療有效量之一或多種適用於治療黃病毒科病毒感染之另外治療劑之組合。在一些實施例中，本發明提供一種用於治療茲卡病毒感染之方法，其包括對有需要病患投與治療有效量之本文中所揭示之化合物或組合物與治療有效量之一或多種適用於治療茲卡病毒感染之另外治療劑之組合。

【0152】 一些實施例提供本文中所揭示之化合物與一或多種(例如，一種、兩種、三種、一或兩種或一至三種)另外治療劑之組合以用在用於治療罹患黃病毒科病毒之人類之該感染之方法中。一些實施例提供治療有效量之本文中所揭示之化合物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)另外治療劑之組合以用在用於治療罹患茲卡病毒感染之人類之該感染之方法中。一些實施例提供治療有效量之本文中所揭示之化合物以用在用於治療罹患黃病毒科病毒感染之人類之該感染之方法中，其中該化合物係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)另外治療劑組合投與。一些實施例提供本文中所揭示之化合物以用在用於治療罹患茲卡病毒感染之人類之該感染之方法中，其中治療有效量之該化合物係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)另外治療劑組合投與。在一些實施例中，本發明提供本文中所揭示之化合物與一或多種適用於治療黃病毒科病毒感染之另外治療劑之組合，以用在用於治療黃病毒科病毒感染之方法中。在一些實施例中，本發明提供本文中所揭示之化合物以用在用於治療黃病毒科病毒感染之方法中，其中治療有效量之該化合物係與治療有效量之一或多種適用於治療黃病毒科病毒感染之另外治療劑組合投

與。

【0153】 在一些實施例中，提供一種用於治療人類之副黏液病毒科病毒感染之方法，其包括對該人類投與治療有效量之本文中所揭示之化合物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)另外治療劑之組合。在一些實施例中，提供一種用於治療人類之RSV病毒感染之方法，其包括對該人類投與治療有效量之本文中所揭示之化合物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)另外治療劑之組合。

【0154】 在一些實施例中，本發明提供一種用於治療副黏液病毒科病毒感染之方法，其包括對有需要病患投與治療有效量之本文中所揭示之化合物或組合物與治療有效量之一或多種適用於治療副黏液病毒科病毒感染之另外治療劑之組合。在一些實施例中，本發明提供一種用於治療RSV感染之方法，其包括對有需要病患投與治療有效量之本文中所揭示之化合物或組合物與治療有效量之一或多種適用於治療RSV感染感染之另外治療劑之組合。

【0155】 一些實施例提供本文中所揭示之化合物與一或多種(例如，一種、兩種、三種、一或兩種或一至三種)另外治療劑之組合以用在用於治療罹患副黏液病毒科病毒之人類之該感染之方法中。一些實施例提供治療有效量之本文中所揭示之化合物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)另外治療劑之組合以用在用於治療罹患RSV感染之人類之該感染之方法中。一些實施例提供治療有效量之本文中所揭示之化合物以用在用於治療罹患副黏液病毒科病毒感染之人類之該感染之方法中，其中該化合物係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)另外治療劑組合投與。一些實施例提供本文中所揭示之化合物以用在用於治療罹患RSV感染之人類之該感染之方法中，其中治療有效量之該化合物係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)另外治療劑組合投與。在一些實施例中，本發明提供本文中所揭示之化合物與一或多種適用於治療副黏液病毒科病毒感染之另外治療劑之組合，以用在用於治療副黏液病毒科病毒感染之方法中。在一些實施例中，本發明提供本文中所揭示之化合物以用在用於治療副黏液病毒科病毒感染之方法中，其中治療有效量之該化合物係與治療有效量之一或多種適用於治療副黏液病毒科病毒感染之另外治療劑組合投與。

【0156】 治療有效量之如本文中所揭示之式I化合物可以任何劑量之式I化合物(例如，自5 mg至300 mg化合物)與治療有效量之一或多種另外治療劑組合。

【0157】 在一些實施例中，提供包含治療有效量之如本文中所揭示之化合物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)另外治療劑之組合及醫藥上可接受之賦形劑之醫藥組合物。

【0158】 在一些實施例中，提供包含治療有效量之如本文中所揭示之化合物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)另外治療劑之組合醫藥劑。

【0159】 在一些實施例中，提供包含治療有效量之如本文中所揭示之化合物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)另外治療劑之套組。

【0160】 在一些實施例中，與本文中所揭示之化合物組合使用之另

外治療劑係抗病毒感染具活性。

【0161】 在一些實施例中，與本文中所揭示之化合物組合使用之另外治療劑係抗沙粒病毒科病毒感染(特別為拉薩病毒及胡寧病毒感染)具活性。

【0162】 在一些實施例中，治療有效量之式I化合物係調配成溶液，其可視需要含有治療有效量之一或多種適用於治療沙粒病毒科病毒感染之其他化合物。在一些實施例中，該溶液可含有用於治療沙粒病毒科病毒感染之另一活性成分。

【0163】 在一些實施例中，與本文中所揭示之化合物組合使用之另外治療劑係抗冠狀病毒科病毒感染(特別為SARS病毒及MERS病毒感染)具活性。

【0164】 在一些實施例中，治療有效量之式I化合物係調配成溶液，其可視需要含有治療有效量之一或多種適用於治療冠狀病毒科病毒感染之其他化合物。在一些實施例中，該溶液可含有用於治療冠狀病毒科病毒感染之另一活性成分。

【0165】 在一些實施例中，與本文中所揭示之化合物組合使用之另外治療劑係抗絲狀病毒科病毒感染(特別為馬堡(Marburg)病毒、伊波拉及/或彎曲(Cueva)病毒感染)具活性。此等其他活性治療劑之非限制性實例係利巴韋林(ribavirin)、帕利珠單抗(palivizumab)、莫維珠單抗(motavizumab)、RSV-IGIV (RespiGam®)、MEDI-557、A-60444、MDT-637、BMS-433771、胺碘酮(amiodarone)、決奈達隆(dronedarone)、維拉帕米(verapamil)、伊波拉療養血漿(ECP)、TKM-100201、BCX4430 ((2S,3S,4R,5R)-2-(4-胺基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-基)-5-(羥甲基)吡咯啶

-3,4-二醇)、法隻拉韋(favipiravir (亦稱作T-705或Avigan))、T-705單磷酸鹽、T-705二磷酸鹽、T-705三磷酸鹽、FGI-106 (1-N,7-N-雙[3-(二甲基胺基)丙基]-3,9-二甲基喹啉并[8,7-h]喹諾酮-1,7-二胺)、JK-05、TKM-Ebola、ZMapp、rNAPc2、VRC-EBOADC076-00-VP、OS-2966、MVA-BN filo、伯利多韋(brincidofovir)、基於Vaxart腺病毒載體5之伊波拉疫苗、Ad26-ZEBOV、FiloVax疫苗、GOVX-E301、GOVX-E302、伊波拉病毒進入抑制劑(NPC1抑制劑)及rVSV-EBOV及其混合物。本發明之化合物及組合物亦可與胺基磷酸酯嗎啉基寡聚物(PMO)組合使用，PMO係經設計以藉由形成具有特定RNA序列之鹼基對雙螺旋干擾轉移處理之合成反義寡核苷酸類似物。PMO之實例包括AVI-7287、AVI-7288、AVI-7537、AVI-7539、AVI-6002及AVI-6003。本發明之化合物及組合物亦欲併與提供給罹患絲狀病毒科病毒感染之病患的一般護理使用，該一般護理包括非經腸流體(包括右旋糖鹽水及林格氏乳酸鹽(Ringer's lactate))及營養物、抗生素(包括甲硝唑及頭孢菌素抗生素，諸如頭孢曲松(ceftriaxone)及頭孢呋辛(cefuroxime))及/或抗真菌預防、發熱及疼痛藥物、止吐劑(諸如甲氧氯普胺(metoclopramide))及/或止瀉劑、維生素及礦物質補充劑(包括維生素K及硫酸鋅)、消炎劑(諸如布洛芬(ibuprofen))、疼痛藥物及用於病患群體中之其他常見疾病之藥物，諸如抗瘧疾劑(包括青蒿甲醚及青蒿琥酯-苯芴醇組合療法)、傷寒(包括喹諾酮抗生素(諸如賽普沙辛(ciprofloxacin))、大環內酯抗生素(諸如阿奇黴素(azithromycin))、頭孢菌素抗生素(諸如頭孢曲松)或胺基青黴素(諸如胺苄青黴素))或志賀桿菌病。

【0166】 在一些實施例中，治療有效量之式I化合物係調配成溶液，

其可視需要含有治療有效量之一或多種適用於治療絲狀病毒科病毒感染之其他化合物。在一些實施例中，該溶液可含有用於治療絲狀病毒科病毒感染之另一活性成分。

【0167】 在一些實施例中，與本文中所揭示之化合物組合使用之另外治療劑係抗黃病毒科病毒感染(特別為茲卡病毒感染)具活性。此等其他活性治療劑之非限制性實例係阿莫地喹(amodiaquine)、氯喹(chloroquine)、利巴韋林、干擾素 α 、BCX4430、NITD008及單株抗體。

【0168】 在一些實施例中，治療有效量之式I化合物係調配成溶液，其可視需要含有治療有效量之一或多種適用於治療黃病毒科病毒感染之其他化合物。在一些實施例中，該溶液可含有用於治療黃病毒科病毒感染之另一活性成分。

【0169】 在一些實施例中，與本文中所揭示之化合物組合使用之另外治療劑係抗副黏液病毒科病毒感染(特別為RSV感染)具活性。此等其他活性治療劑之非限制性實例係利巴韋林、舒喘寧(albuterol)、腎上腺素及帕利珠單抗。

【0170】 在一些實施例中，治療有效量之式I化合物係調配成溶液，其可視需要含有治療有效量之一或多種適用於治療副黏液病毒科病毒感染之其他化合物。在一些實施例中，該溶液可含有用於治療副黏液病毒科病毒感染之另一活性成分。

【0171】 在一些實施例中，當本文中所揭示之化合物係與一或多種如上文所述之另外治療劑組合時，該組合物之組分係作為同時或依序方案投與。當依序投與時，該組合可以兩次或多次投與進行投與。

【0172】 在一些實施例中，治療有效量之本文中所揭示之化合物係

與治療有效量之一或多種另外治療劑組合成單一劑型以同時投與給病患，例如呈固體劑型用於經口投與。

【0173】 在一些實施例中，治療有效量之本文中所揭示之化合物係與一或多種另外治療劑一起投與。治療有效量之本文中所揭示之化合物與治療有效量之一或多種另外治療劑之共同投與一般係指本文中所揭示之化合物與一或多種另外治療劑之同時或依序投與，使得治療有效量之本文中所揭示之化合物及治療有效量之一或多種另外治療劑均存在於病患體內。

【0174】 共同投與包括在投與治療有效量之一或多種另外治療劑之單位劑量之前或之後投與包含治療有效量之一或多種本文中所揭示之化合物之單位劑量，例如在投與一或多種另外治療劑之數秒、數分鐘或數小時內投與本文中所揭示之化合物。例如，在一些實施例中，首先投與本文中所揭示之化合物之單位劑量，接著在數秒或數分鐘之內投與一或多種另外治療劑之單位劑量。或者，在其他實施例中，首先投與一或多種另外治療劑之單位劑量，接著在數秒或數分鐘之內投與本文中所揭示之化合物之單位劑量。在一些實施例中，首先投與本文中所揭示之化合物之單位劑量，接著在數小時(例如1至12小時)的時間之後投與一或多種另外治療劑之單位劑量。在其他實施例中，首先投與一或多種另外治療劑之單位劑量，接著在數小時(例如1至12小時)的時間之後投與本文中所揭示之化合物之單位劑量。

V. 治療方法

【0175】 在一些實施例中，本發明係關於治療選自由沙粒病毒科、冠狀病毒科、絲狀病毒科、黃病毒科及副黏液病毒科組成之群之病毒之方法。

【0176】 在一些實施例中，本發明係關於藉由投與本文中所提供之式I化合物治療沙粒病毒科病毒感染之方法。在一些實施例中，本發明係關於藉由投與本文中所提供之式I化合物治療選自以下之群之沙粒病毒科物種感染之方法：阿帕華病毒(Allpahuayo virus；ALLV)、阿瑪帕裡病毒(Amapari virus；AMAV)、熊穀病毒(Bear Canyon virus；BCNV)、卡塔里納病毒(Catarina virus)、查帕雷病毒(Chapare virus)、庫比西病毒(Cupixi virus；CPXV)、丹德農病毒(Dandenong virus)、弗萊克索病毒(Flexal virus；FLEV)、瓜納裡托病毒(Guanarito virus；GTOV)、伊皮病毒(Ippy virus；IPPYV)、胡寧病毒(JUNV)、庫多科病毒(Kodoko virus)、拉薩病毒(LASV)、拉丁美洲砂粒樣病毒(Latino virus；LATV)、淋巴球性脈絡叢腦膜炎病毒(LCMV)、盧約病毒(Lujo virus)、馬丘波病毒(Machupo virus；MACV)、莫巴拉病毒(Mobala virus；MOBV)、莫羅戈羅病毒(Morogoro virus)、莫佩亞病毒(Mopeia virus；MOPV)、花漾病毒(Oliveros virus；OLVV)、巴拉那病毒(Parana virus；PARV)、皮欽德病毒(Pichinde virus；PICV)、平哈爾病毒(Pinhal virus)、皮瑞塔爾病毒(Piritital virus；PIRV)、薩比亞病毒(Sabia virus；SABV)、斯金勒譚克病毒(Skinner Tank virus)、塔卡裡伯病毒(Tacaribe virus；TCRV)、泰咪阿米病毒(Tamiami virus；TAMV)及懷特沃特阿羅約病毒(Whitewater Arroyo virus；WWAV)。在一些實施例中，本發明係關於藉由投與本文中所提供之式I化合物治療拉薩病毒感染之方法。在一些實施例中，本發明係關於藉由投與本文中所提供之式I化合物治療胡寧病毒感染之方法。

【0177】 在一些實施例中，本發明係關於藉由投與本文中所提供之式I化合物治療冠狀病毒科病毒感染之方法。在一些實施例中，本發明係

關於藉由投與本文中所提供之式I化合物治療中東呼吸道症候群(MERS)感染之方法。在一些實施例中，本發明係關於藉由投與本文中所提供之式I化合物治療嚴重急性呼吸道症候群(SARS)感染之方法。

【0178】 在一些實施例中，本發明係關於藉由投與本文中所提供之式I化合物治療絲狀病毒科病毒感染之方法。在一些實施例中，本發明係關於藉由投與本文中所提供之式I化合物治療伊波拉病毒感染之方法。在一些實施例中，本發明係關於藉由投與本文中所提供之式I化合物治療伊波拉病毒感染之方法，該伊波拉病毒感染選自由以下組成之群：紮伊爾型(Zaire，亦即，伊波拉病毒，EBOV)、蘇丹型(Sudan)、塔伊夫森林型(Tai Forest)、本迪布焦型(Bundibugyo)及雷斯頓型(Reston)。在一些實施例中，本發明係關於藉由投與本文中所提供之式I化合物治療馬堡病毒感染之方法。

【0179】 在一些實施例中，本發明係關於藉由投與本文中所提供之式I化合物治療黃病毒科病毒感染之方法。在一些實施例中，本發明係關於藉由投與本文中所提供之式I化合物治療茲卡病毒感染之方法。

【0180】 在一些實施例中，本發明係關於本文中所提供之式I化合物，其用在用於治療沙粒病毒科病毒感染之方法中。在一些實施例中，本發明係關於本文中所提供之式I化合物，其用在治療沙粒病毒科物種感染之方法中，該沙粒病毒科物種感染選自由以下組成之群：阿帕華病毒(ALLV)、阿瑪帕裡病毒(AMAV)、熊穀病毒(BCNV)、卡塔里納病毒、查帕雷病毒、庫比西病毒(CPXV)、丹德農病毒、弗萊克索病毒(FLEV)、瓜納裡托病毒(GTOV)、伊皮病毒(IPPYV)、胡寧病毒(JUNV)、庫多科病毒、拉薩病毒(LASV)、拉丁美洲砂粒樣病毒(LATV)、淋巴球性脈絡叢腦

膜炎病毒(LCMV)、盧約病毒、馬丘波病毒(MACV)、莫巴拉病毒(MOBV)、莫羅戈羅病毒、莫佩亞病毒(MOPV)、花漾病毒(OLVV)、巴拉那病毒(PARV)、皮欽德病毒(PICV)、平哈爾病毒、皮瑞塔爾病毒(PIRV)、薩比亞病毒(SABV)、斯金勒譚克病毒、塔卡裡伯病毒(TCRV)、泰咪阿米病毒(TAMV)及懷特沃特阿羅約病毒(WWAV)。在一些實施例中，本發明係關於本文中所提供之式I化合物，其用在用於治療拉薩病毒感染之方法中。在一些實施例中，本發明係關於本文中所提供之式I化合物，其用在用於治療胡寧病毒感染之方法中。

【0181】 在一些實施例中，本發明係關於本文中所提供之式I化合物，其用在用於治療冠狀病毒科病毒感染之方法中。在一些實施例中，本發明係關於本文中所提供之式I化合物，其用在用於治療中東呼吸道症候群(MERS)感染之方法中。在一些實施例中，本發明係關於本文中所提供之式I化合物，其用在用於治療嚴重急性呼吸道症候群(SARS)感染之方法中。

【0182】 在一些實施例中，本發明係關於本文中所提供之式I化合物，其用在用於治療絲狀病毒科病毒感染之方法中。在一些實施例中，本發明係關於本文中所提供之式I化合物，其用在用於治療伊波拉病毒感染之方法中。在一些實施例中，本發明係關於本文中所提供之式I化合物，其用在用於治療伊波拉病毒感染之方法中，該伊波拉病毒感染選自由以下組成之群：紮伊爾型(亦即，伊波拉病毒，EBOV)、蘇丹型、塔伊夫森林型、本迪布焦型及雷斯頓型。在一些實施例中，本發明係關於本文中所提供之式I化合物，其用在用於治療馬堡病毒感染之方法中。

【0183】 在一些實施例中，本發明係關於本文中所提供之式I化合物

物，其用在用於治療黃病毒科病毒感染之方法中。在一些實施例中，本發明係關於本文中所提供之式I化合物，其用在用於治療茲卡病毒感染之方法中。

【0184】 在一些實施例中，本發明係關於本文中所提供之式I化合物於製造用於治療沙粒病毒科病毒感染之藥物中之用途。在一些實施例中，本發明係關於本文中所提供之式I化合物於製造用於治療沙粒病毒科物種感染之藥物中之用途，該沙粒病毒科物種感染選自由以下組成之群：阿帕華病毒(ALLV)、阿瑪帕裡病毒(AMAV)、熊穀病毒(BCNV)、卡塔里納病毒、查帕雷病毒、庫比西病毒(CPXV)、丹德農病毒、弗萊克索病毒(FLEV)、瓜納裡托病毒(GTOV)、伊皮病毒(IPPYV)、胡寧病毒(JUNV)、庫多科病毒、拉薩病毒(LASV)、拉丁美洲砂粒樣病毒(LATV)、淋巴球性脈絡叢腦膜炎病毒(LCMV)、盧約病毒、馬丘波病毒(MACV)、莫巴拉病毒(MOBV)、莫羅戈羅病毒、莫佩亞病毒(MOPV)、花漾病毒(OLVV)、巴拉那病毒(PARV)、皮欽德病毒(PICV)、平哈爾病毒、皮瑞塔爾病毒(PIRV)、薩比亞病毒(SABV)、斯金勒譚克病毒、塔卡裡伯病毒(TCRV)、泰咪阿米病毒(TAMV)及懷特沃特阿羅約病毒(WWAV)。在一些實施例中，本發明係關於本文中所提供之式I化合物於製造用於治療拉薩病毒感染之藥物中之用途。在一些實施例中，本發明係關於本文中所提供之式I化合物於製造用於治療胡寧病毒感染之藥物中之用途。

【0185】 在一些實施例中，本發明係關於本文中所提供之式I化合物於製造用於治療冠狀病毒科病毒感染之藥物中之用途。在一些實施例中，本發明係關於本文中所提供之式I化合物於製造用於治療MERS感染之藥

物中之用途。在一些實施例中，本發明係關於本文中所提供之式I化合物於製造用於治療SARS感染之藥物中之用途。

【0186】 在一些實施例中，本發明係關於本文中所提供之式I化合物於製造用於治療絲狀病毒科病毒感染之藥物中之用途。在一些實施例中，本發明係關於本文中所提供之式I化合物於製造用於治療伊波拉病毒感染之藥物中之用途。在一些實施例中，本發明係關於本文中所提供之式I化合物於製造用於治療伊波拉病毒感染之藥物中之用途，該伊波拉病毒感染選自由以下組成之群：紮伊爾型(亦即，伊波拉病毒，EBOV)、蘇丹型、塔伊夫森林型、本迪布焦型及雷斯頓型。在一些實施例中，本發明係關於本文中所提供之式I化合物於製造用於治療馬堡病毒感染之藥物中之用途。

【0187】 在一些實施例中，本發明係關於本文中所提供之式I化合物於製造用於治療黃病毒科病毒感染之藥物中之用途。在一些實施例中，本發明係關於本文中所提供之式I化合物於製造用於治療茲卡病毒感染之藥物中之用途。

VI. XRPD資料

【0188】 在一些實施例中，該等結晶形式係藉由經X-射線粉末繞射圖案(XRPD)測定之晶格內平面間隔表徵。XRPD之繞射圖係一般藉由繪示峰強度相對於峰位置(亦即，以度數計之繞射角 2θ (兩倍 θ))之圖來表示。給定XRPD之特徵峰可根據峰位置及其相對強度來選擇以便捷地區分此結晶結構與其他結晶結構。

【0189】 熟習此項技術者知曉相同化合物之給定結晶形式之XRPD峰位置及強度之量測將在誤差餘量內變化。度數 2θ 之值允許適當誤差餘

量。一般而言，該等誤差餘量係藉由「±」表示。例如約「8.7 ± 0.3」之度數表示約8.7+0.3(亦即，約9.0)至約8.7-0.3(亦即，約8.4)之範圍。視樣品製備技術、應用於儀器之校準技術、人類操作變差等而定，熟習此項技術者知曉XRPD之適當邊際誤差可為± 0.5、± 0.4、± 0.3、± 0.2、± 0.1、± 0.05或更小。在一些本發明之實施例中，XRPD誤差餘量為±0.2。在一些本發明之實施例中，XRPD誤差餘量為± 0.5。

【0190】 用於XRPD分析之方法及設備之另外細節係描述於實例部分中。

【0191】 結晶式I形式I之XRPD峰係顯示於下表1A中。

表1A：結晶式I形式I之XRPD峰

式I形式I	
峰位置[°2θ]	相對強度[%]
5.3	100.0
20.6	98.5
17.6	74.8
16.3	68.1
13.7	67.3
21.0	63.3
22.1	61.8
17.1	61.0
10.7	49.7
14.3	44.0
21.3	38.0
12.9	32.3
19.2	30.0
25.7	25.4
8.6	25.2
22.7	24.8
25.4	22.8
24.0	21.3
19.5	17.6
27.0	15.5
20.0	15.1
23.3	14.7
28.7	13.5
29.0	13.4

32.1	8.1
32.7	8.1
34.8	7.7
11.1	6.5
31.3	5.1
35.7	4.5
30.5	4.0

【0192】 結晶式I形式II之XRPD峰係顯示於下表1B中。

表1B：結晶式I形式II之XRPD峰

式I形式II	
峰位置[°2θ]	相對強度[%]
22.3	100.0
16.2	66.8
22.5	26.6
13.8	24.6
12.7	21.1
16.9	19.3
10.6	13.6
14.5	12.2
24.3	11.5
24.0	10.5
17.6	10.1
23.4	8.3
8.1	7.6
11.0	7.0
26.8	5.9
28.9	5.8
19.6	5.7
27.8	4.7
26.4	4.3
28.7	4.2
29.8	4.2
33.0	3.7
18.8	3.5
18.3	3.3
32.1	3.1
25.3	2.8
32.6	2.5
8.6	2.3
34.2	2.1
35.9	2.0
27.2	1.9
28.1	1.8
38.9	1.7
34.6	1.6

17.1	1.6
35.2	1.6
21.4	1.5
30.6	1.5
25.6	1.3
18.5	1.3
31.7	1.1
36.5	0.9
37.1	0.4

【0193】 結晶式I形式III之經計算粉末圖案峰係顯示於下表1C中。

表1C：結晶式I形式III之經計算粉末圖案峰

式I形式III	
峰位置[°2θ]	相對強度[%]
4.1	100.0
17.1	64.8
8.2	49.2
16.9	30.3
23.8	25.1
14.4	19.7
14.6	18.6
25.6	15.9
15.2	15.5
25.3	12.0
20.3	11.3
8.4	10.8
19.3	10.7
26.9	10.4
25.7	9.3
21.7	8.0
24.2	7.8
22.5	6.9
28.1	6.9
20.6	6.7
16.5	6.3
24.4	5.7
21.9	5.1
21.1	5.0
36.1	4.9
32.2	4.3
9.1	3.9
21.3	3.3
18.4	3.3
28.4	3.0
12.0	2.8
36.4	2.7

33.4	2.6
28.9	2.6
35.2	2.3
33.2	2.3
31.4	2.2
37.2	2.1
36.9	2.1
32.1	2.1
24.8	1.9
30.5	1.9
19.0	1.8
33.1	1.8
22.3	1.8
32.6	1.7
27.5	1.7
31.8	1.5
29.3	1.5
39.2	1.4
25.0	1.4
26.5	1.4
26.1	1.3
29.1	1.3
39.4	1.2
18.8	1.1
34.6	0.9
29.5	0.8
12.6	0.7
35.7	0.6
34.0	0.6
38.3	0.6
30.2	0.5
37.7	0.4
23.0	0.3
29.7	0.3
11.5	0.2
5.4	0.1

【0194】 結晶式I形式IV之XRPD峰係顯示於下表1D中。

表1D：結晶式I形式IV之XRPD峰

式I形式IV	
峰位置[°2θ]	相對強度[%]
15.9	100
22.6	20.11
23.9	8.9
24.3	7.2
19.9	6.91

14.1	6.59
24.9	5.84
16.3	5.7
17.4	5.42
7.9	5.04
32.0	3.84
12.5	3.12
23.0	2.97
10.6	2.5
16.6	2.5
32.8	2.42
28.3	2.23
26.5	2.17
29.1	1.88
14.9	1.61
27.3	1.24
20.8	1.03
11.3	0.97
19.2	0.58
39.2	0.39
34.8	0.35
36.0	0.32
30.2	0.3
36.8	0.29
33.8	0.24
31.2	0.16

【0195】 藉由包括使式I與溶劑(其中該溶劑係乙酸異丙酯)組合之製程製備之式I之形式II及形式IV之混合物(混合物I)之XRPD峰係顯示於下表1E中。

表1E：藉由包括使式I與溶劑組合之製程(其中該溶劑係乙酸異丙酯)製備之式I之形式II及形式IV之混合物(混合物I)之XRPD峰

混合物I	
峰位置[°2θ]	相對強度[%]
12.5	21.8
14.1	30.9
15.9	100.0
22.6	66.4

【0196】 藉由包括使式I與溶劑(其中該溶劑係乙酸異丙酯)組合之製程製備之式I之形式II及形式IV之混合物(混合物II)之XRPD峰係顯示於下

表1F中。

表1F：藉由包括使式I與溶劑組合之製程(其中該溶劑係乙酸異丙酯)製備之式I之形式II及形式IV之混合物(混合物II)之XRPD峰

混合物II	
峰位置[°2θ]	相對強度[%]
16.1	100.0
22.4	89.3
12.7	33.8
13.9	25.3
24.2	24.1
17.5	21.7
16.8	19.0
11.1	17.3
10.7	16.8
14.7	14.3
19.8	9.8
8.1	7.6
25.1	6.2
28.8	6.1
26.5	6.1
21.0	5.5
18.9	5.1
29.9	5.0
32.3	4.3
8.7	3.0
33.3	3.0
34.5	2.9
27.9	1.7
36.2	1.0

【0197】 藉由包括使式I與溶劑在一溫度下組合之製程(其中該溶劑係異丙醇及水且該溫度係20℃)製備之式I之形式II及形式IV之混合物(混合物III)之XRPD峰係顯示於下表1G中。

表1G：藉由包括使式I與溶劑在一溫度下組合之製程(其中該溶劑係異丙醇及水且該溫度係20℃)製備之式I之形式II及形式IV之混合物(混合物III)之XRPD峰。

混合物III	
峰位置[°2θ]	相對強度[%]
12.6	28.7
14.1	8.1
16.7	30.8
17.2	13.9
19.6	10.4

【0198】 結晶式I馬來酸鹽形式I之XRPD峰係顯示於下表1H中。

表1H：結晶式I形式I馬來酸鹽之XRPD峰

結晶式I馬來酸鹽形式I	
峰位置[°2θ]	相對強度[%]
7.3	100.0
9.0	99.1
17.8	69.0
15.1	67.4
14.7	54.7
22.0	54.6
18.6	53.9
19.1	42.3
25.7	39.6
6.2	38.8
4.6	37.8
12.4	37.8
20.3	34.4
13.3	32.1
9.9	31.3
16.3	27.3
23.9	26.5
23.0	23.3
21.1	18.4
11.2	12.8
29.3	12.0
27.4	11.8
28.2	11.0
31.5	4.7

VII.該等結晶形式之製法

A.式I

【0199】 一種合成(S)-2-乙基丁基2-(((S)-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺

基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-5-氰基-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)(苯氧基)磷酰基)胺基)丙酸酯(例如，式I化合物)之方法已先前描述於共同待審之美國專利申請案第14/926,062號及2015年10月29日申請之標題為「METHODS FOR TREATING FILOVIRIDAE VIRUS INFECTIONS」之相關共同待審之PCT專利申請案第US2015/057933號中。此參考文獻係以全文引用之形式併入本文中，且具體關於(S)-2-乙基丁基2-(((S)-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-5-氰基-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)(苯氧基)磷酰基)胺基)丙酸酯之合成。

【0200】 例如，在一個態樣中，提供一種製備包含式I之一或多種結晶形式之組合物之方法，其中該方法包括使式I化合物與適宜溶劑或適宜溶劑之混合物組合以製備包含式I化合物之一或多種結晶形式之組合物。在另一態樣中，提供另一種製備包含式I之一或多種結晶形式之組合物之方法，其中該方法包括使式I與適宜溶劑或適宜溶劑之混合物組合。

【0201】 特定溶劑或溶劑之組合或組合溶劑之方法之選擇會影響有利於式I之一種結晶形式相對於另一種結晶形式之形成。適用於晶體形成之溶劑可包括例如水、異丙醚、乙酸異丙酯、異丙醇、乙醇、二氯甲烷、2-甲基四氢呋喃、甲基第三丁醚、庚烷、乙腈及其任何混合物。

【0202】 雜質之存在會影響有利於式I之一種結晶形式相對於另一種結晶形式之形成。在一些實施例中，該形式係藉由包括具有雜質之式I之製程來製備。在另一實施例中，該形式係藉由包括實質上純式I之製程來製備。

【0203】 在另一態樣中，亦提供根據本文中所述方法中之任一者製

備之式I之一或多種結晶形式。

【0204】應瞭解，與用於製備基於實驗室規模製得之式I之方法相比，用於製備本文中所述之結晶形式(包括結晶形式I至IV及/或混合物I、II及/或III中之任何一者或多者)之方法可產生數量及品質差異。

式I形式I

【0205】在一些實施例中，提供一種製備包含結晶形式I之組合物之方法，其中該方法包括使式I與溶劑組合以製備包含結晶式I形式I之組合物，其中該溶劑係異丙醚。

【0206】提供一種藉由使式I與溶劑組合所製得之結晶式I形式I，其中該溶劑係異丙醚。

式I形式II

【0207】在一些實施例中，提供一種製備包含結晶I形式II之組合物之方法，其中該方法包括使式I與溶劑組合以製備包含結晶式I形式II之組合物，其中該溶劑係乙醇及水。

【0208】提供一種藉由使式I與溶劑組合所製得之結晶式I形式II，其中該溶劑係乙醇及水。

【0209】在一些實施例中，提供一種製備包含結晶式I形式II之組合物之方法，其中該方法包括使式I與溶劑在一溫度組合以製備包含結晶式I形式II之組合物，其中該溶劑係異丙醇及水且該溫度係50℃。

【0210】提供一種由式I與溶劑在一溫度組合所製得之結晶式I形式II，其中該溶劑係異丙醇及水且該溫度係50℃。

【0211】在一些實施例中，提供一種藉由本發明之式I與異丙醇及水之溶劑混合物接觸來製備結晶式I形式II之方法，其中式I在適宜製備結晶

式I形式II之條件下保持實質上不溶於溶劑混合物中。用於本發明方法中之式I可為結晶式I，諸如結晶形式I、結晶形式II、結晶形式III、結晶形式IV或其混合物，諸如混合物I、混合物II或混合物III。在一些實施例中，式I可為結晶式I。在一些實施例中，式I可為式I形式II及式I形式IV之混合物。在一些實施例中，式I可為混合物I、混合物II或混合物III。在一些實施例中，式I可為混合物II。在一些實施例中，製備式II實質上不含形式IV。在一些實施例中，式I包括形式II及形式IV之混合物，溶劑混合物包括異丙醇及水，其中式I保持實質上不溶於溶劑混合物中，藉此製備實質上不含結晶形式IV之結晶形式II。

【0212】 異丙醇及水可以任何適宜比例存在於溶劑混合物中，其中水之體積係與異丙醇之體積至少一樣大。異丙醇及水之代表性比例包括自1:1至約1:5 (體積/體積)、或自1:1至約1:4 (體積/體積)、或自1:1至約1:3 (體積/體積)、或自1:1至約1:2 (體積/體積)、或自約1:1.5至約1:2 (體積/體積)。異丙醇及水之代表性比例包括至少1:1 (體積/體積)、以及1:1.1、1:1.2、1:1.3、1:1.4、1:1.5、1:1.6、1:1.7、1:1.8、1:1.9、1:2、1:2.5、1:3、1:4或1:5 (體積/體積)。異丙醇及水之其他比例包括2:2、2:3、2:4、2:5、2:6、2:7、2:8、2:9、2:10、3:3、3:4、3:5、3:6、3:7、3:8、3:9或3:10 (體積/體積)。在一些實施例中，溶劑混合物包括自1:1至約1:2 (體積/體積)比例之異丙醇及水。在一些實施例中，溶劑混合物包括自約2:3至約1:2 (體積/體積)比例之異丙醇及水。在一些實施例中，溶劑混合物包括至少1:1 (體積/體積)比例之異丙醇及水，其中水係以不小於異丙醇體積之體積存在。在一些實施例中，溶劑混合物包括約3:4 (體積/體積)比例之異丙醇及水。在一些實施例中，溶劑混合物包括約3:5 (體積/體積)比例之異丙

醇及水。在一些實施例中，溶劑混合物包括約1:2 (體積/體積)比例之異丙醇及水。

【0213】 製造結晶式I形式II之方法可在任何適宜溫度下進行。用於製備結晶式I形式II之代表性溫度為約20℃或25℃、30℃、35℃、40℃、45℃、50℃、51℃、52℃、53℃、54℃、55℃、56℃、57℃、58℃、59℃、60℃、65℃、70℃、75℃或約80℃。代表性溫度範圍包括20℃至80℃、或25℃至70℃、30℃至60℃、40℃至60℃、45℃至60℃、或45℃至55℃。在一些實施例中，該接觸步驟係在自約30℃至約60℃之溫度下進行。在一些實施例中，該接觸步驟係在自約45℃至約60℃之溫度下進行。在一些實施例中，該接觸步驟係在約50℃之溫度下進行。

【0214】 在一些實施例中，該接觸步驟係在自約30℃至約60℃之溫度下進行，其中溶劑混合物包括至少1:1 (體積/體積)比例之異丙醇及水，其中水係以不小於異丙醇體積之體積存在。在一些實施例中，該接觸步驟係在自約45℃至約60℃之溫度下進行，其中溶劑混合物包括1:1至約1:3 (體積/體積)比例之異丙醇及水。在一些實施例中，該接觸步驟係在自約45℃至約60℃之溫度下進行，其中溶劑混合物包括約2:3至約2:5 (體積/體積)比例之異丙醇及水。在一些實施例中，該接觸步驟係在自約45℃至約60℃之溫度下進行，其中溶劑混合物包括約3:4 (體積/體積)比例之異丙醇及水。在一些實施例中，該接觸步驟係在自約45℃至約60℃之溫度下進行，其中溶劑混合物包括約3:5 (體積/體積)比例之異丙醇及水。在一些實施例中，該接觸步驟係在約50℃之溫度下進行，其中溶劑混合物包括約1:2 (體積/體積)比例之異丙醇及水。

【0215】 在一些實施例中，結晶形式II係經製備實質上不含形式

IV。在一些實施例中，混合物II包含式I形式II及式I形式IV，使得結晶形式II係經製備實質上不含式I形式IV。

【0216】 在一些實施例中，提供一種製備結晶形式II之方法，其包括使式I及溶劑混合物接觸，其中式I包含形式II及形式IV，其中溶劑混合物包含約3:5 (體積/體積)比例之異丙醇及水且係在約50℃之溫度下，及其中式I保持實質上不溶於溶劑混合物中，藉此製備實質上不含結晶形式IV之結晶形式II。

【0217】 在一些實施例中，提供一種製備包含結晶式I形式II之組合物之方法，其中該方法包括使式I與溶劑組合以製備包含結晶式I形式II之組合物，其中該溶劑係1-丙醇。

【0218】 提供一種藉由使式I與溶劑組合所製得之結晶式I形式II，其中該溶劑係1-丙醇。

【0219】 在一些實施例中，提供一種製備包含結晶式I形式II之組合物之方法，其中該方法包括使式I與溶劑組合以製備包含結晶式I形式II之組合物，其中該溶劑係四氫呋喃。

【0220】 提供一種藉由使式I與溶劑組合所製得之結晶式I形式II，其中該溶劑係四氫呋喃。

【0221】 在一些實施例中，提供一種製備包含結晶式I形式II之組合物之方法，其中該方法包括使式I與溶劑組合以製備包含結晶式I形式II之組合物，其中該溶劑係2-丙醇。

【0222】 提供一種藉由使式I與溶劑組合所製得之結晶式I形式II，其中該溶劑係2-丙醇。

【0223】 在一些實施例中，提供一種製備包含結晶式I形式II之組合

物之方法，其中該方法包括使式I與溶劑組合以製備包含結晶式I形式II之組合物，其中該溶劑係乙腈。

【0224】 提供一種藉由使式I與溶劑組合所製得之結晶式I形式II，其中該溶劑係乙腈。

【0225】 在一些實施例中，提供一種製備包含結晶式I形式II之組合物之方法，其中該方法包括使式I與溶劑組合以製備包含結晶式I形式II之組合物，其中該溶劑係二氯甲烷。

【0226】 提供一種藉由使式I與溶劑組合所製得之結晶式I形式II，其中該溶劑係二氯甲烷。

【0227】 在一些實施例中，提供一種製備包含結晶式I形式II之組合物之方法，其中該方法包括使式I與溶劑組合以製備包含結晶式I形式II之組合物，其中該溶劑係乙醇。

【0228】 提供一種藉由使式I與溶劑組合所製得之結晶式I形式II，其中該溶劑係乙醇。

【0229】 在一些實施例中，提供一種製備包含結晶式I形式II之組合物之方法，其中該方法包括使式I與溶劑組合以製備包含結晶式I形式II之組合物，其中該溶劑係甲基第三丁基醚。

【0230】 提供一種藉由使式I與溶劑組合所製得之結晶式I形式II，其中該溶劑係甲基第三丁基醚。

【0231】 在一些實施例中，提供一種製備包含結晶式I形式II之組合物之方法，其中該方法包括使式I與溶劑組合以製備包含結晶式I形式II之組合物，其中該溶劑係2-甲基四氫呋喃。

【0232】 提供一種藉由使式I與溶劑組合所製得之結晶式I形式II，其

中該溶劑係2-甲基四氫呋喃。

【0233】 在一些實施例中，提供一種製備包含結晶式I形式II之組合物之方法，其中該方法包括使式I與溶劑組合以製備包含結晶式I形式II之組合物，其中該溶劑係乙酸乙酯及水。

【0234】 提供一種藉由使式I與溶劑組合所製得之結晶式I形式II，其中該溶劑係乙酸乙酯及水。

【0235】 在一些實施例中，提供一種製備包含結晶式I形式II之組合物之方法，其中該方法包括使式I與溶劑組合以製備包含結晶式I形式II之組合物，其中該溶劑係甲基乙基酮。

【0236】 提供一種藉由使式I與溶劑組合所製得之結晶式I形式II，其中該溶劑係甲基乙基酮。

式I形式III

【0237】 在一些實施例中，提供一種製備包含結晶形式III之組合物之方法，其中該方法包括使式I與溶劑組合以製備包含結晶形式III之組合物，其中該溶劑係二氯甲烷。

【0238】 提供一種藉由使式I與溶劑組合所製得之結晶形式III，其中該溶劑係二氯甲烷。

式I形式IV

【0239】 在一些實施例中，提供一種製備包含結晶式I形式IV之組合物之方法，其中該方法包括使式I與溶劑組合以製備包含結晶式I形式IV之組合物，其中該溶劑係2-甲基四氫呋喃及甲基第三丁基醚。

【0240】 提供一種藉由使式I與溶劑組合所製得之結晶式I形式IV，其中該溶劑係2-甲基四氫呋喃及甲基第三丁基醚。

【0241】 在一些實施例中，提供一種製備包含結晶式I形式IV之組合物之方法，其中該方法包括使式I與溶劑組合以製備包含結晶式I形式IV之組合物，其中該溶劑係2-甲基四氫呋喃及庚烷。

【0242】 提供一種藉由使式I與溶劑組合所製得之結晶式I形式IV，其中該溶劑係2-甲基四氫呋喃及庚烷。

B. 式I之形式之混合物

【0243】 在一些實施例中，本發明係關於(S)-2-乙基丁基2-(((S)-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲氧基)(苯氧基)磷醯基)胺基)丙酸酯結晶形式之混合物(式I混合物)。

【0244】 在一些實施例中，本發明係關於(S)-2-乙基丁基2-(((S)-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲氧基)(苯氧基)磷醯基)胺基)丙酸酯形式II及(S)-2-乙基丁基2-(((S)-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲氧基)(苯氧基)磷醯基)胺基)丙酸酯形式IV之混合物。

【0245】 在一些實施例中，本發明係關於藉由包括使式I與溶劑組合之製程所製得之(S)-2-乙基丁基2-(((S)-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲氧基)(苯氧基)磷醯基)胺基)丙酸酯結晶形式之混合物，其中該溶劑係選自乙酸異丙酯以及異丙醇與水之混合物。在一些實施例中，本發明係關於藉由包括使式I與溶劑組合之製程所製得之(S)-2-乙基丁基2-(((S)-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)

甲氧基)(苯氧基)磷醯基)胺基)丙酸酯形式II及(S)-2-乙基丁基2-(((S)-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲氧基)(苯氧基)磷醯基)胺基)丙酸酯形式IV之混合物，其中該溶劑係乙酸異丙酯及異丙醇。在一些實施例中，本發明係關於藉由包括使式I與溶劑組合之製程所製得之(S)-2-乙基丁基2-(((S)-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲氧基)(苯氧基)磷醯基)胺基)丙酸酯形式II及(S)-2-乙基丁基2-(((S)-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲氧基)(苯氧基)磷醯基)胺基)丙酸酯形式IV之混合物，其中該溶劑係乙酸異丙酯。在一些實施例中，本發明係關於藉由包括使式I與溶劑組合之製程所製得之(S)-2-乙基丁基2-(((S)-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲氧基)(苯氧基)磷醯基)胺基)丙酸酯形式IV之混合物，其中該溶劑係異丙醇及水之混合物。

【0246】 式I之形式II及形式IV之混合物可藉由使用各種溶劑及其混合物加以製備。代表性溶劑包括(但不限於)水、異丙醇(IPA)、乙酸異丙酯(IPAc)、四氫呋喃(THF)、2-甲基四氫呋喃(MeTHF)、甲基第三丁基醚(MTBE)及其組合。形式II及形式IV之混合物可導致形式II及形式IV以不同量存在。形式II及形式IV之代表性混合物尤其包括混合物I、混合物II及混合物III。

【0247】 在一些實施例中，提供一種製備形式II及形式IV之混合物

之方法，其中該方法包括使式I與溶劑組合，其中該溶劑係乙酸異丙酯。

【0248】 提供一種藉由使式I與溶劑組合所製得之形式II及形式IV之混合物，其中該溶劑係乙酸異丙酯。提供一種藉由使式I與溶劑組合所製得之形式II及形式IV之混合物，其中該溶劑係異丙醇及水之混合物。提供一種藉由使式I與溶劑組合所製得之形式II及形式IV之混合物，其中該溶劑係2-甲基四氫呋喃及甲基第三丁基醚之混合物。

【0249】 當溶劑包括溶劑之混合物時，該溶劑混合物可包括適用於溶解起始材料之溶劑及實質上無法溶解起始材料之抗溶劑。該溶劑及抗溶劑可以任何適宜比例存在。該溶劑及抗溶劑之代表性比例包括10:1至1:10、或5:1至1:5、4:1至1:4、3:1至1:3、或2:1至1:2 (體積/體積)。溶劑與抗溶劑之比例在結晶過程期間亦變化，諸如藉由以10:1、9:1、8:1、7:1、6:1、5:1、4:1、3:1或2:1之溶劑與抗溶劑之比例開始，及接著添加另外抗溶劑以將溶劑與抗溶劑之比例改變至1:2、1:3、1:4、1:5、1:6、1:7、1:8、1:9或1:10。在一些實施例中，溶劑與抗溶劑之初始比例可為約3:1 (體積/體積)，及溶劑與抗溶劑之最終比例可為約1:2 (體積/體積)。在一些實施例中，異丙醇與水之初始比例可為約3:1 (體積/體積)，及最終比例可為約1:2 (體積/體積)。在一些實施例中，溶劑與抗溶劑之初始比例可為約8:1 (體積/體積)，及溶劑與抗溶劑之最終比例可為約1:2 (體積/體積)。在一些實施例中，2-甲基四氫呋喃(MeTHF)與甲基第三丁基醚(MTBE)之初始比例可為約8:1 (體積/體積)，及最終比例可為約1:2 (體積/體積)。

混合物I

【0250】 在一些實施例中，提供一種製備混合物I之方法，其中該方

法包括使式I與溶劑組合，其中該溶劑係乙酸異丙酯。

【0251】 提供一種藉由使式I與溶劑組合所製得之混合物I，其中該溶劑係乙酸異丙酯。

混合物II

【0252】 在一些實施例中，提供一種製備混合物II之方法，其中該方法包括使式I與溶劑組合，其中該溶劑係乙酸異丙酯。

【0253】 提供一種藉由使式I與溶劑組合所製得之混合物II，其中該溶劑係乙酸異丙酯。

混合物III

【0254】 在一些實施例中，提供一種製備混合物III之方法，其中該方法包括使式I與溶劑在一溫度下組合，其中該溶劑係異丙醇及水且該溫度係約20℃。

【0255】 提供一種藉由使式I與溶劑在一溫度下組合所製得之混合物III，其中該溶劑係異丙醇及水且該溫度係約20℃。

C. 式I馬來酸鹽

【0256】 在一些實施例中，提供一種製備包含結晶式I馬來酸鹽形式I之組合物之方法，其中該方法包括使式I與馬來酸於溶劑中組合以製備包含結晶式I馬來酸鹽形式I之組合物，其中該溶劑係甲醇及乙酸異丙酯。

【0257】 提供一種藉由使式I與馬來酸於溶劑中組合以製備包含結晶式I馬來酸鹽之組合物，其中該溶劑係甲醇及乙酸異丙酯。

VIII. 於製造藥品中之用途

【0258】 亦提供本文中所述之結晶形式於製造藥品中之用途。本文中所述之一或多種式I化合物可作為中間物用於製備藥品的製造方法中。

【0259】 在一些實施例中，式I化合物係用於製造活性醫藥成分中。在一些實施例中，式I形式I係用於製造活性醫藥成分中。在一些實施例中，式I形式II係用於製造活性醫藥成分中。在一些實施例中，式I形式III係用於製造活性醫藥成分中。在一些實施例中，式I形式IV係用於製造活性醫藥成分中。在一些實施例中，式I之形式之混合物係用於製造活性醫藥成分中。在一些實施例中，式I形式II及式I形式IV之混合物係用於製造活性醫藥成分中。在一些實施例中，混合物I係用於製造活性醫藥成分中。在一些實施例中，混合物II係用於製造活性醫藥成分中。在一些實施例中，混合物III係用於製造活性醫藥成分中。在一些實施例中，式I馬來酸鹽形式I係用於製造活性醫藥成分中。

IX. 製品及套組

【0260】 包含本文中所述且於一或多種醫藥上可接受之賦形劑或其他成分中調配之一或多種式I化合物之組合物可經製備，放置於適當容器中及標記以用於治療指示病症。因此，亦涵蓋製品，諸如容器，其包含本文中所述之一或多種式I化合物之劑型及含有關於使用該(等)化合物之說明書之標籤。

【0261】 在一些實施例中，該製品係包含本文中所述之一或多種式I化合物及一或多種醫藥上可接受之賦形劑或其他成分之劑型之容器。在本文中所述之製品之一些實施例中，該劑型係溶液。

【0262】 亦涵蓋套組。例如，套組可包含醫藥組合物之劑型及含有關於使用該組合物以治療醫學病症之說明書之包裝插頁。在另一實施例中，套組可包含多個個別劑型(各包含治療有效量之如本文中所述之化合物)及關於其投與給有需要人類之說明書。各個別劑型可包含治療有效量

之如本文中所述之化合物與至少一種醫藥上有效賦形劑之組合。該等個別劑型可呈例如溶液、錠劑、丸劑、膠囊、藥囊、舌下藥劑、凍乾粉、噴霧乾燥粉或液體組合物之形式以用於經口、非經腸或局部投與。該套組中關於使用之說明書可為關於治療沙粒病毒科病毒感染、冠狀病毒科病毒感染、絲狀病毒科病毒感染、黃病毒科病毒感染或副黏液病毒科病毒感染，包括本文中所述各者之物種。在一些實施例中，該套組中關於使用之說明書可為關於治療人類之拉薩病毒感染。在一些實施例中，該套組中關於使用之說明書可為關於治療人類之胡寧病毒感染。在一些實施例中，該套組中關於使用之說明書可為關於治療人類之SARS病毒感染。在一些實施例中，該套組中關於使用之說明書可為關於治療人類之MERS病毒感染。在一些實施例中，該套組中關於使用之說明書可為關於治療人類之伊波拉病毒感染。在一些實施例中，該套組中關於使用之說明書可為關於治療人類之茲卡病毒感染。在一些實施例中，該套組中關於使用之說明書可為關於治療人類之RSV感染。該等說明書可關於本文中所述之病毒感染及方法中之任一者。該等說明書可為關於預防或治療現存病毒感染。

【0263】 在一些實施例中，本文中所述之結晶或鹽形式可潛在地顯示改良之性質。例如，在一些實施例中，本文中所述之結晶或鹽形式可潛在地顯示改良之安定性。此改良之安定性可對式I化合物之製造具有潛在有益影響，諸如例如提供長時間儲存製程中間物之能力。改良之安定性亦可潛在地有益於式I化合物之組合物或醫藥組合物。在一些實施例中，本文中所述之結晶或鹽亦可潛在地導致式I化合物之改良之產率，或潛在地導致式I化合物之品質之改良。在一些實施例中，本文中所述之結晶、鹽及溶劑合物形式亦可顯示改良之藥物動力學性質及/或潛在改良之生物可

用性。

X. 方法

實例1. 式I形式I

【0264】將式I (56.2 mg)添加至玻璃小瓶中。添加異丙醚(約0.5 mL)，蓋封該小瓶，及在約21℃下攪拌懸浮液約4天。式I形式I係藉由離心/過濾以固體形式單離自懸浮液且如下文中所述般表徵。

實例2. 式I形式II

【0265】將式I (0.03至0.07 g)添加至反應容器中且用約0.1至0.4 g 乙醇及水混合物定劑量且水活性介於0.2至0.8範圍。密封該容器並在室溫下攪拌約兩週。式I形式II係如下所述般經單離並表徵。

【0266】在一替代性方法中，將式I (3.7 g)添加至反應容器中。添加異丙醇(約11 mL)及水(約4 mL)並將懸浮液加熱至約50℃，直至達成溶解。在約50℃下歷時約1小時添加水(約2 mL)，且隨後添加約37 mg式I形式II晶種。在約50℃下歷時約2.5小時添加水(約6 mL)，且在約50℃下攪拌懸浮液約1.5小時。歷時約6小時添加水(約11 mL)，且在約50℃下攪拌懸浮液約9小時。歷時約6小時使該懸浮液冷卻至約20℃，且在約20℃下攪拌懸浮液約17小時。式I形式II係藉由過濾以固體形式單離自懸浮液且如下文中所述般加以表徵。

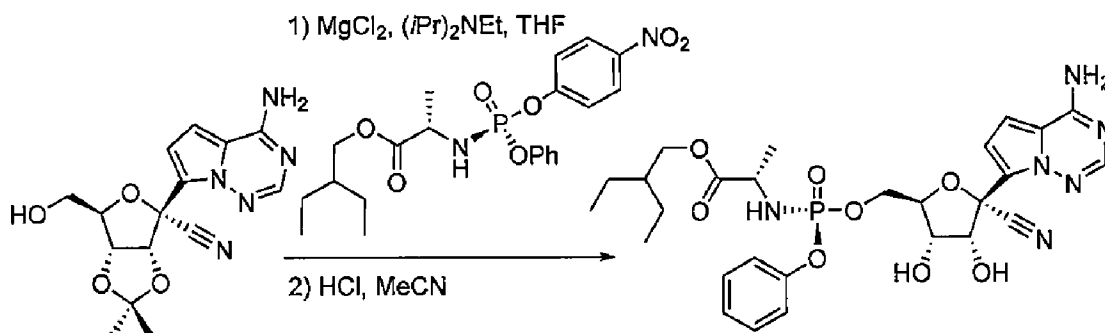
【0267】在一替代性方法中，將結晶式I (7.0 g)添加至反應容器中。添加異丙醇(約21 mL)及水(約35 mL)並將懸浮液加熱至約50℃。在約50℃下攪拌懸浮液約18小時，且隨後歷時約3小時冷卻至約20℃，且在約20℃下攪拌約3小時。式I形式II係藉由過濾以固體形式單離自懸浮液且如下文中所述般加以表徵。

實例3. 式I形式III

【0268】 在約21℃下用二氯甲烷(97.9 mg)使式I (41.2 mg)於燒瓶中溶解。蓋封該燒瓶幾天。觀測式I形式III。

實例4. 式I形式IV**MeTHF/MTBE**

【0269】 在約20℃下，於反應容器中攪拌式I (8.0 g)於2-甲基四氫呋喃(32 mL)中之粗溶液，歷時約1小時添加甲基第三丁基醚(4 mL)。添加含有形式II及形式IV之混合物之晶種並在約20℃下攪拌懸浮液。在約20℃下歷時約5天添加甲基第三丁基醚(64 mL)，且在約20℃下攪拌懸浮液2天。式I形式IV係藉由過濾以固體形式單離自懸浮液並乾燥。

MeTHF/MTBE

【0270】 將(3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-6-(羥甲基)-2,2-二甲基四氫呋喃[3,4-d][1,3]間二氧雜環戊烯-4-甲腈(10 g, 30 mmol)、((S)-(4-硝基苯氧基)(苯氧基)磷醯基)-L-丙胺酸2-乙基丁酯(14 g, 32 mmol)及氯化鎂(4.4 g, 46 mmol)添加至反應容器中。在約25℃下添加四氫呋喃(約100 mL)，接著添加N,N-二異丙基乙基胺(13 mL, 76 mmol)。約3小時後，將反應混合物加入至甲基第三丁基醚(約100 mL)及檸檬酸水溶液(10重量%，約100 mL)之預冷卻(約10℃)混合物中。分離有機層及水層，且有機層用碳酸鉀水溶液(10重量%，約150

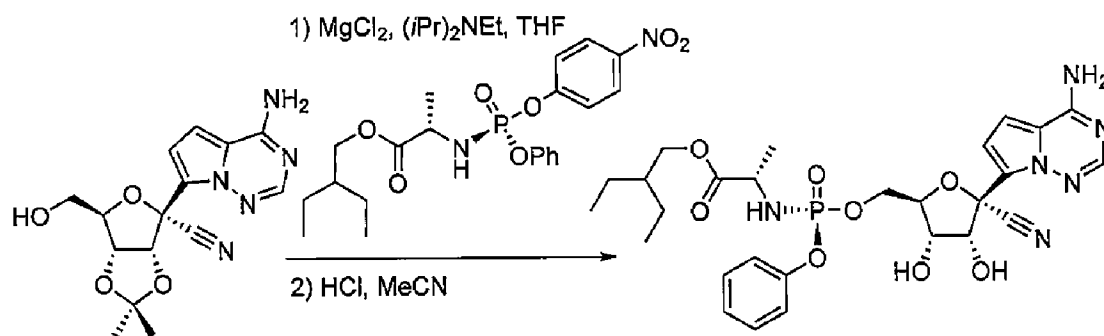
mL)、碳酸鉀水溶液(10重量%，兩次約100 mL)、氯化銨水溶液(10重量%，約100 mL)及氯化鈉水溶液(15重量%，約100 mL)清洗。將有機層之溶劑交換成乙腈且將體積調整至約100 mL。使乙腈溶液冷卻至約0℃並添加濃鹽酸(約20 mL)。約3小時後，將反應混合物加入至2-甲基四氫呋喃(約100 mL)及碳酸氫鉀水溶液(20重量%，約100 mL)之預冷卻(約10℃)混合物中，並用2-甲基四氫呋喃(約50 mL)向前沖洗。分離有機層及水層，且有機層用碳酸氫鉀水溶液(20重量%，約40 mL)及氯化鈉水溶液(15重量%，約100 mL)清洗。將有機層濃縮至約50 mL，並加入2-甲基四氫呋喃(約50 mL)。隨後用氯化鈉水溶液(15重量%，約50 mL)清洗有機層。濃縮有機層並自2-甲基四氫呋喃蒸餾，直至溶液達成不大於0.2%之目標水含量。精緻過濾2-甲基四氫呋喃溶液(約200 mL)且隨後將一部分(約三分之一) 2-甲基四氫呋喃溶液濃縮至約23 mL。在約20℃下添加式I形式IV晶種(約40 mg)，且歷時約8小時添加甲基第三丁基醚(約43 mL)。在約20℃下攪拌懸浮液約一週。式I形式IV係藉由過濾以固體形式單離自懸浮液且如下文中所述般加以表徵。

MeTHF/庚烷

【0271】 在一替代性方法中，將(3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-6-(羥甲基)-2,2-二甲基四氫呋喃[3,4-d][1,3]間二氧雜環戊烯-4-甲腈(3.0 g, 9 mmol)、((S)-(4-硝基苯氧基)(苯氧基)磷鹽基)-L-丙胺酸2-乙基丁酯(4.3 g, 9.5 mmol)及氯化鎂(1.3 g, 14 mmol)添加至反應容器中。在約25℃下添加四氫呋喃(約30 mL)，接著添加N,N-二異丙基乙基胺(3.9 mL, 23 mmol)。約16小時後，將反應混合物加入至2-甲基四氫呋喃(約30 mL)及檸檬酸水溶液(10重量%，約30 mL)之預冷卻

(約3℃)混合物中。分離有機層及水層，且有機層用碳酸鉀水溶液(10重量%，約45 mL)、碳酸鉀水溶液(10重量%，兩次約30 mL)及氯化銨水溶液(10重量%，約30 mL)清洗。將有機層之溶劑交換成乙腈且將體積調整至約32 mL。使乙腈溶液冷卻至約0℃並添加濃鹽酸(約6 mL)。約2小時後，將反應混合物加入至2-甲基四氫呋喃(約30 mL)及碳酸氫鉀水溶液(20重量%，約30 mL)之預冷卻(約12℃)混合物中。分離有機層及水層，且有機層用碳酸氫鉀水溶液(20重量%，約12 mL)及氯化鈉水溶液(15重量%，約30 mL)清洗。將有機層濃縮至約12 mL並加入2-甲基四氫呋喃(約15 mL)。隨後用氯化鈉水溶液(15重量%，約15 mL)清洗有機層。濃縮有機層並自2-甲基四氫呋喃蒸餾，直至溶液達成不大於0.2%之目標水含量。精緻過濾2-甲基四氫呋喃溶液(約60 mL)且隨後濃縮至約24 mL，且在約20℃下攪拌該溶液。添加含有形式II及形式IV之混合物之晶種(約30 mg)，且將庚烷(約18 mL)緩慢加入至懸浮液中。在約21℃下攪拌懸浮液約1天，且隨後約2週後，式I形式IV係藉由過濾以固體形式單離自懸浮液且如下文中所述般加以表徵。

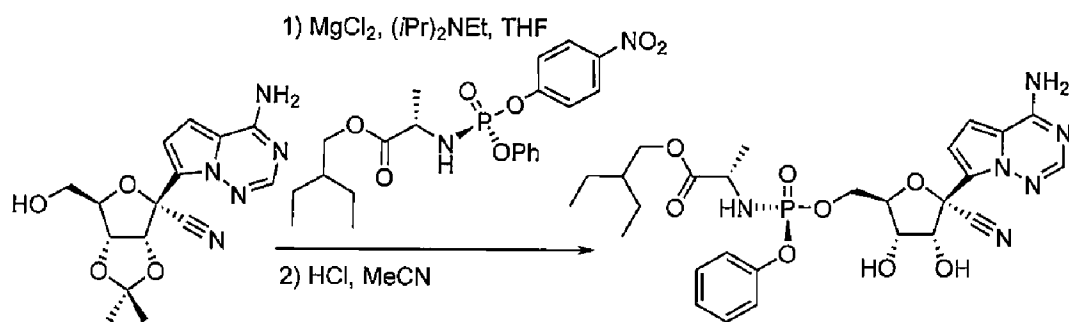
實例5. 混合物I (形式II及形式IV之混合物)



【0272】 將(3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-氨基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-6-(羥甲基)-2,2-二甲基四氫呋喃[3,4-d][1,3]間二氧雜環戊烯-4-甲腈(20 g, 60 mmol)、((S)-(4-硝基苯氧基)(苯氧基)磷醯基)-L-丙胺酸2-乙基

丁酯(32 g, 72 mmol)及氯化鎂(8.6 g, 90 mmol)添加至反應容器中。在約20℃下添加四氫呋喃(約200 mL)，接著添加N,N-二異丙基乙基胺(26 mL, 151 mmol)。約3小時後，將反應混合物加入至2-甲基四氫呋喃及檸檬酸水溶液(10重量%)之預冷卻(約15℃)混合物中。分離有機層及水層，且有機層用碳酸鉀水溶液(10重量%，約300 mL)、碳酸鉀水溶液(10重量%，兩次約200 mL)、氯化銨水溶液(10重量%，約200 mL)及氯化鈉水溶液(15重量%，約200 mL)清洗。將有機層之溶劑交換成乙腈且將體積調整至約200 mL。使乙腈溶液冷卻至約0℃並添加濃鹽酸(約40 mL)。約3小時後，將反應混合物冷卻至約-10℃，加入至2-甲基四氫呋喃(約200 mL)及碳酸氫鉀水溶液(20重量%，約200 mL)之預冷卻(約10℃)混合物中。分離有機層及水層，且有機層用碳酸氫鉀水溶液(20重量%，約100 mL)及氯化鈉水溶液(15重量%，約200 mL)清洗。將有機層濃縮至約140 mL，並用氯化鈉水溶液(15重量%，約100 mL)清洗。濃縮有機層並自2-甲基四氫呋喃蒸餾，直至溶液達成不大於0.2%之目標水含量。精緻過濾2-甲基四氫呋喃溶液(約400 mL)且隨後將溶劑交換成乙酸異丙酯。在約21℃下攪拌該乙酸異丙酯溶液(約100 mL)。添加含有形式II及形式IV之混合物之晶種(約40 mg)，且在約21℃下攪拌懸浮液約3天。含有形式II及形式IV之混合物之結晶式I係藉由過濾以固體形式單離自懸浮液且如下文中所述般加以表徵。

實例6. 混合物II(形式II及形式IV之混合物)



【0273】 將(3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-氨基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-6-(羥甲基)-2,2-二甲基四氫呋喃[3,4-d][1,3]間二氧雜環戊烯-4-甲腈(20 g, 60 mmol)、((S)-(4-硝基苯氧基)(苯氧基)磷醯基)-L-丙胺酸2-乙基丁酯(29 g, 63 mmol)及氯化鎂(8.6 g, 90 mmol)添加至反應容器中。在約20℃下添加四氫呋喃(約200 mL)，接著添加N,N-二異丙基乙基胺(26 mL, 151 mmol)。約4小時後，將反應混合物加入至甲基第三丁基醚(約200 mL)及檸檬酸水溶液(10重量%，約200 mL)之預冷卻(約10℃)混合物中。分離有機層及水層，且有機層用碳酸鉀水溶液(10重量%，約300 mL)、碳酸鉀水溶液(10重量%，兩次約200 mL)、氯化銨水溶液(10重量%，約200 mL)及氯化鈉水溶液(15重量%，約200 mL)清洗。將有機層之溶劑交換成乙腈且將體積調整至約200 mL。使乙腈溶液冷卻至約0℃並添加濃鹽酸(約40 mL)。約3小時後，將反應混合物冷卻至約-10℃，加入至2-甲基四氫呋喃(約200 mL)及碳酸氫鉀水溶液(20重量%，約200 mL)之預冷卻(約10℃)混合物中。分離有機層及水層，且有機層用碳酸氫鉀水溶液(20重量%，約80 mL)及氯化鈉水溶液(15重量%，約200 mL)清洗。將有機層濃縮至約100 mL，並用氯化鈉水溶液(15重量%，約100 mL)清洗。濃縮有機層並自2-甲基四氫呋喃蒸餾，直至溶液達成不大於0.2%之目標含水量。精緻過濾2-甲基四氫呋喃溶液(約400 mL)且將溶劑交換成乙酸異丙酯。在約20℃下攪拌該乙酸異丙酯溶液(約100 mL)。添加含有形式II及形

式IV之混合物之晶種(約40 mg)，且在約20℃下攪拌懸浮液約3天。含有形式II及形式IV之混合物之結晶式I係藉由過濾以固體形式單離自懸浮液且如下文中所述般加以表徵。

實例7. 混合物III (形式II及形式IV之混合物)

【0274】 將式I (14.0 g)添加至反應容器中。添加異丙醇(42 mL)及水(14 mL)並將懸浮液加熱至約50℃，直至達成溶解。使溶液冷卻至約20℃，及添加約14 mg含有形式II及形式IV之混合物之晶種。在約20℃下歷時約3小時添加水(約70 mL)，且在約20℃下攪拌懸浮液約17小時。含有形式II及形式IV之混合物之結晶式I係藉由過濾以固體形式單離自懸浮液且如下文中所述般加以表徵。

實例8. 式I馬來酸鹽形式I

【0275】 用攪拌棒使0.58 g (2S,3R,4R,5R)-2-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-3,4-雙(苄氧基)-5-((苄氧基)甲基)四氫呋喃-2-甲腈溶解於20 mL小瓶中之5 mL乙酸異丙酯(IPAc)中。添加4 mL IPAc及0.25 mL乙醇至第二小瓶中之150 mg馬來酸中並溶解馬來酸。將第二小瓶之內容物攪拌添加至20 mL小瓶中。在攪拌約1小時後，過濾懸浮液，用2.5 mL IPAc清洗過濾物，並空氣乾燥以單離(2S,3R,4R,5R)-2-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-3,4-雙(苄氧基)-5-((苄氧基)甲基)四氫呋喃-2-甲腈馬來酸鹽。

【0276】 將式I之形式之混合物(3.31 g)及乙酸異丙酯(約20 mL)添加至第一反應容器中，蓋封該反應容器並進行高速磁力攪拌。將馬來酸(0.72 g)添加至第二反應容器中。將乙酸異丙酯(約20 mL)添加至該第二反應容器中。將甲醇(約5 mL)添加至該第二反應容器中。將甲醇(約5 mL)添

加至該第一反應容器中。將該第二反應容器之內容物添加至該第一反應容器中。在約21°C下攪拌該第一反應容器約5分鐘，及隨後用(2S,3R,4R,5R)-2-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-3,4-雙(苄氧基)-5-((苄氧基)甲基)四氫呋喃-2-甲腈馬來酸鹽晶種接種。蓋封該第一反應容器並在約21°C下攪拌約18小時。式I馬來酸鹽形式I係藉由離心/過濾以固體形式單離自懸浮液且如下文中所述般加以表徵。

結晶形式之表徵

【0277】 本發明之結晶形式係藉由使用下文所述之程序的各種分析技術(包括X-射線粉末繞射(XRPD)、示差掃描量熱法(DSC)、熱重分析(TGA)及動態蒸汽吸附(DVS))加以表徵。

【0278】 *X-射線粉末繞射*：XRPD分析係於繞射儀(PANalytical XPERT-PRO, PANalytical B.V., Almelo, Netherlands)上使用銅輻射($\text{Cu K}\alpha$, $\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$)進行。藉由將粉末樣品沈積在配備零背景盤之鋼製支架之中心來製備用於分析之樣品。該產生器係在45 kV之電壓及40 mA之電流強度下操作。所使用之狹縫係Soller 0.02 rad.、防散射角1.0°及發散度。樣品旋轉速度係2轉/秒。掃描係在5分鐘期間自2至40° 2 θ 以0.008° 2 θ 之步幅進行。資料分析係藉由X'Pert日期查看器版本2.2c (PANalytical B.V., Almelo, Netherlands)及X'Pert資料查看器版本1.2d (PANalytical B.V., Almelo, Netherlands)進行。

【0279】 式I形式I之XRPD圖案係表示於圖1中。

【0280】 式I形式II之XRPD圖案係表示於圖5中。

【0281】 圖9中表示之式I形式III之經計算XRPD圖案係藉由使用Mercury 3.1 Development (Build RC5)計算而來。將式I形式III之單晶資

料輸入至Mercury 3.1中以計算式I形式III之XRPD圖案。

【0282】 式I形式IV之XRPD圖案係表示於圖10中。

【0283】 式I混合物I之XRPD圖案係表示於圖13中。

【0284】 式I混合物II之XRPD圖案係表示於圖16中。

【0285】 式I混合物III之XRPD圖案係表示於圖19中。

【0286】 式I馬來酸鹽形式I之XRPD圖案係表示於圖22中。

【0287】 式I形式IV之XRPD圖案係表示於圖26中。

【0288】 示差掃描量熱法：熱特性係使用示差掃描量熱法(DSC)儀器(TA Q1000, TA Instruments, New Castle, DE, USA)加以評估。針對各實驗，將約1至10 mg固體樣品放置於經針孔排氣之標準鋁盤中並在50 mL/min氮氣吹掃下以5至10°C/min的速率加熱。資料分析係使用Universal Analysis 2000版本4.7A (TA Instruments, New Castle, DE, USA)進行。

【0289】 式I形式I之DSC係表示於圖2中。

【0290】 式I形式II之DSC係表示於圖6中。

【0291】 式I形式IV之DSC係表示於圖11中。

【0292】 式I混合物I之DSC係表示於圖14中。

【0293】 式I混合物II之DSC係表示於圖17中。

【0294】 式I混合物III之DSC係表示於圖20中。

【0295】 式I馬來酸鹽形式I之DSC係表示於圖23中。

【0296】 熱重分析：熱重分析(TGA)係於TGA儀器(TA Q500, TA Instruments, New Castle, DE, USA)上進行。針對各實驗，將約1至10 mg固體樣品放置於開放鋁盤中並在60 mL/min氮氣吹掃使用下以5至10°C

/min的速率加熱。資料分析係使用Universal Analysis 2000版本4.7A (TA Instruments, New Castle, DE, USA)進行。

【0297】 式I形式I之TGA係表示於圖3中。

【0298】 式I形式II之TGA係表示於圖7中。

【0299】 式I形式IV之TGA係表示於圖12中。

【0300】 式I混合物I之TGA係表示於圖15中。

【0301】 式I混合物II之TGA係表示於圖18中。

【0302】 式I混合物III之TGA係表示於圖21中。

【0303】 式I馬來酸鹽形式I之TGA係表示於圖24中。

【0304】 動態蒸汽吸附：吸濕性係於室溫下使用動態蒸汽吸附(DVS)儀器(TGA Q5000 TA Instruments, New Castle, DE)加以評估。在25℃下研究水吸附及解析成在0至90%範圍內之相對濕度(RH)之函數關係。將腔室中之相對濕度增加10% RH並維持，直至固體及氛圍達成平衡。繼續平衡測試，直至通過或在5或10小時後過期。此時，使RH升高10%且重複該過程，直至達成90% RH並平衡。在此期間，監測水吸附。對於解吸附，以類似方式降低相對濕度以量測全吸附/解吸附循環。視需要重複該循環。所有實驗係均以dm/dt模式(質量隨時間變化)操作以確定平衡終點。使用約5至10 mg固體。資料分析係使用Universal Analysis 2000版本4.7A (TA Instruments, New Castle, DE, USA)進行。

【0305】 式I形式I之DVS係表示於圖4中。

【0306】 式I形式II之DVS係表示於圖8中。

【0307】 式I馬來酸鹽形式I之DVS係表示於圖25中。

【0308】 單晶X-射線繞射研究係於配備有Mo K α 輻射(例如，波長)

之Bruker APEX II Ultra繞射儀上進行。將標的化合物之晶體切割成0.22 x 0.18 x 0.04 mm段並以Paratone-N油安裝在Cryoloop上。資料係於氮氣物流中於下表中所示之特定溫度(例如，100(2) K或200(2) K)下收集。收集涵蓋指數(例如，-9<=h<=10，-13<=k<=16，-37<=l<=36)之總反射數。發現某些反射係對稱無關，具有 R_{int} 值。指數化(Indexing)及單位晶胞精修指示晶體體系(例如，單斜晶系、三斜晶系或斜方晶系晶格)。發現空間群，其獨特地由資料中系統性缺失界定(例如，P1、P2(1)、C2及P21212)。資料係使用Bruker SAINT軟體程式進行積分並使用SADABS軟體程式縮放。以直接方法進行之解決方案(SHELXT)產生與所提出結構相容之完全定相模型。

【0309】 所有非氫原子係藉由全矩陣最小平方(SHELXL-2014)進行各向異性精修。所有氫原子係使用騎式模型(riding model)放置。其位置係使用SHELXL-2014中之適當HFIX命令相對於其母體原子受約束。晶體學資料係匯總於下表中。設置絕對立體化學以符合相同化合物之先前研究樣品。

【0310】 式I形式II之單晶X-射線晶體學資料係匯總於下表2A中。

表2A：式I形式II之單晶資料

經驗式	C ₂₇ H ₃₅ N ₆ O ₈ P
形式及識別	形式II
結構溶劑	異丙醇
採集溫度	100(2)K
空間群	P 21
Z值	2
密度(Mg/m ³)	1.373

單位晶胞尺寸			
距離(Å)		角度(°)	
a	10.505 (2)	α	90
b	12.736 (3)	β	100.105 (7)
c	11.066 (2)	γ	90

【0311】 式I形式III之單晶X-射線晶體學資料係匯總於下表2B中。

表2B：式I形式III之單晶資料

經驗式	C ₂₈ H ₃₉ N ₆ O ₉ Cl ₂ P		
形式及識別	形式III		
結構溶劑	二氯甲烷		
採集溫度	100(2)K		
空間群	P 21		
Z值	2		
密度(Mg/m ³)	1.348		
單位晶胞尺寸			
距離(Å)		角度(°)	
a	10.5800 (4)	α	90
b	7.4526 (4)	β	92.500 (3)
c	21.5691 (12)	γ	90

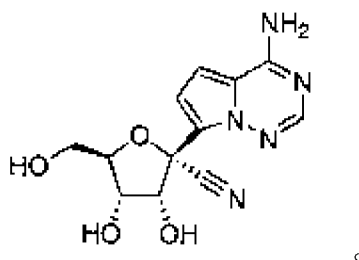
【0312】 式I之各種形式之純度分佈係匯總於下表3中。

表3：純度分佈

項 目	樣品	純度 (%)	雜質(%)							
			A	B	C	D	E	F	G	H
1	混合物II ¹	97.6	0.36	0.12	0.64	0.79	0.04	0.06	0.27	0.03
2	混合物I ¹	97.7	0.41	0.08	0.46	0.64	0.10	0.11	0.21	0.04
3	混合物III ²	98.9	0.10	ND	0.14	0.50	0.08	0.09	0.14	0.03
4	形式II ³	99.5	0.04	ND	0.06	0.36	0.03	0.04	0.05	0.02

¹在20℃下使用iPAc製備。²在50℃下自項目2藉由溶解於IPA/水(3:1 體積/體積)，接著添加水(5體積)以達成IPA/水(3:6 體積/體積)之最終溶劑混合物來製備。³在50℃下自項目1於IPA/水(1:2 體積/體積)中而無固體溶解來製備。

其中雜質A係(2R,3R,4S,5R)-2-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-3,4-二羥基-5-(羥甲基)四氫呋喃-2-甲腈：



【0313】 在本發明之一些實施例中，式I係經水合。在一些實施例中，式I與水分子之比例係1:1。

【0314】 *固態NMR*：固態NMR (SSNMR)實驗係於針對¹³C以100.51 MHz及針對¹H以399.66 MHz操作之Bruker Avance I光譜儀(Bruker, Billerica, MA)上進行。使用以7 mm魔角旋轉(MAS)系統(Revolution NMR, Ft. Collins, CO)改裝之Chemagnetics (Ft. Collins, CO) Apex探針以採集資料。將各樣品堆積至7 mm氧化鋯轉子中。所有實驗係均使用交叉極化及魔角旋轉(CP/MAS)採集。魔角旋轉速度一般係5 kHz。化學位移係經由在18.84 ppm之3-甲基戊二酸之甲基峰之二級參考相對於TMS來報告，且精度為±0.2 ppm。旋轉邊帶係使用總邊帶抑制(TOSS)消除。使用飽和恢復以量測¹H T₁鬆弛時間。

【0315】 資料收集係在~8.5℃之標稱溫度下進行。採集參數包括1.5 ms交叉極化時間、~50 ms採集時間及約2倍¹H T₁ (~3.2秒)之循環延遲。在採集期間使用~64 kHz之¹H去耦合。資料係於Bruker Topspin 2.1©軟體

包中進行處理。自由感應衰減係經傅裡葉變換、定相及基線校準。

【0316】 式I形式II之固態NMR係表示於圖27中。

【0317】 式I形式II及形式IV之混合物(頂圖)、混合物III(中圖)及混合物I (底圖)之固態NMR係表示於圖28中。

【0318】 混合物III(頂圖)、式I形式II及形式IV之混合物(中圖)及混合物II (底圖)之固態NMR係表示於圖29中。

競爭實驗

【0319】 進行證實式I形式II係更安定形式之若干實驗。

【0320】 將式I與對應溶劑混合且在室溫下在無攪拌棒之情況下經由攪拌器混合。經分離固體之XRPD係在兩週後採集。

實驗	溶劑	XRPD
10	甲醇	溶液；無XRPD
12	1-丙醇	部分轉化成形式II
14	THF	
16	2-丙醇	
18	ACN	形式II
20	DCM	部分轉化成形式II
22	乙醇	形式II
24	MTBE	部分轉化成形式II
26	2MeTHF	
28	EtOAc/水	形式II
30	MEK	
32	乙醇/水 _{aw} 0.4	

【0321】 式I形式I與式I形式II之間之競爭實驗係藉由混合式I形式I與乙酸異丙酯，接著添加混合物II (式I形式II及式I形式IV之混合物)來進行。

實驗	式I形式I (mg)	式I混合物II (mg)	IPAc (mg)	(mg)/g	註釋
26	11	55.4	889	76	懸浮液；於 1天內轉化 成形式II

【0322】 式I形式II與式I形式IV之間之競爭實驗係在50℃下藉由組合式I混合物II與IPA/水(3/6 體積/體積)幾天來進行。所有實驗均顯示轉化成式I形式II。

實驗	重量%水	持續時間 (以 懸 浮 液 之天數)	溫度	XRPD	DSC	註釋
023	9.3	1	50	形式II	形式II	懸浮液
030	4.9	1 ; 3	50	形式II	形式II	
033	39.5	3	50	形式II	形式II	弱懸浮；3天後強懸浮
034	49.9	1 ; 3	50	形式II	形式II	懸浮液
037	0.93	2	50、 22	NA	形式II	懸 浮 液 ； 形 式II在50C及 22C下(在緩慢冷卻及攪拌 過夜後)

【0323】本申請案中所援引之包括所有專利案、專利申請案及公開案之參考文獻之各者係以全文引用之方式併入本文中，如同其各者係個別地併入本文中一般。此外，應知曉，在本發明之上文教示中，熟習此項技術者可對本發明作出一些改變或修改，且此等等效物仍將位於由本申請案之隨附申請專利範圍所界定之本發明之範圍內。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種(S)-2-乙基丁基2-((((S)-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲氧基)(苯氧基)磷醯基)胺基)丙酸酯之結晶形式，其中該結晶形式係形式I，且其中該結晶形式具有在 5.3° 、 20.6° 及 22.7° $2-\theta \pm 0.2^{\circ}$ $2-\theta$ 之峰之X-射線粉末繞射(XRPD)圖案。

【請求項2】

如請求項1之結晶形式，其中該X-射線粉末繞射(XRPD)圖案具有在 17.1° 及 20.0° $2-\theta \pm 0.2^{\circ}$ $2-\theta$ 之其他峰。

【請求項3】

如請求項1之結晶形式，其中具有大體上如圖1中所示之X-射線粉末繞射(XRPD)圖案。

【請求項4】

如請求項1之結晶形式，其中具有大體上如圖2中所示之示差掃描量熱法(DSC)圖案。

【請求項5】

如請求項1之結晶形式，其中具有大體上如圖3中所示之熱重分析(TGA)圖案。

【請求項6】

如請求項1之結晶形式，其中具有大體上如圖4中所示之動態蒸汽吸附(DVS)圖案。

【請求項7】

一種(S)-2-乙基丁基2-(((S)-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲氧基)(苯氧基)磷醯基)胺基)丙酸酯之結晶形式，其中該結晶形式係形式IV，且其中該結晶形式具有在 22.6° 、 19.9° 及 14.1° $2-\theta \pm 0.2^{\circ}$ $2-\theta$ 之峰的X-射線粉末繞射(XRPD)圖案。

【請求項8】

如請求項7之結晶形式，其中該X-射線粉末繞射(XRPD)圖案具有在 17.4° 、 7.9° 及 12.5° $2-\theta \pm 0.2^{\circ}$ $2-\theta$ 之其他峰。

【請求項9】

如請求項7之結晶形式，其中具有大體上如圖10中所示之X-射線粉末繞射(XRPD)圖案。

【請求項10】

如請求項7之結晶形式，其中具有大體上如圖11中所示之示差掃描量熱法(DSC)圖案。

【請求項11】

如請求項7之結晶形式，其中具有大體上如圖12中所示之熱重分析(TGA)圖案。

【請求項12】

一種(S)-2-乙基丁基2-(((S)-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲氧基)(苯氧基)磷醯基)胺基)丙酸酯之結晶形式混合物，其中該形式混合物係混合物I，且其中該形式混合物具有在 15.9° 、 22.6° 及 14.1° $2-\theta \pm 0.2^{\circ}$ $2-\theta$ 之峰的X-射線粉末繞射(XRPD)圖案。

【請求項13】

如請求項12之結晶形式混合物，其中該X-射線粉末繞射(XRPD)圖案具有在 $12.5^{\circ} 2-\theta \pm 0.2^{\circ} 2-\theta$ 之其他峰。

【請求項14】

如請求項12之結晶形式混合物，其中具有大體上如圖13中所示之X-射線粉末繞射(XRPD)圖案。

【請求項15】

如請求項12之結晶形式混合物，其中具有大體上如圖14中所示之示差掃描量熱法(DSC)圖案。

【請求項16】

如請求項12之結晶形式混合物，其中具有大體上如圖15中所示之熱重分析(TGA)圖案。

【請求項17】

一種(S)-2-乙基丁基2-(((S)-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲氧基)(苯氧基)磷醯基)胺基)丙酸酯之結晶形式混合物，其中該形式混合物係混合物II，且其中該形式混合物具有在 16.1° 、 22.4° 及 $12.7^{\circ} 2-\theta \pm 0.2^{\circ} 2-\theta$ 之峰的X-射線粉末繞射(XRPD)圖案。

【請求項18】

如請求項17之結晶形式混合物，其中該X-射線粉末繞射(XRPD)圖案具有在 13.9° 、 24.2° 及 $17.5^{\circ} 2-\theta \pm 0.2^{\circ} 2-\theta$ 之其他峰。

【請求項19】

如請求項17之結晶形式混合物，其中具有大體上如圖16中所示之X-

射線粉末繞射(XRPD)圖案。

【請求項20】

如請求項17之結晶形式混合物，其中具有大體上如圖17中所示之示差掃描量熱法(DSC)圖案。

【請求項21】

如請求項17之結晶形式混合物，其中具有大體上如圖18中所示之熱重分析(TGA)圖案。

【請求項22】

一種(S)-2-乙基丁基2-(((S)-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲氧基)(苯氧基)磷醯基)胺基)丙酸酯之結晶形式混合物，其中該形式混合物係混合物III，且其中該形式混合物具有在 16.7° 、 12.6° 及 17.2° $2-\theta \pm 0.2^{\circ}$ $2-\theta$ 之峰的X-射線粉末繞射(XRPD)圖案。

【請求項23】

如請求項22之結晶形式混合物，其中該X-射線粉末繞射(XRPD)圖案具有在 19.6° 及 14.1° $2-\theta \pm 0.2^{\circ}$ $2-\theta$ 之其他峰。

【請求項24】

如請求項22之結晶形式混合物，其中具有大體上如圖19中所示之X-射線粉末繞射(XRPD)圖案。

【請求項25】

如請求項22之結晶形式混合物，其中具有大體上如圖20中所示之示差掃描量熱法(DSC)圖案。

【請求項26】

如請求項22之結晶形式混合物，其中具有大體上如圖21中所示之熱重分析(TGA)圖案。

【請求項27】

一種(S)-2-乙基丁基2-(((S)-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲氧基)(苯氧基)磷醯基)胺基)丙酸酯馬來酸鹽之結晶形式，其中該結晶形式係形式I，且其中該結晶形式具有在 16.3° 、 4.6° 及 9.0° $2-\theta \pm 0.2^{\circ}$ $2-\theta$ 之峰的X-射線粉末繞射(XRPD)圖案。

【請求項28】

如請求項27之結晶形式，其中該X-射線粉末繞射(XRPD)圖案具有在 6.2° 及 7.3° $2-\theta \pm 0.2^{\circ}$ $2-\theta$ 之其他峰。

【請求項29】

如請求項27之結晶形式，其中具有大體上如圖22中所示之X-射線粉末繞射(XRPD)圖案。

【請求項30】

如請求項27之結晶形式，其中具有大體上如圖23中所示之示差掃描量熱法(DSC)圖案。

【請求項31】

如請求項27之結晶形式，其中具有大體上如圖24中所示之熱重分析(TGA)圖案。

【請求項32】

如請求項27之結晶形式，其中具有大體上如圖25中所示之動態蒸汽吸附(DVS)圖案。

【請求項33】

一種醫藥組合物，其包含治療有效量之如請求項1至11及27至32中任一項之結晶形式或如請求項12至26中任一項之結晶形式混合物，以及醫藥上可接受之賦形劑。

【請求項34】

如請求項33之醫藥組合物，其另外包含一至三種另外治療劑。

【請求項35】

如請求項34之醫藥組合物，其中該等另外治療劑各係對抗選自由沙粒病毒科(*Arenaviridae*)、冠狀病毒科(*Coronaviridae*)、絲狀病毒科(*Filoviridae*)、黃病毒科(*Flaviviridae*)及副黏液病毒科(*Paramyxoviridae*)組成之群之病毒具活性。

【請求項36】

如請求項35之醫藥組合物，其中該等另外治療劑各係對抗拉薩(Lassa)病毒具活性。

【請求項37】

如請求項35之醫藥組合物，其中該等另外治療劑各係對抗胡寧(Junin)病毒具活性。

【請求項38】

如請求項35之醫藥組合物，其中該等另外治療劑各係對抗MERS病毒具活性。

【請求項39】

如請求項35之醫藥組合物，其中該等另外治療劑各係對抗SARS病毒具活性。

【請求項40】

如請求項35之醫藥組合物，其中該等另外治療劑各係對抗伊波拉病毒(ebolavirus)具活性。

【請求項41】

如請求項35之醫藥組合物，其中該等另外治療劑各係對抗馬堡(Marburg)病毒具活性。

【請求項42】

如請求項35之醫藥組合物，其中該等另外治療劑各係對抗茲卡(Zika)病毒具活性。

【請求項43】

如請求項35之醫藥組合物，其中該等另外治療劑各係對抗呼吸道融合性病毒具活性。

【請求項44】

如請求項35之醫藥組合物，其中該醫藥組合物係呈單位劑型。

【請求項45】

如請求項65之醫藥組合物，其中該單位劑型係溶液。

【請求項46】

一種醫藥組合物，其係藉由組合治療有效量之如請求項1至11及27至32中任一項之結晶形式或如請求項12至26中任一項之結晶形式混合物與醫藥上可接受之賦形劑來製備。

【請求項47】

一種如請求項1至11及27至32中任一項之結晶形式或如請求項12至26中任一項之結晶形式混合物之用途，其係用於製造供治療病毒感染之藥

物，其中該病毒感染係由選自由沙粒病毒科、冠狀病毒科、絲狀病毒科、黃病毒科及副黏液病毒科組成之群之病毒引起。

【請求項48】

如請求項47之用途，其中該病毒感染係由沙粒病毒科之病毒引起。

【請求項49】

如請求項48之用途，其中該沙粒病毒科之病毒為拉薩病毒或胡寧病毒。

【請求項50】

如請求項47之用途，其中該病毒感染係由冠狀病毒科之病毒引起。

【請求項51】

如請求項50之用途，其中該冠狀病毒科之病毒為MERS病毒或SARS病毒。

【請求項52】

如請求項47之用途，其中該病毒感染係由絲狀病毒科之病毒引起。

【請求項53】

如請求項52之用途，其中該絲狀病毒科之病毒為伊波拉病毒或馬堡病毒。

【請求項54】

如請求項47之用途，其中該病毒感染係由黃病毒科之病毒引起。

【請求項55】

如請求項54之用途，其中該黃病毒科之病毒為茲卡病毒。

【請求項56】

如請求項47之用途，其中該病毒感染係由副黏液病毒科之病毒引

起。

【請求項57】

一種製備(S)-2-乙基丁基2-(((S)-(((2R,3S, 4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲氧基)(苯氧基)磷醯基)胺基)丙酸酯(式I)之結晶形式II之方法，其包括

使如請求項1至32中任一項所定義之式I與包含異丙醇及水之溶劑混合物接觸，其中式I在適於製備結晶形式II之條件下保持實質上不溶於該溶劑混合物中；

其中該結晶形式II具有在 22.3° 、 16.9° 及 16.2° $2-\theta \pm 0.2^\circ$ $2-\theta$ 之峰的X-射線粉末繞射(XRPD)圖案。

【請求項58】

如請求項57之方法，其中該式I係如請求項1至6中任一項所定義之結晶形式I。

【請求項59】

如請求項57之方法，其中式I包含形式II及如請求項7至11中任一項所定義之形式IV。

【請求項60】

如請求項57之方法，其中製備形式II實質上不含如請求項7至11中任一項所定義之形式IV。

【請求項61】

如請求項57之方法，其中該溶劑混合物包含至少1:1 (體積/體積)比例之異丙醇及水，其中該水係以不少於異丙醇體積之體積存在。

【請求項62】

如請求項57之方法，其中該溶劑混合物包含2:3至1:2 (體積/體積)比例之異丙醇及水。

【請求項63】

如請求項57之方法，其中該溶劑混合物包含約3:5 (體積/體積)比例之異丙醇及水。

【請求項64】

如請求項57之方法，其中該接觸步驟係在30℃至60℃之溫度進行。

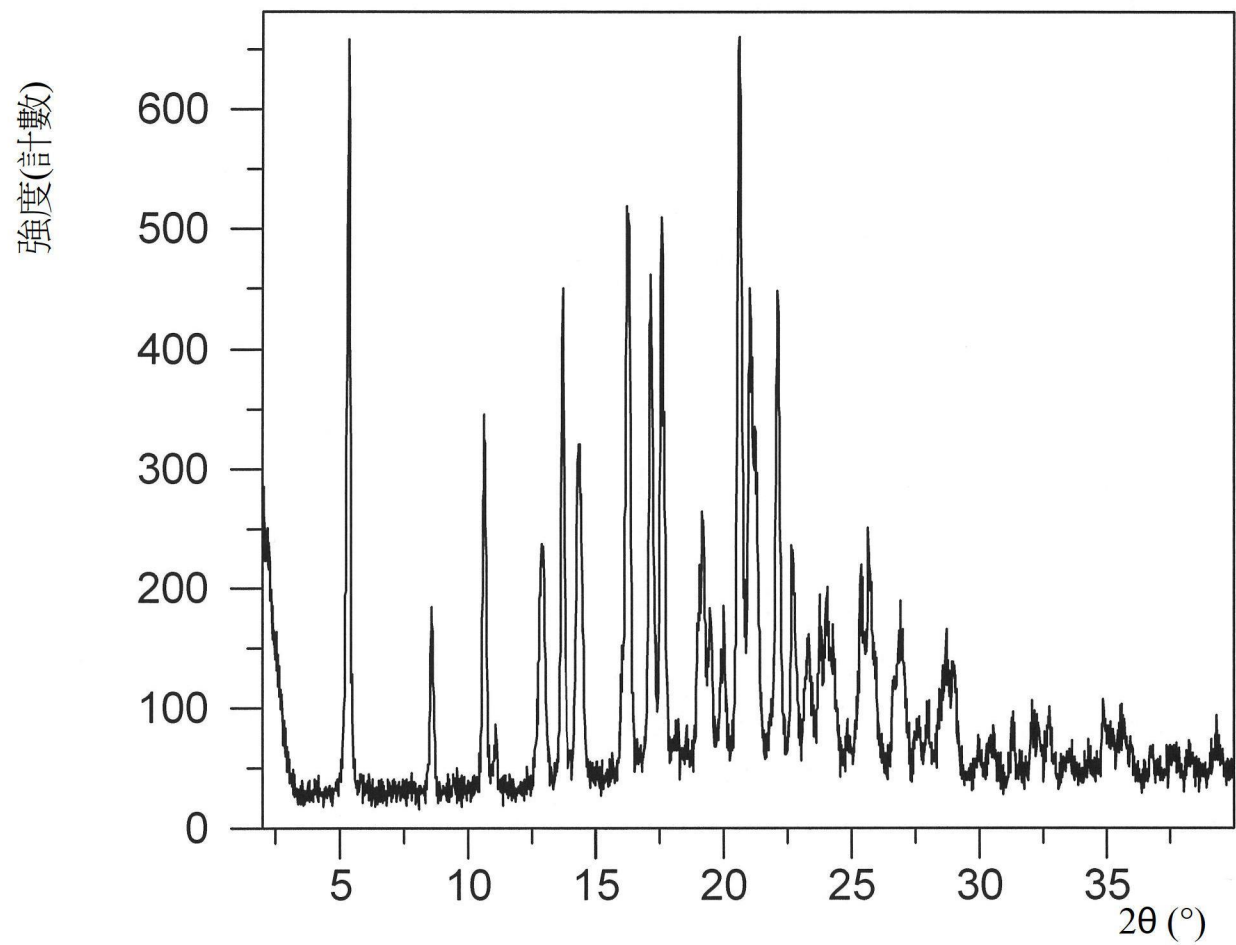
【請求項65】

如請求項57之方法，其中該接觸步驟係在約50℃之溫度進行。

【請求項66】

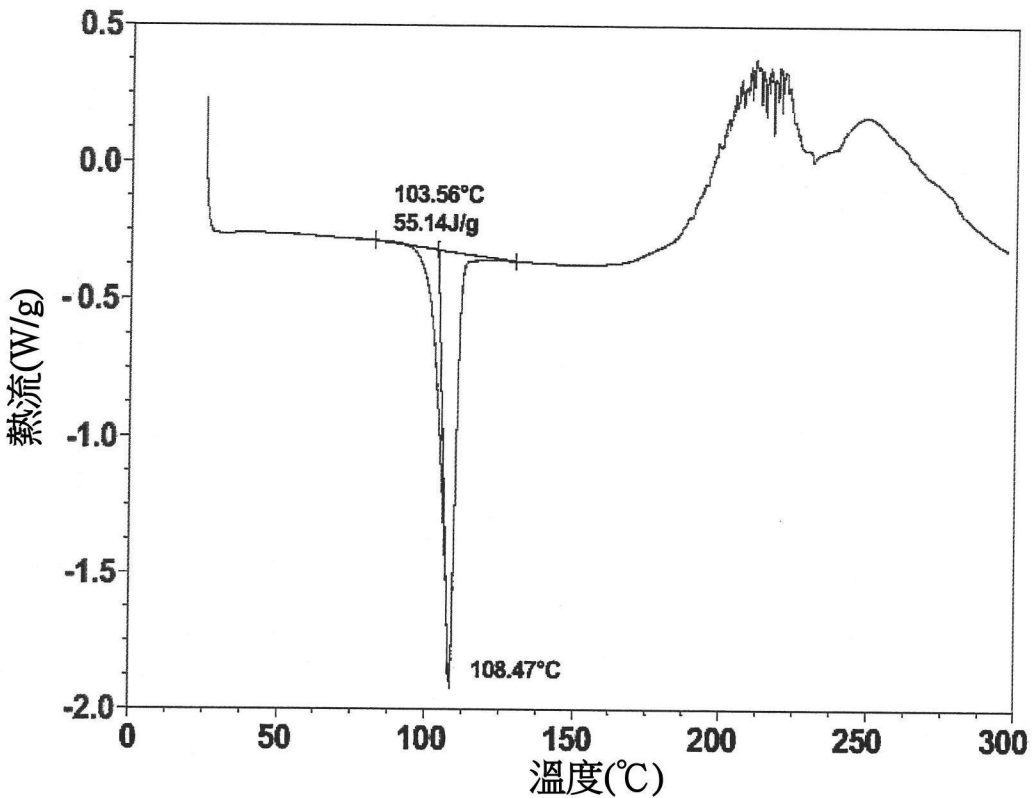
如請求項57之方法，其中式I包含形式II及如請求項7至11中任一項所定義之形式IV，其中該溶劑混合物包含約3:5 (體積/體積)比例之異丙醇及水且係在約50℃之溫度，且其中式I保持實質上不溶於該溶劑混合物中，藉此製備實質上不含結晶形式IV之結晶形式II。

【發明圖式】



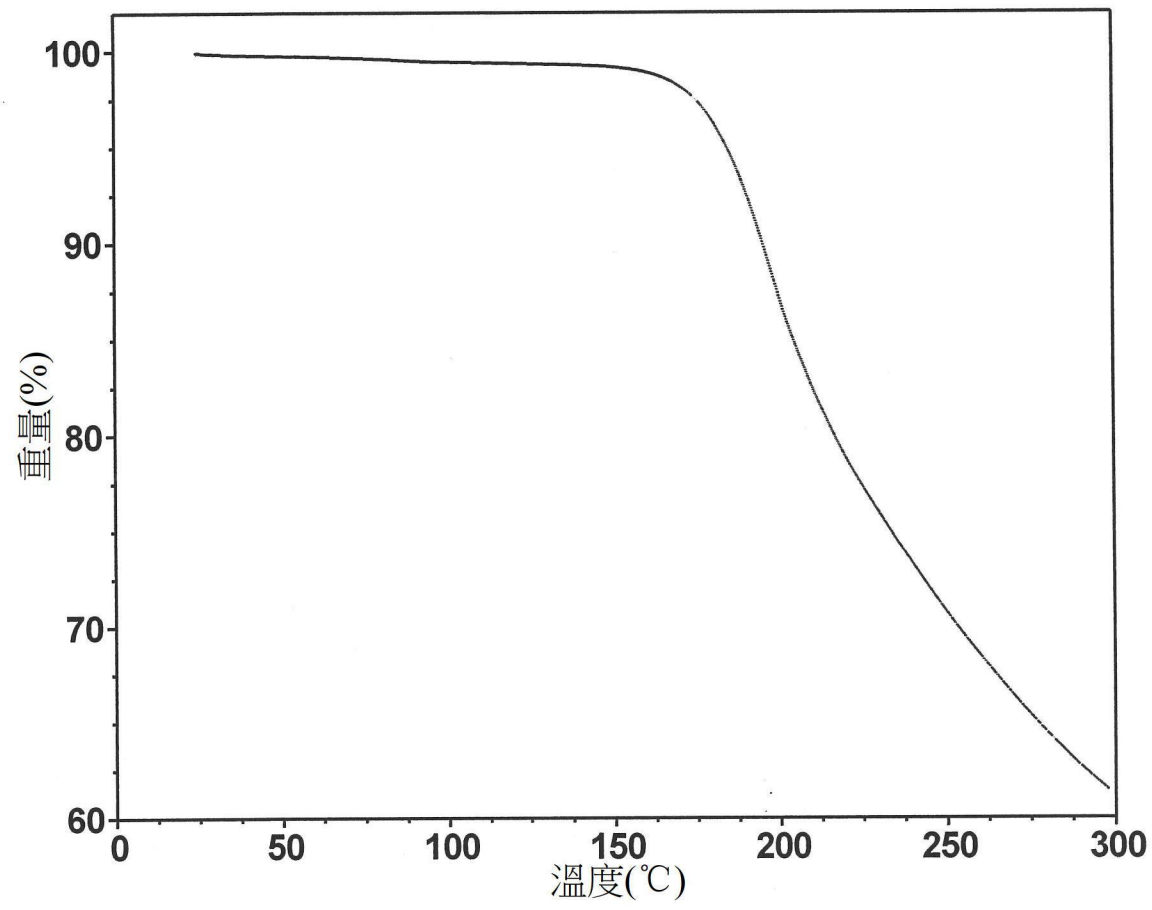
式I形式I之XRPD圖案

【圖1】



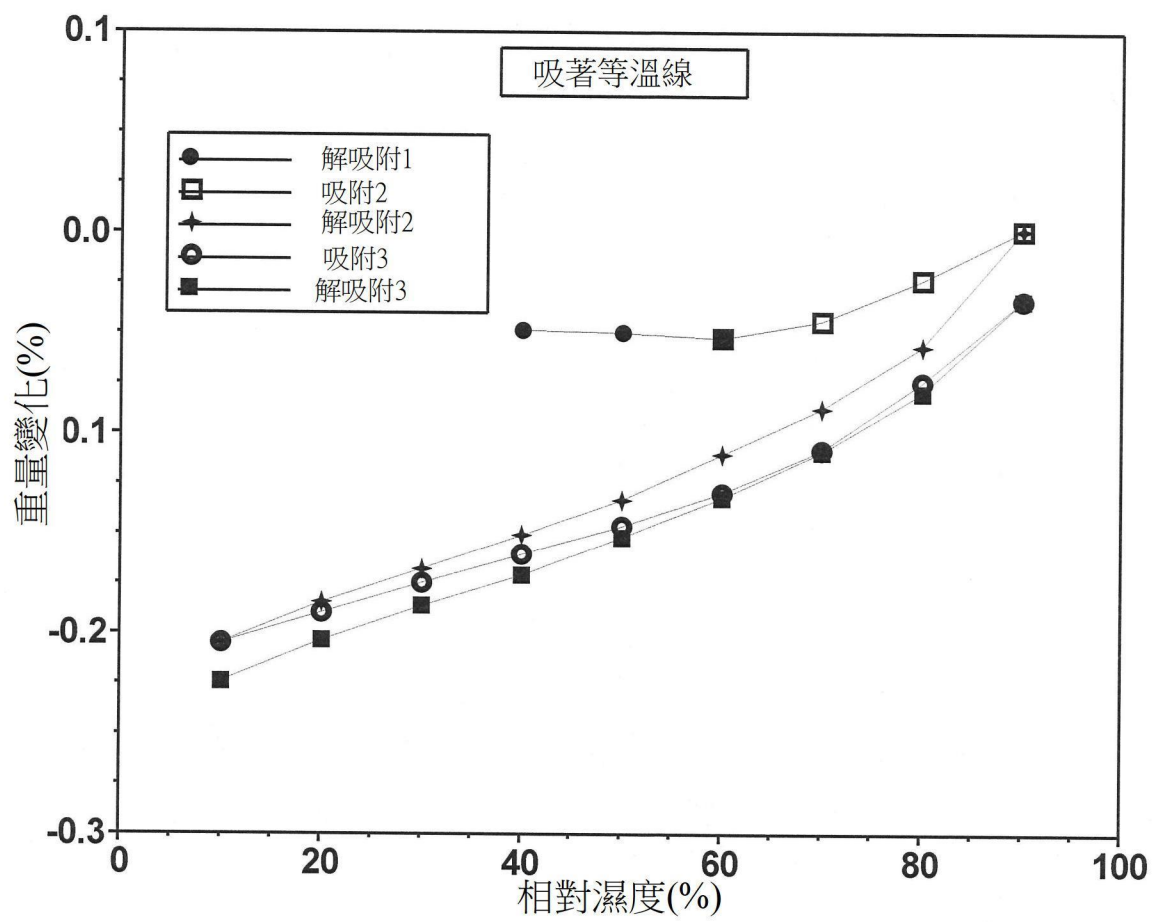
式I形式I之DSC

【圖2】



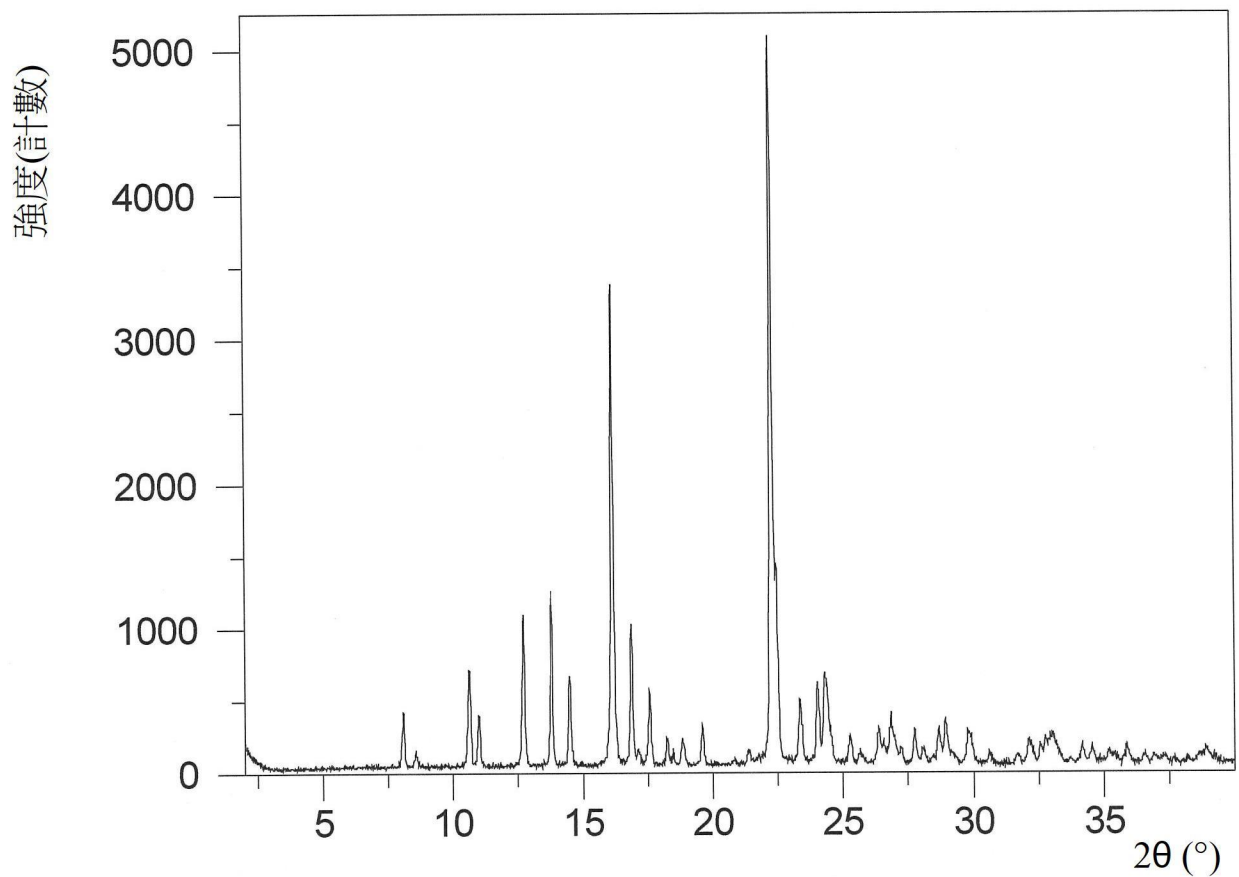
式I形式I之TGA

【圖3】



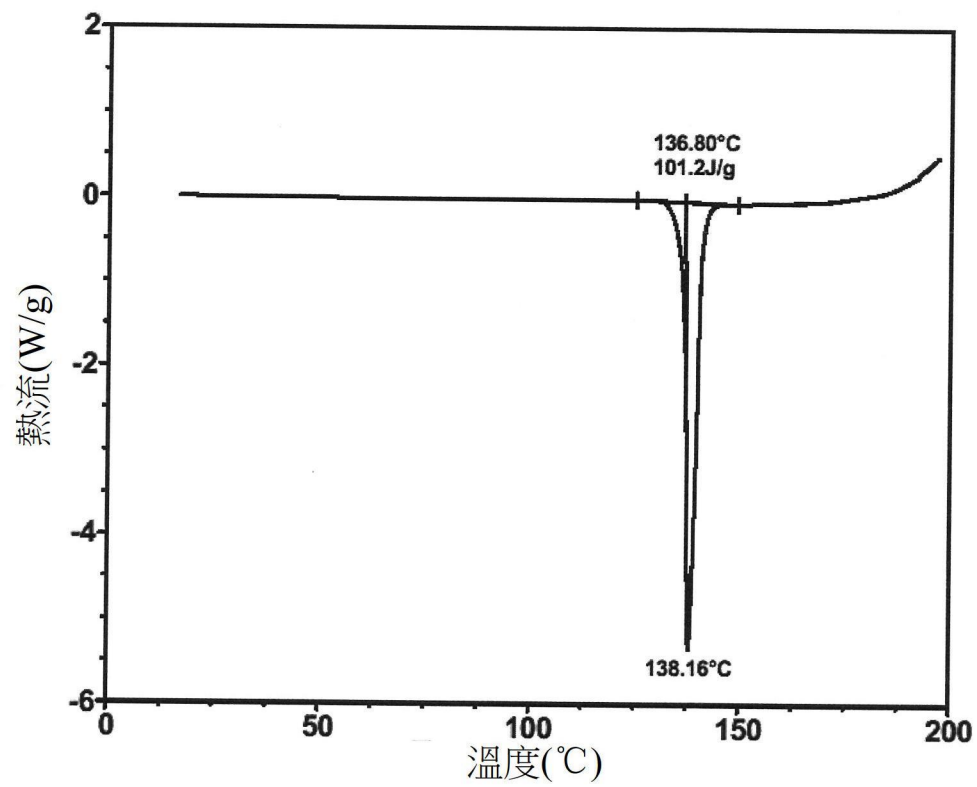
式I形式I之DVS

【圖4】



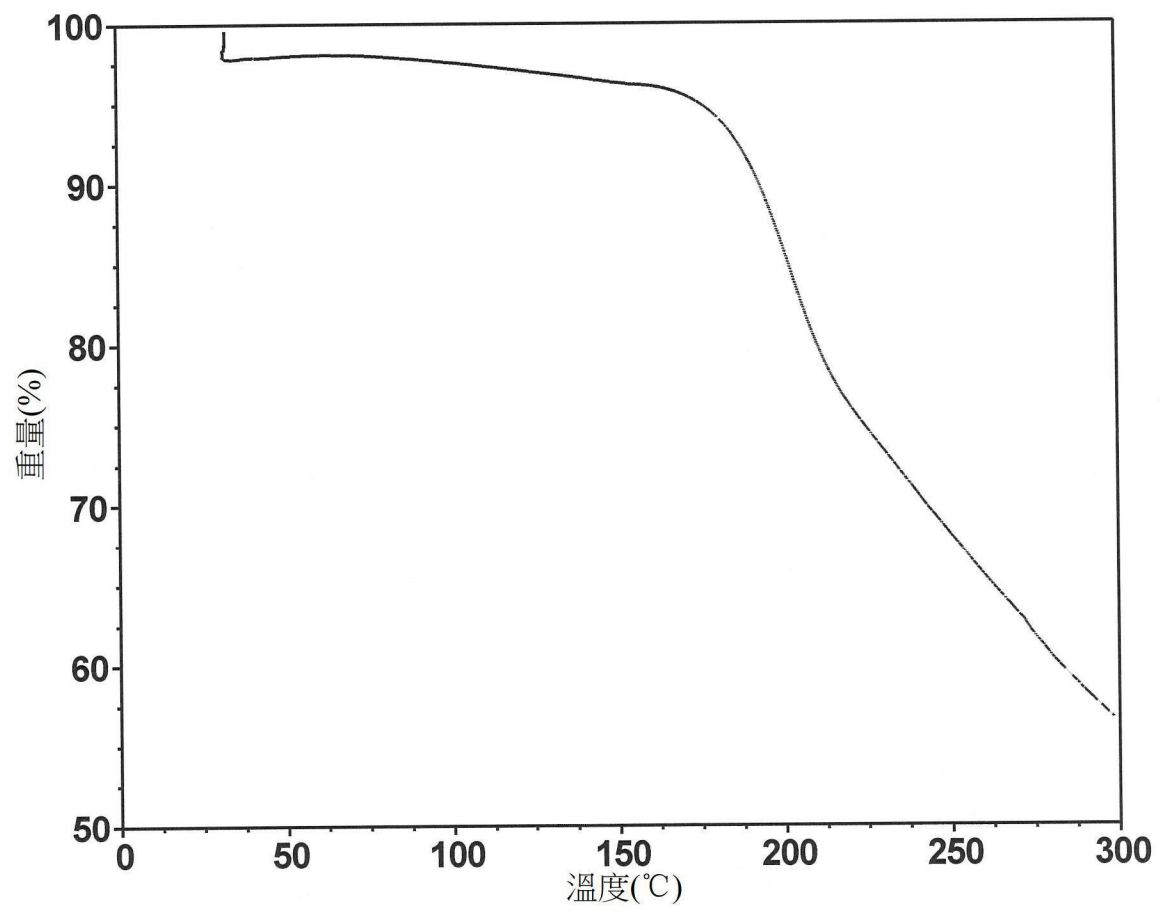
式I形式II之XRPD圖案

【圖5】



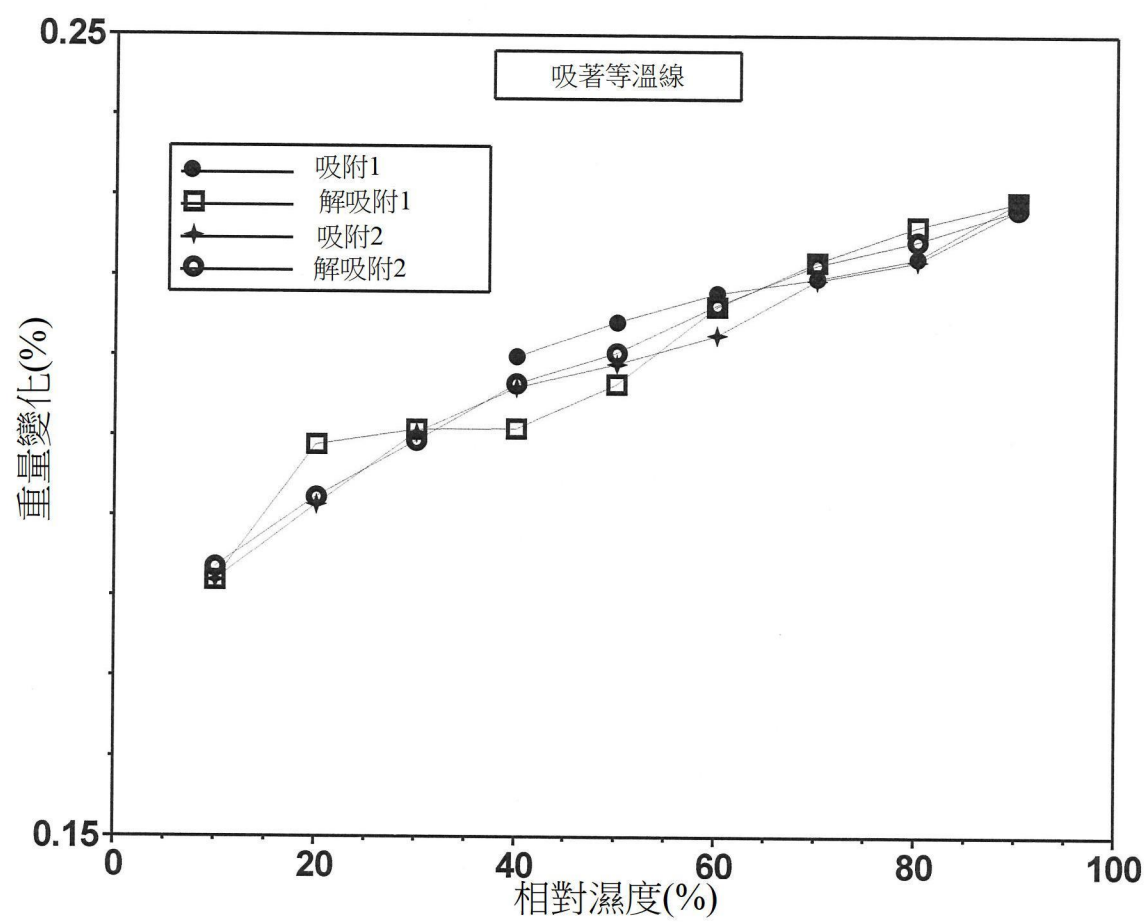
式I形式II之DSC

【圖6】



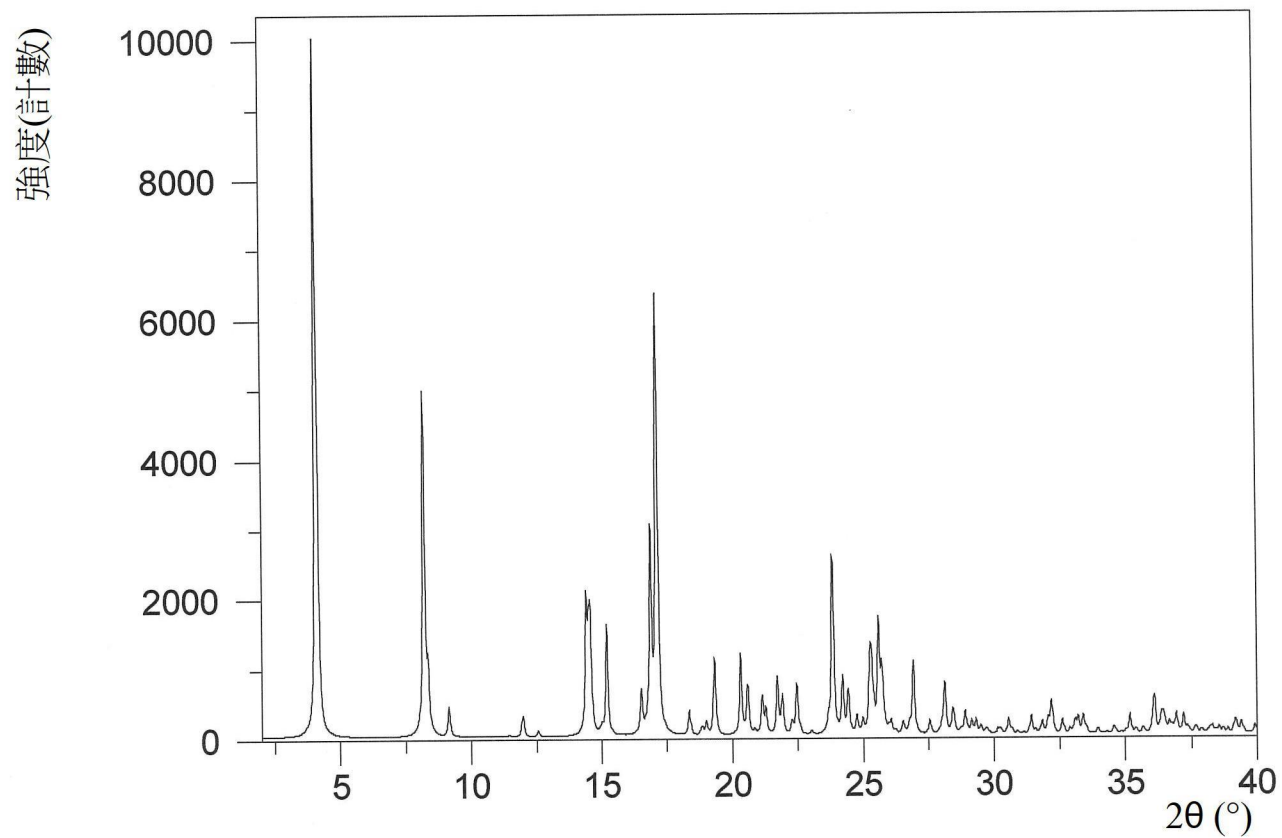
式I形式II之TGA

【圖7】



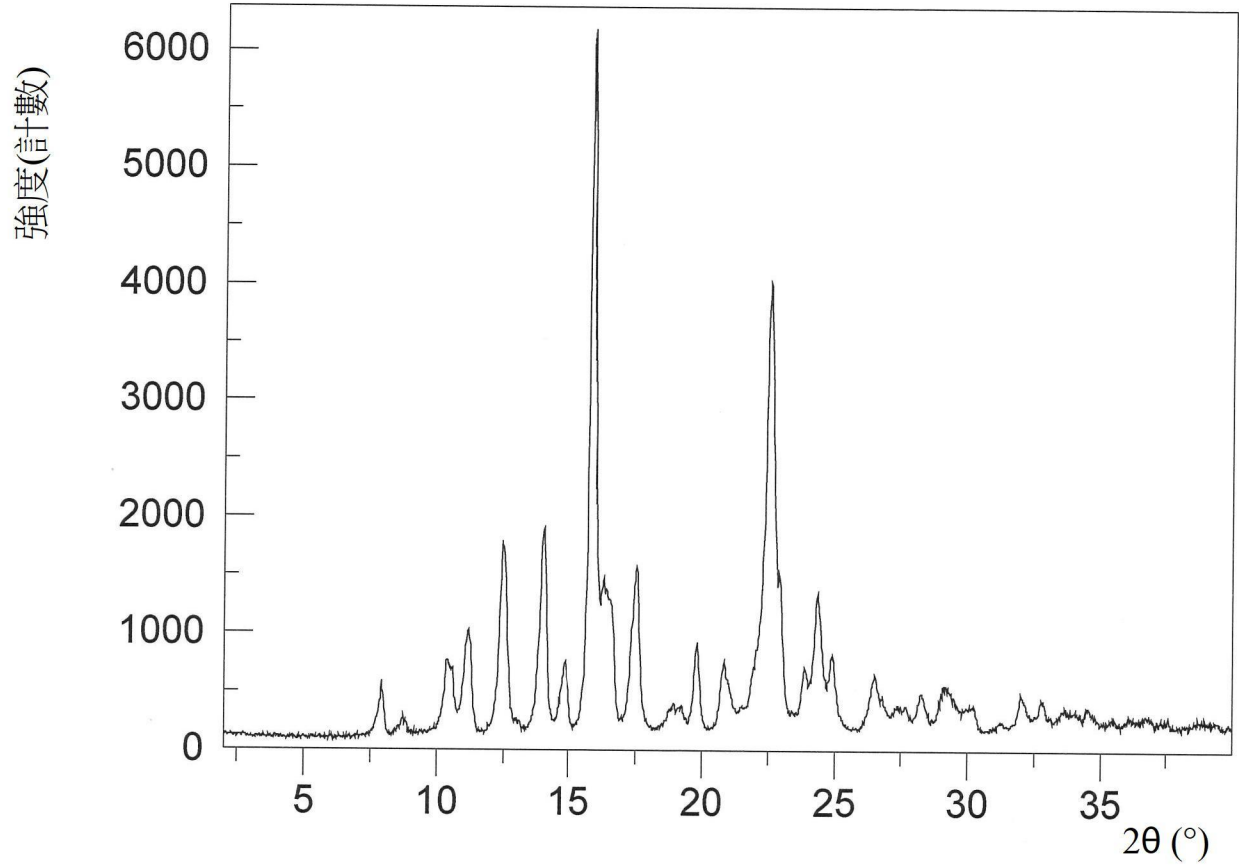
式I形式II之DVS

【圖8】



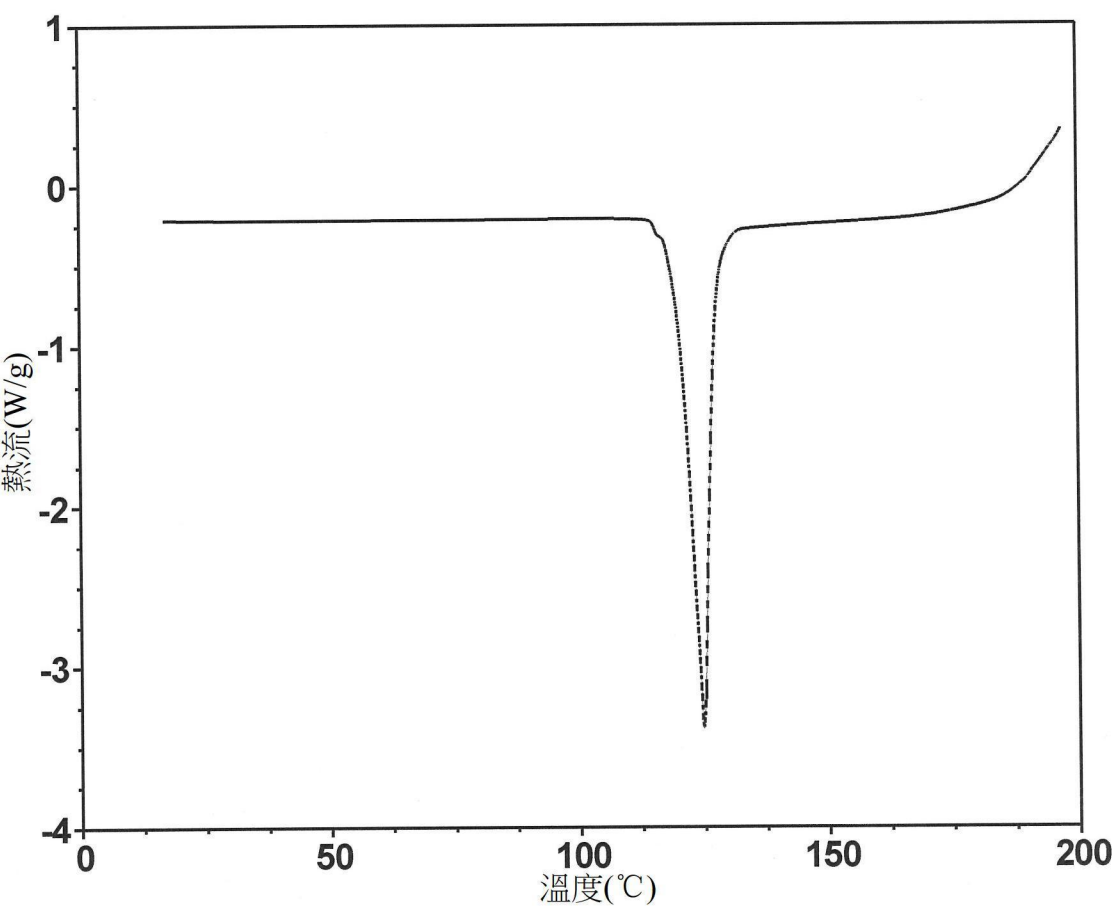
式I形式III之經計算XRPD圖案

【圖9】



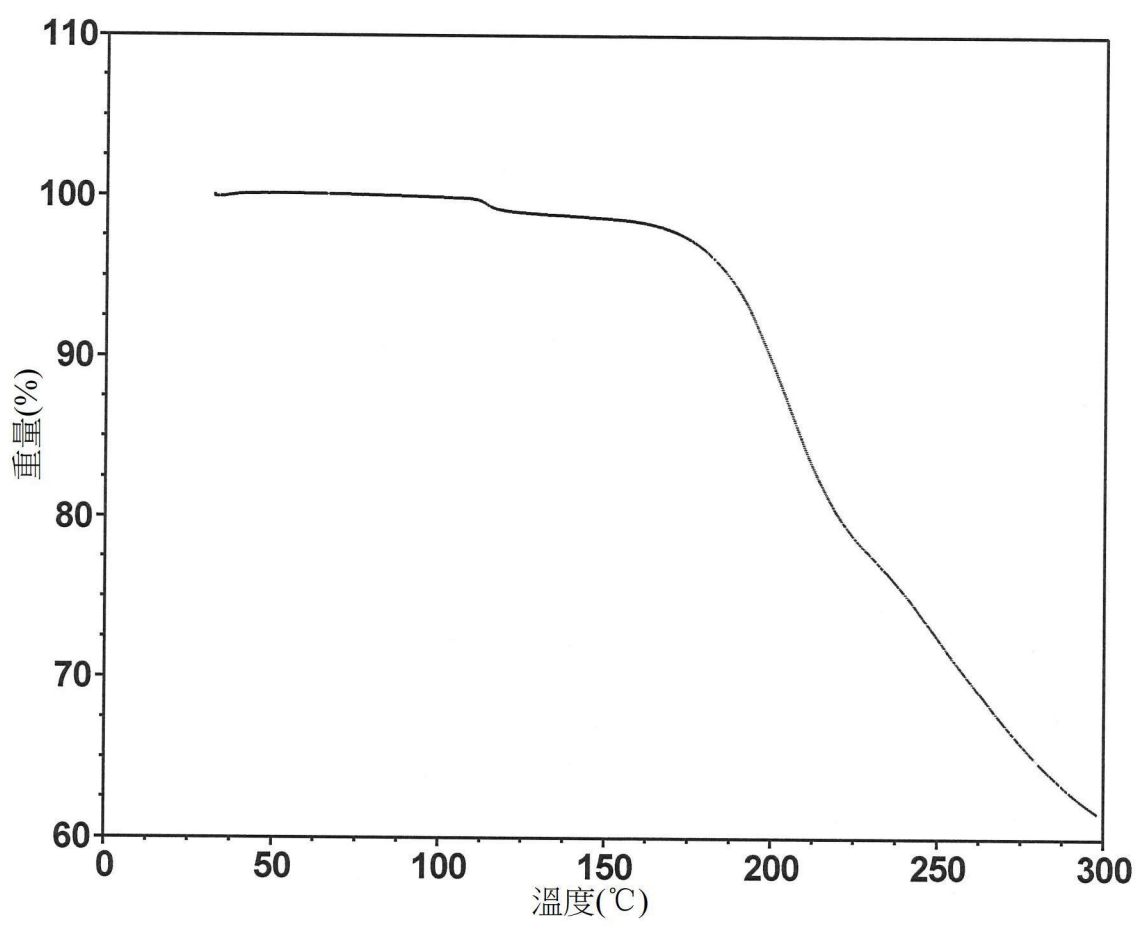
式I形式IV之XRPD圖案

【圖10】



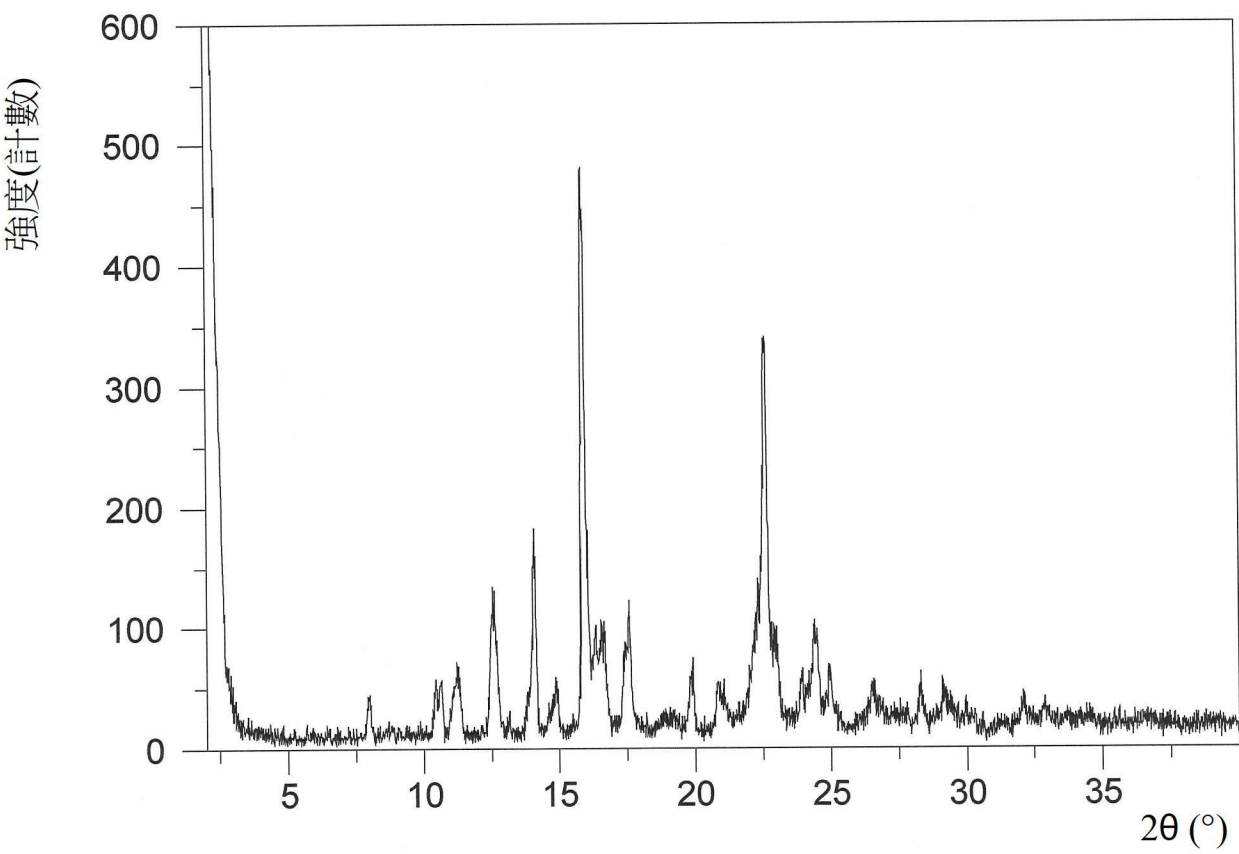
式I形式IV之DSC

【圖11】



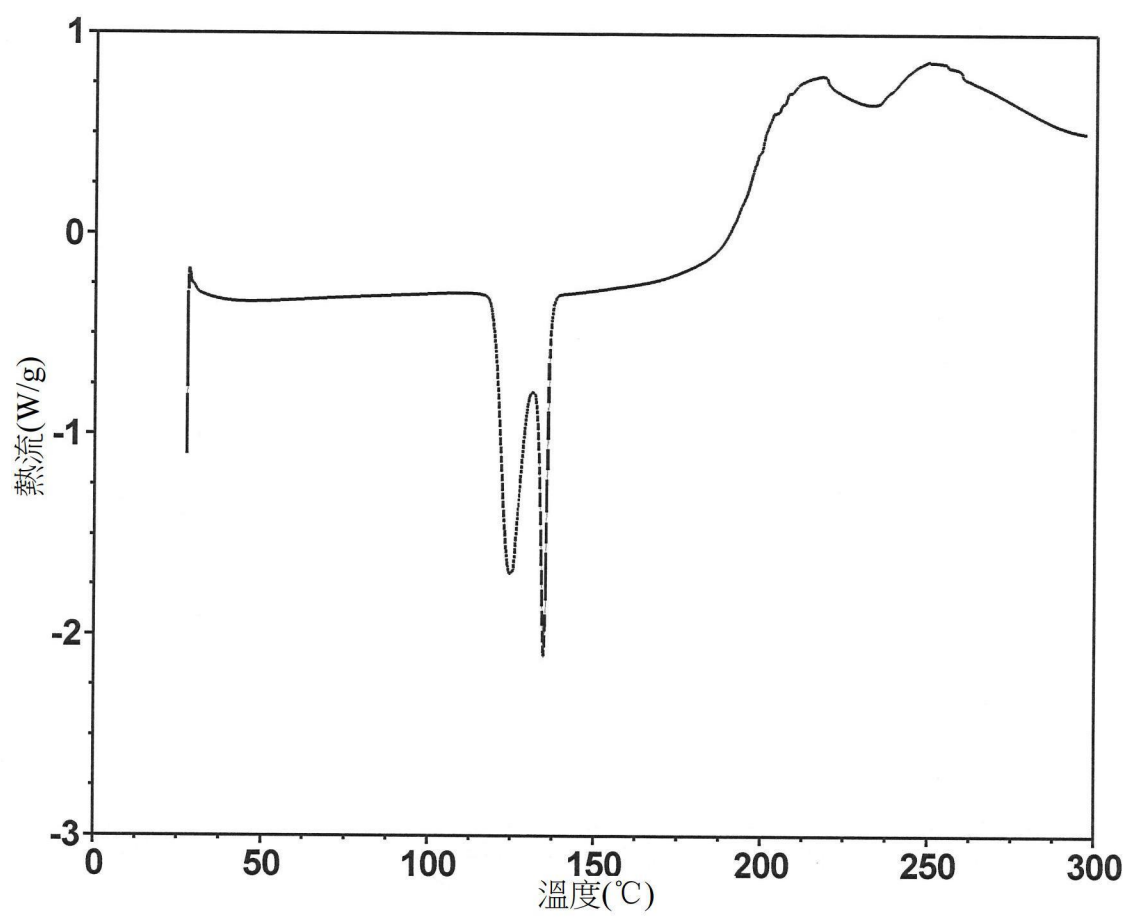
式I形式IV之TGA

【圖12】



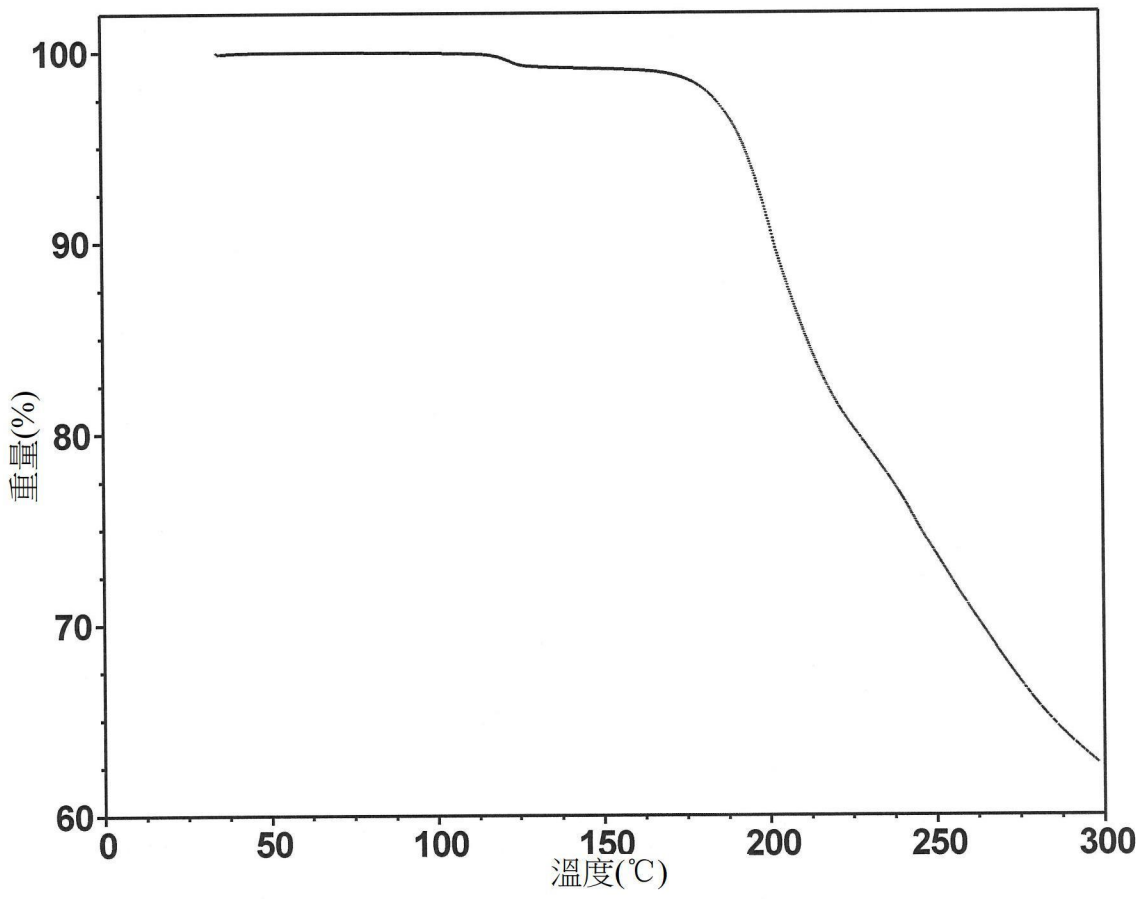
混合物I之XRPD圖案

【圖13】



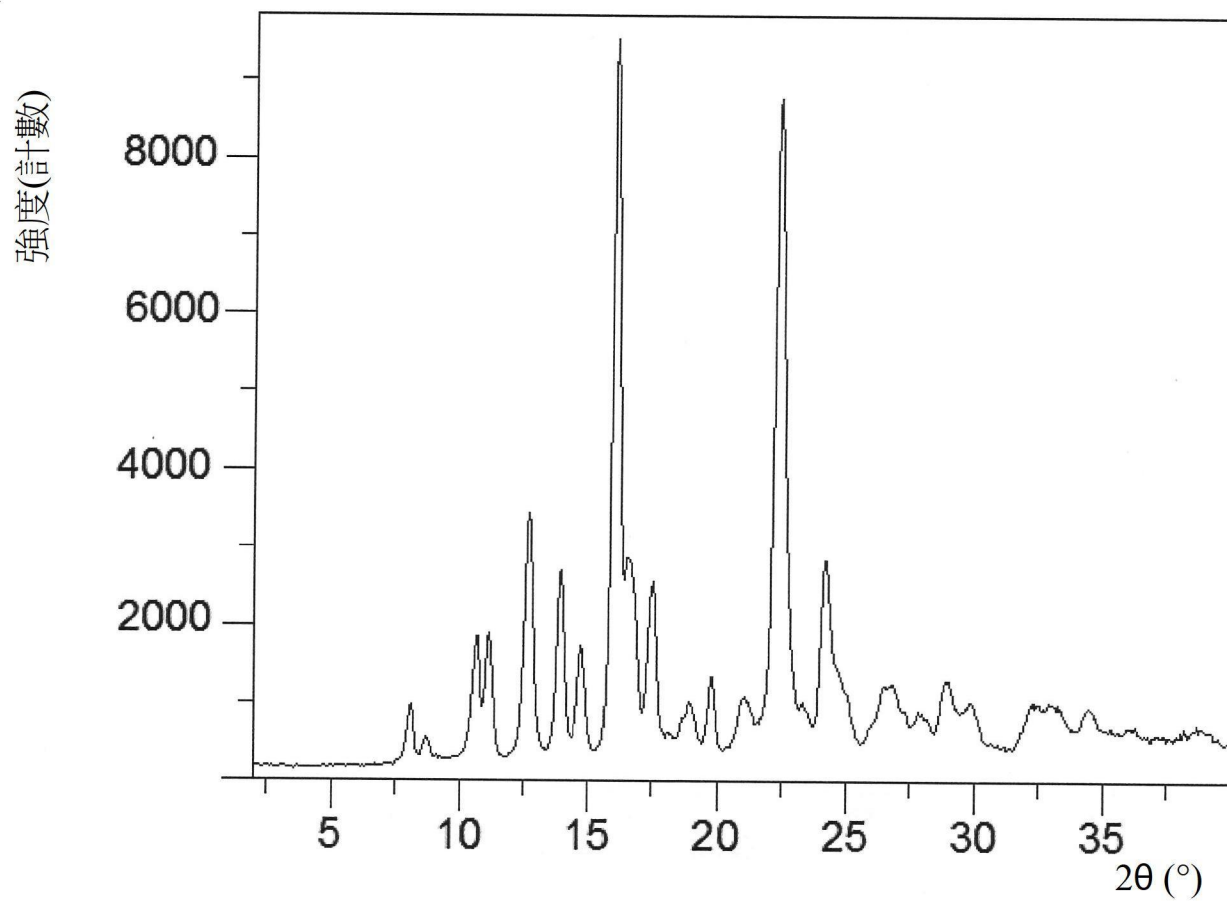
混合物I之DSC

【圖14】



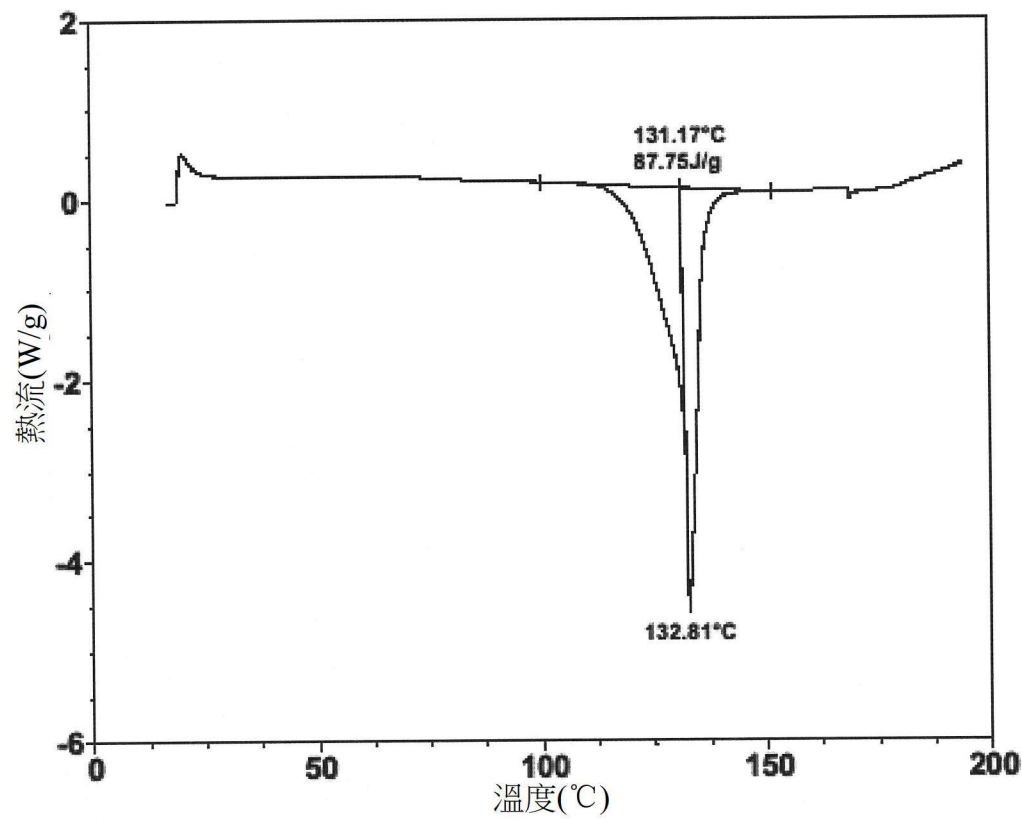
混合物I之TGA

【圖15】



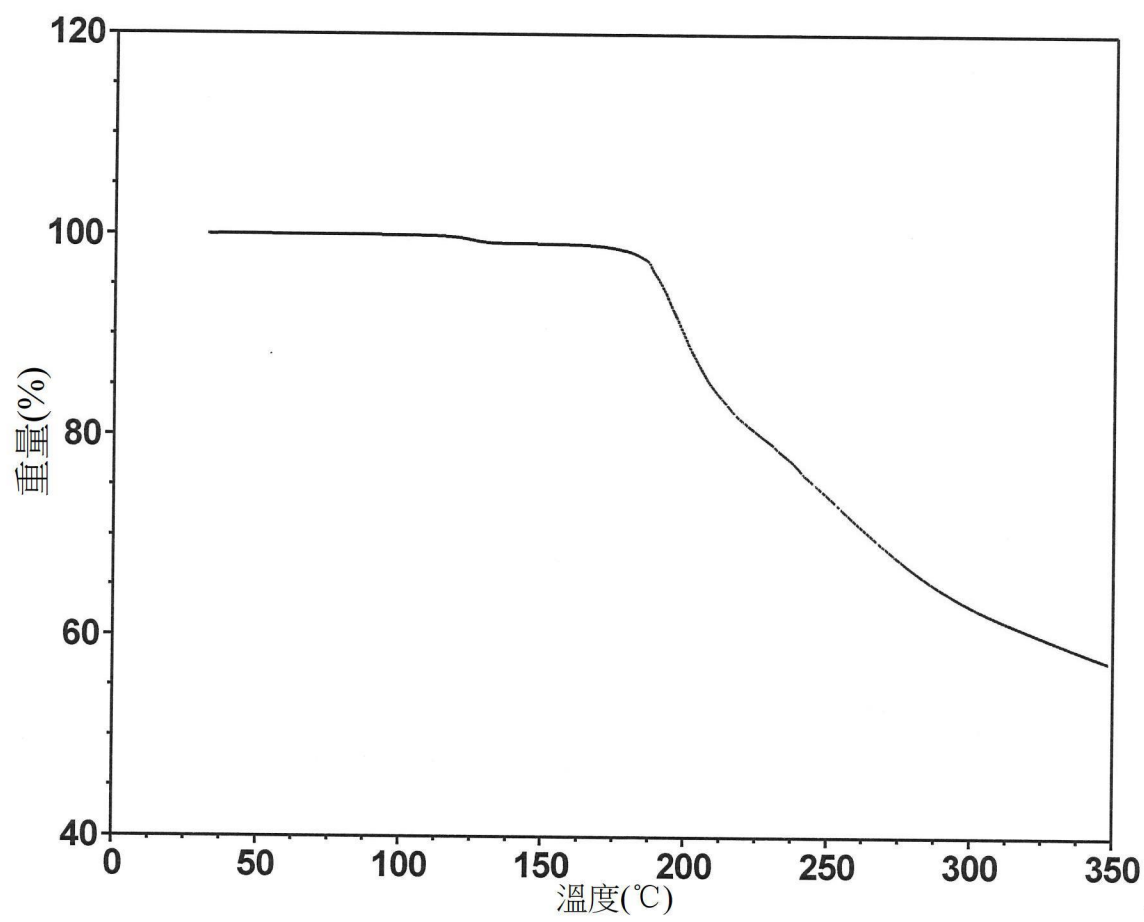
混合物II之XRPD圖案

【圖16】

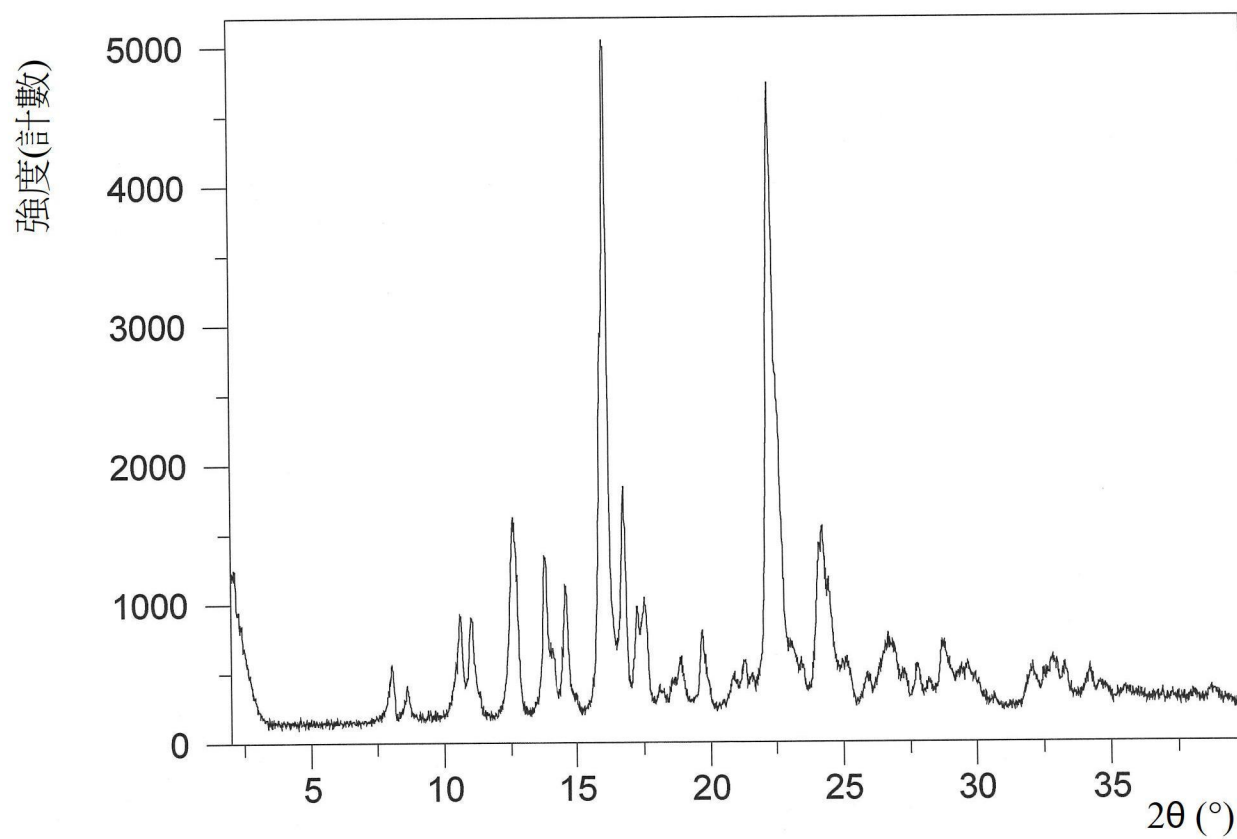


混合物II之DSC

【圖17】



混合物II之TGA
【圖18】



混合物III之XRPD圖案

【圖19】

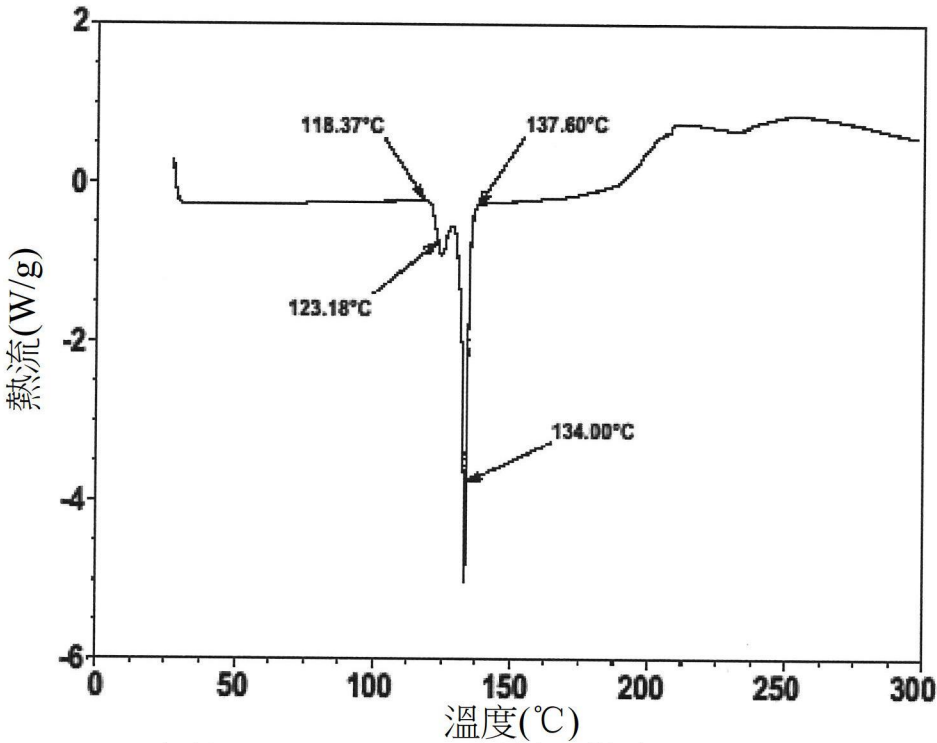
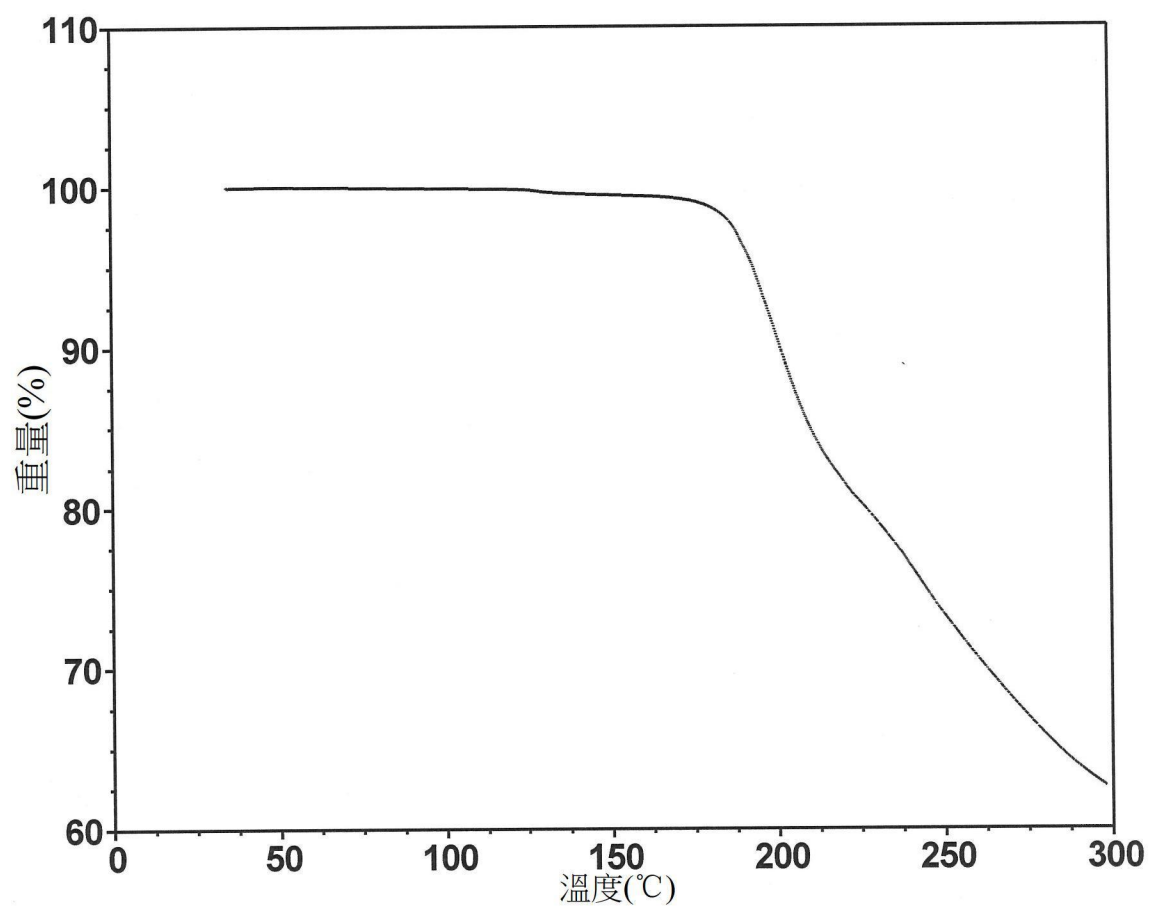


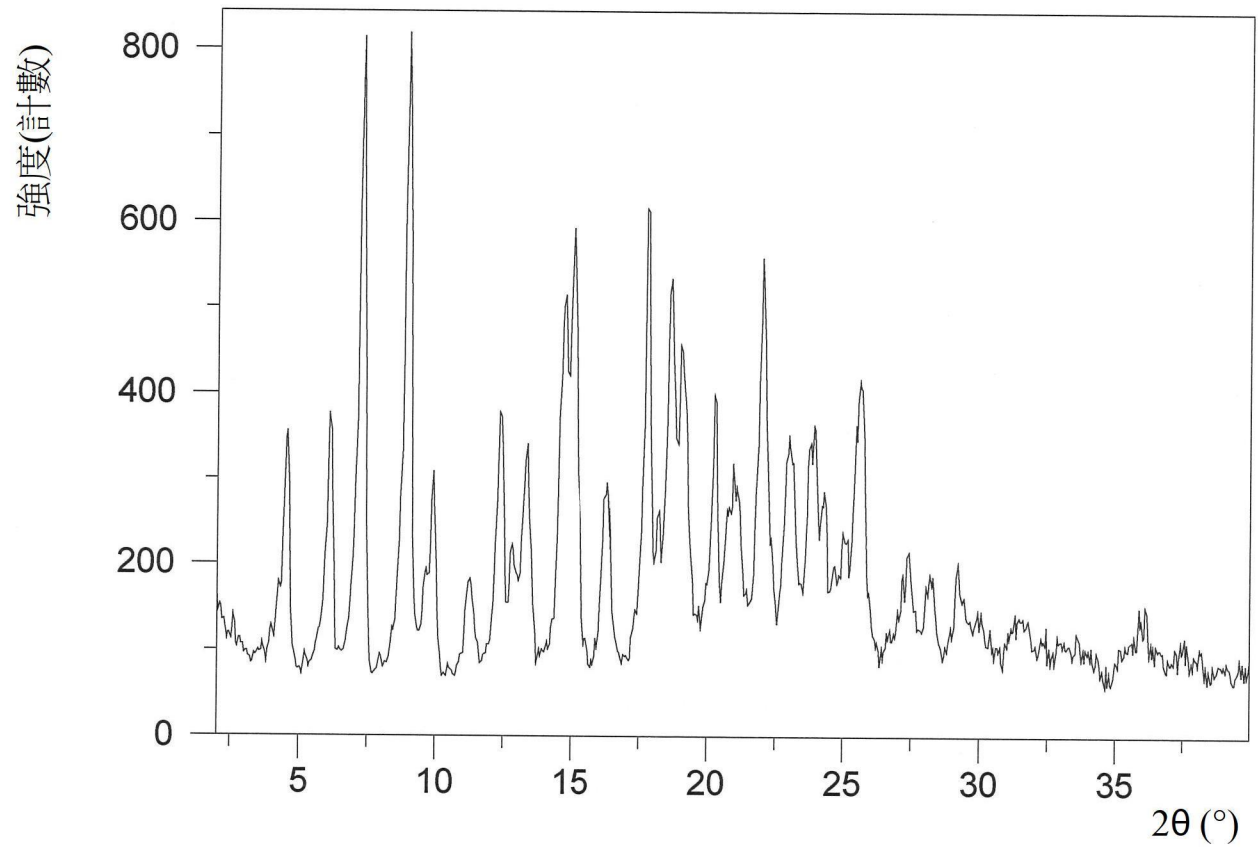
圖10. DSC GS-5734材料02批次6662-102-36

混合物III之DSC

【圖20】

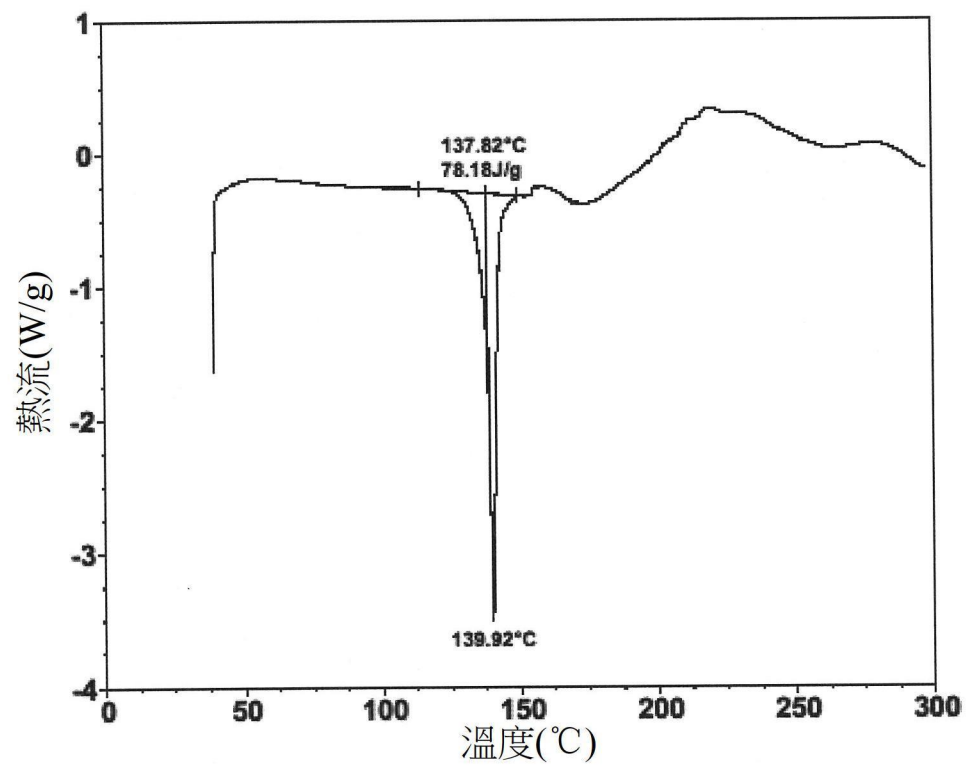


混合物III之TGA
【圖21】



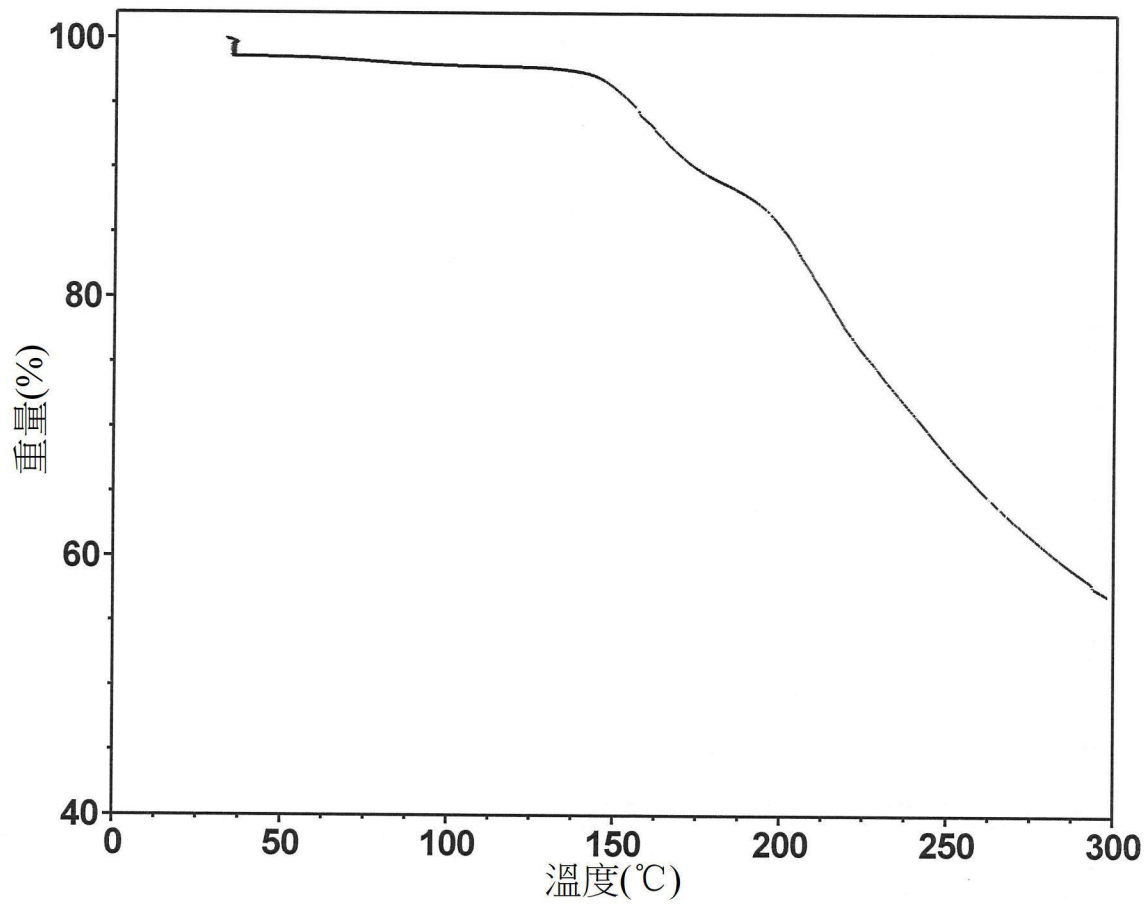
式I馬來酸鹽形式I之XRPD圖案

【圖22】



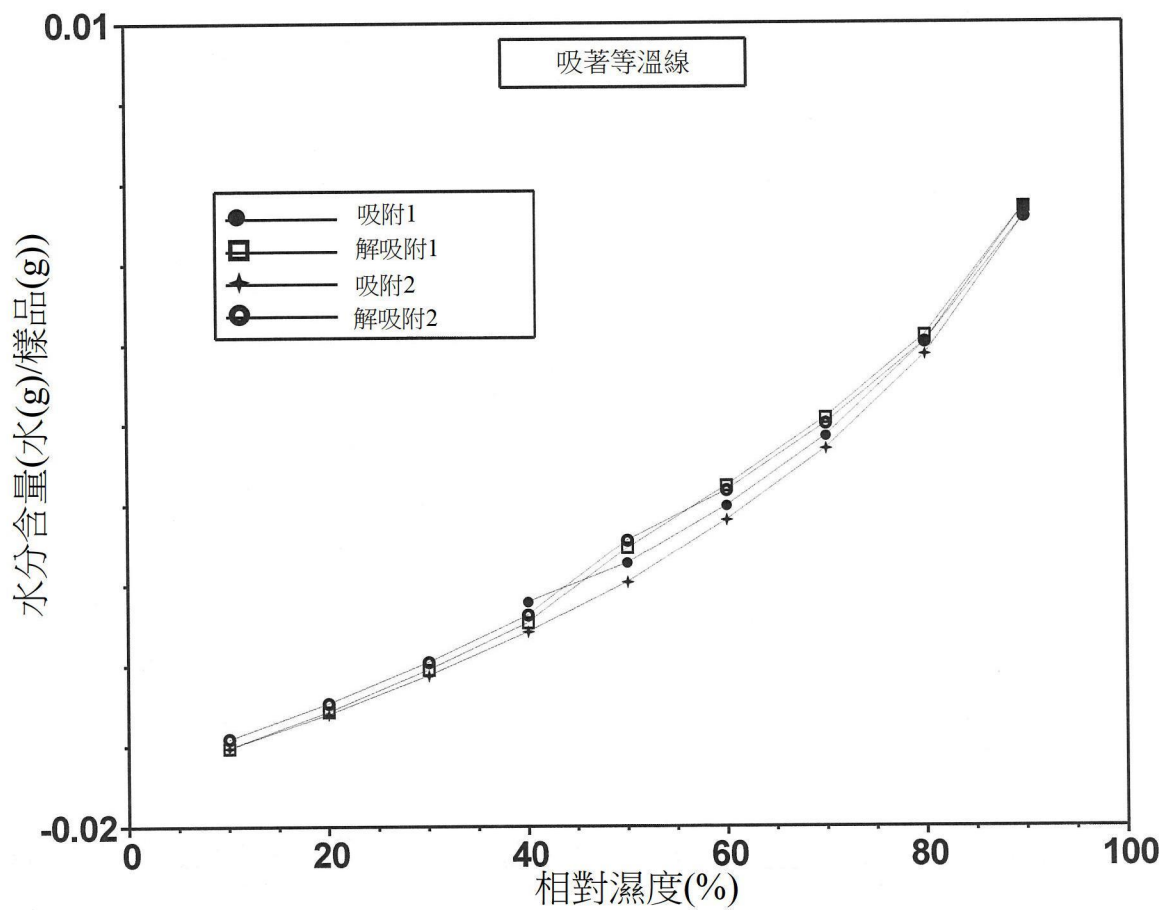
式I馬來酸鹽形式I之DSC

【圖23】



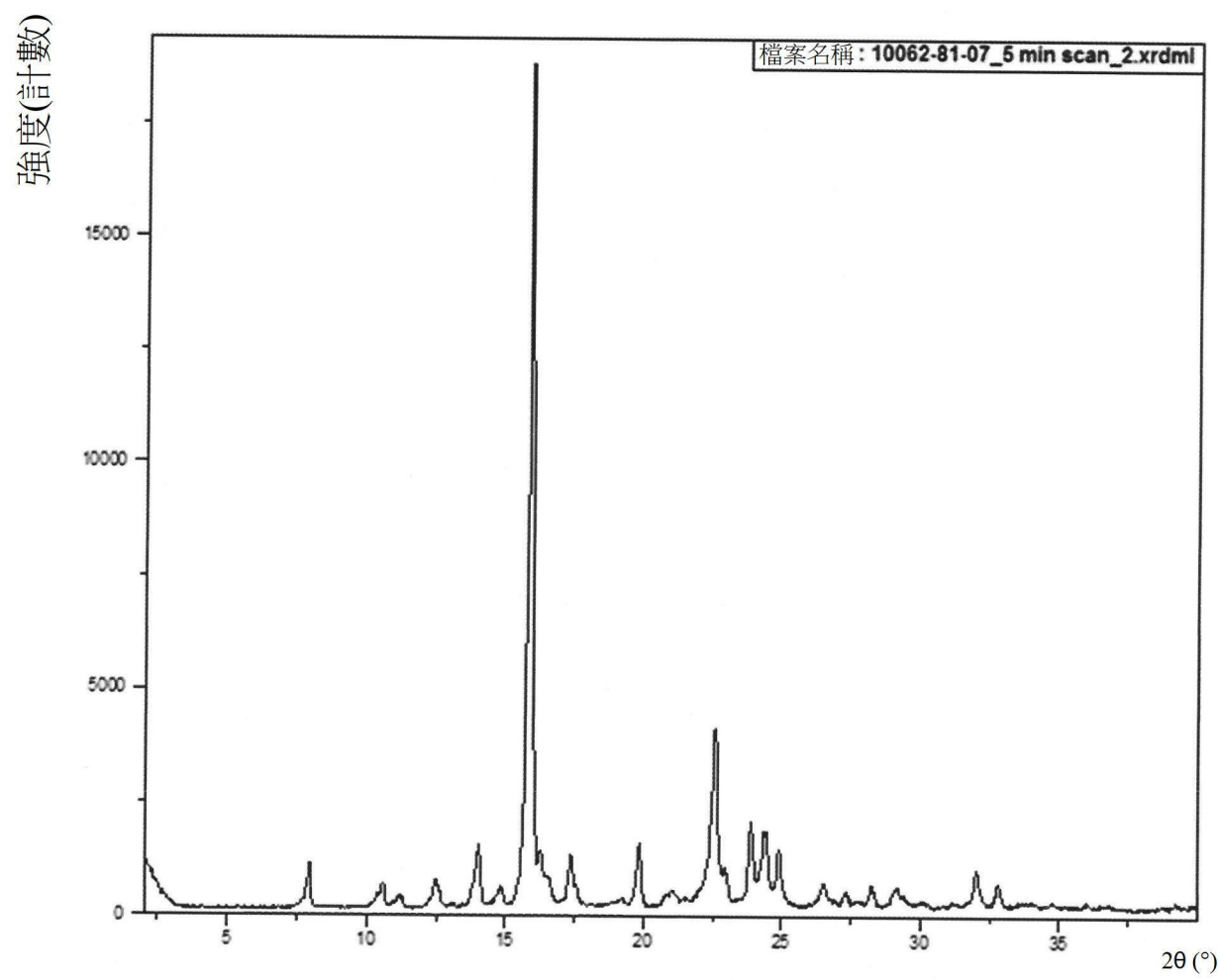
式I馬來酸鹽形式I之TGA

【圖24】



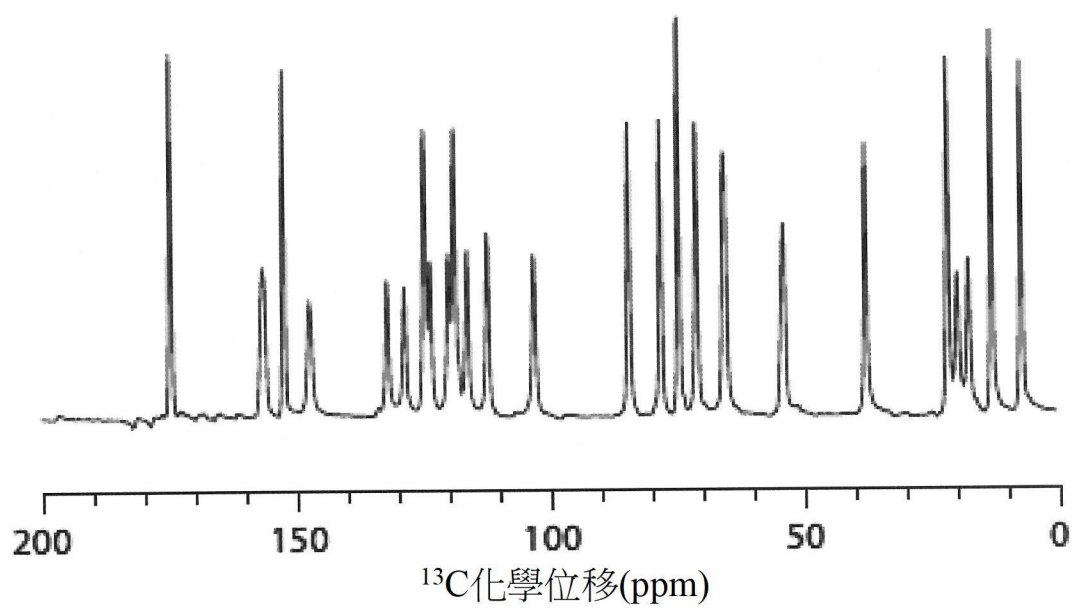
式I馬來酸鹽形式I之DVS

【圖25】



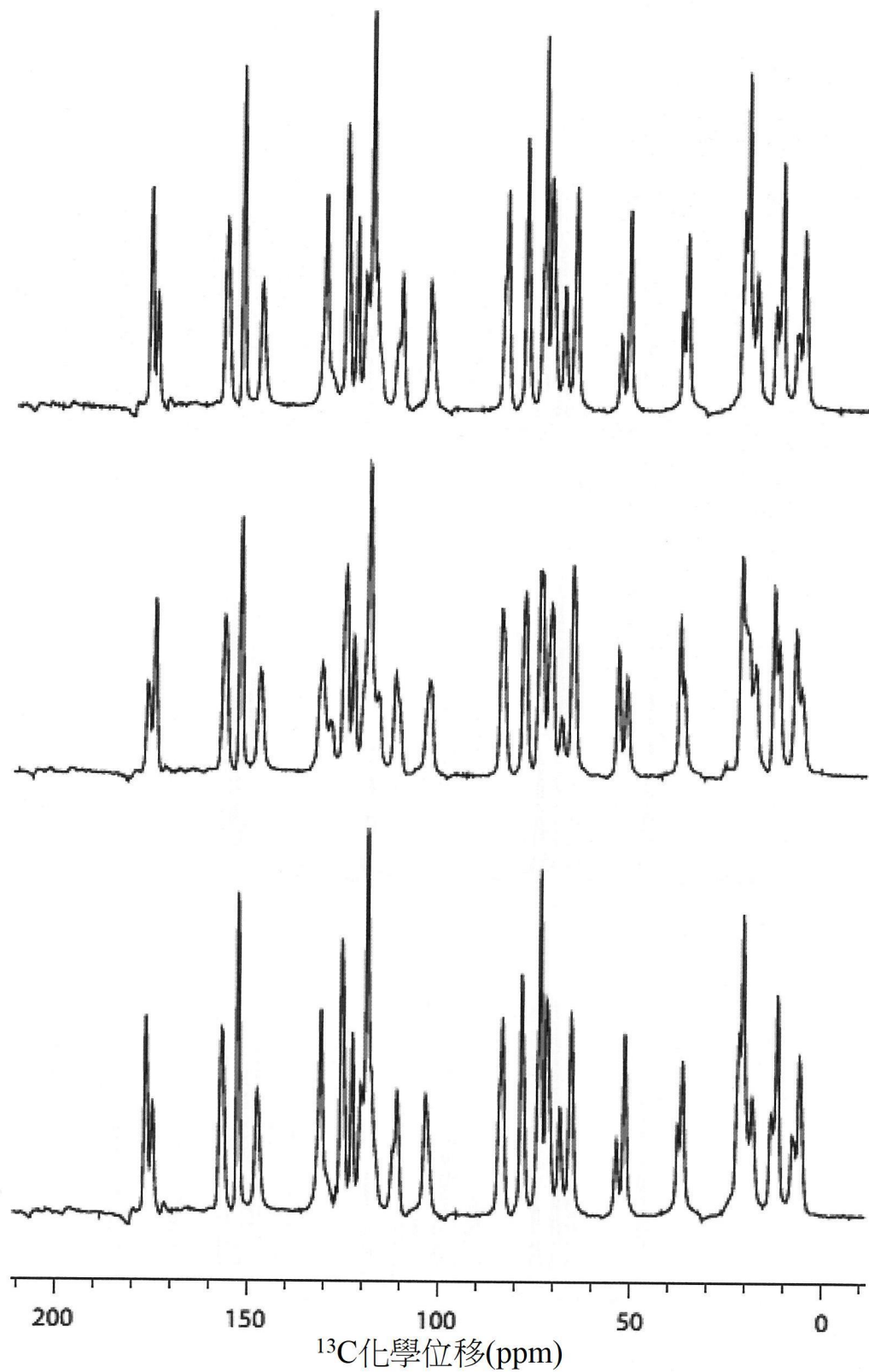
式I形式IV之XRPD圖案

【圖26】



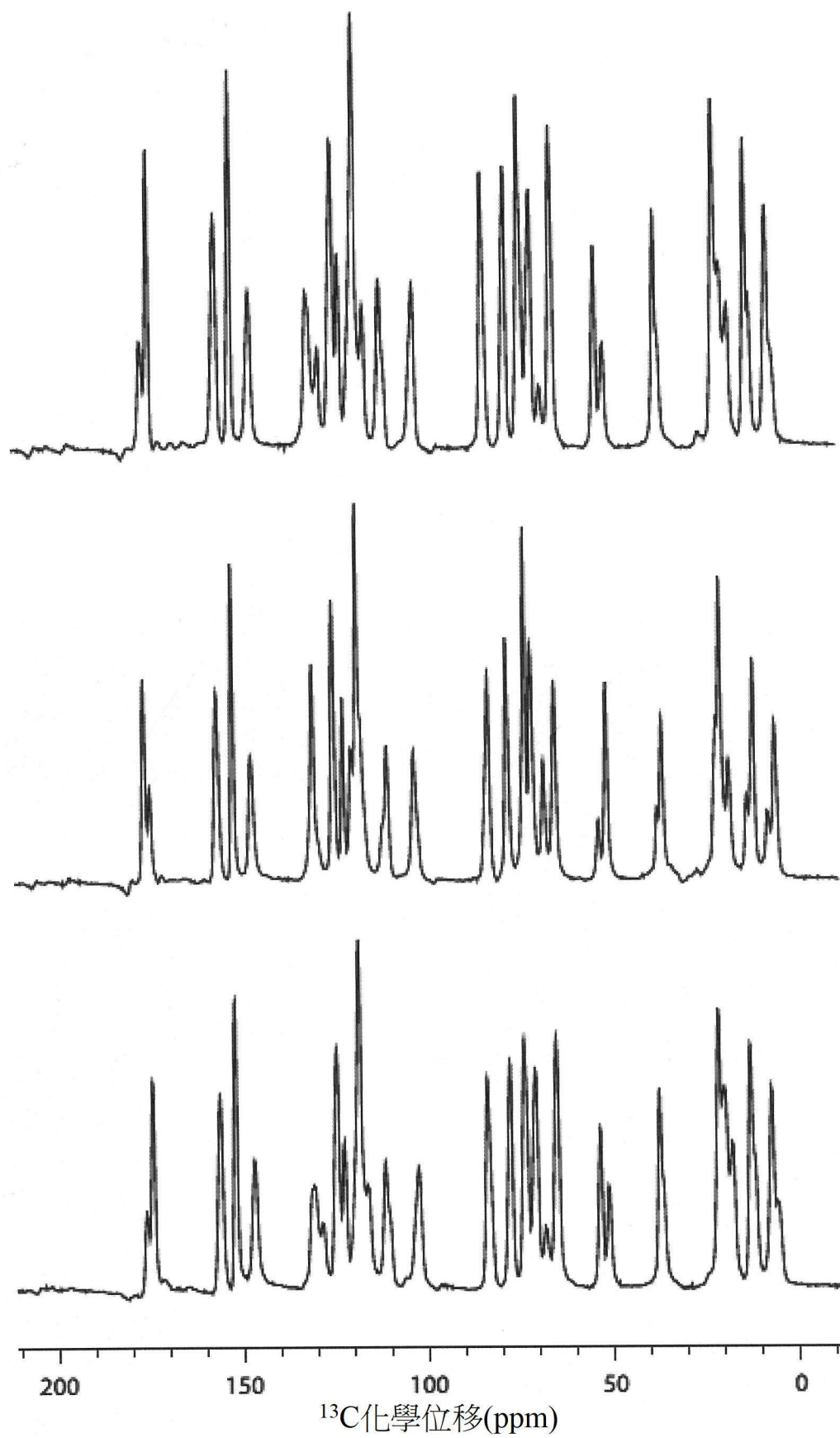
式I形式II之固態NMR

【圖27】



式I形式之固態NMR

【圖28】



式I形式之固態NMR

【圖29】