



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201918250 A

(43)公開日：中華民國 108 (2019) 年 05 月 16 日

(21)申請案號：107126544

(22)申請日：中華民國 107 (2018) 年 07 月 31 日

(51)Int. Cl.：

*A61K31/662 (2006.01)*

*A61K31/675 (2006.01)*

*A61K31/683 (2006.01)*

*A61P31/18 (2006.01)*

*C07F9/6512 (2006.01)*

(30)優先權：2017/08/01

美國

62/539,822

(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：拉碧納 奧加 維克特羅夫納 LAPINA, OLGA VIKTOROVNA (US)；石 兵 SHI,

BING (US)；王 祥 WANG, SILAS (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：69 項 圖式數：25 共 128 頁

(54)名稱

((S)-((((2R,5R)-5-(6-胺基-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-2,5-二氫呋喃-2-基)氧基)甲基)(苯氧基)磷醯基)-L-丙胺酸乙酯之結晶型

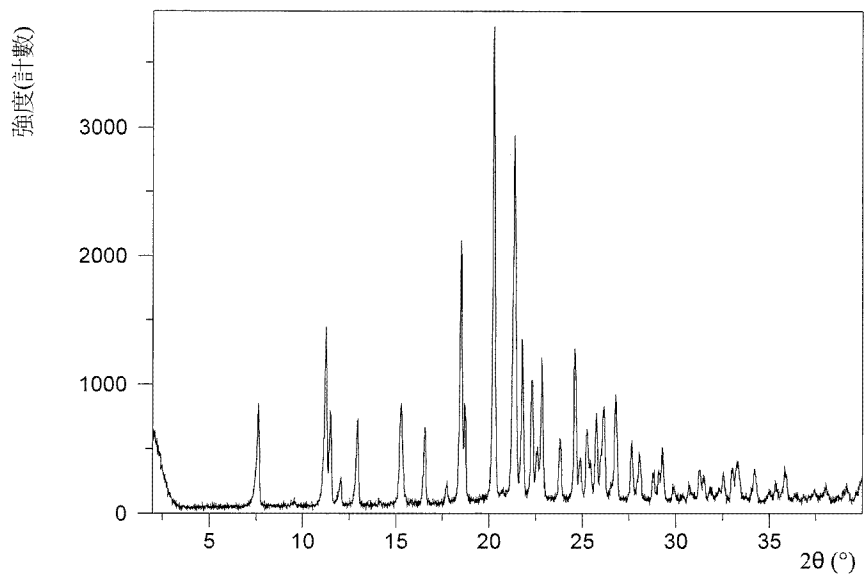
CRYSTALLINE FORMS OF ETHYL ((S)-((((2R,5R)-5-(6-AMINO-9H-PURIN-9-YL)-4-FLUORO-2,5-DIHYDROFURAN-2-YL)OXY)METHYL)(PHENOXY)PHOSPHORYL)-L-ALANINATE

(57)摘要

本發明係關於((S)-((((2R,5R)-5-(6-胺基-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-2,5-二氫呋喃-2-基)氧基)甲基)(苯氧基)磷醯基)-L-丙胺酸乙酯之新穎形式、醫藥調配物，及其在治療病毒感染(例如 HIV 感染)之治療用途。

The present invention relates to novel forms of ethyl ((S)-((((2R,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-yl)-4-fluoro-2,5-dihydrofuran-2-yl)oxy)methyl)(phenoxy)phosphoryl)-L-alaninate, pharmaceutical formulations, and therapeutic uses thereof in treating viral infections (e.g., an HIV infection).

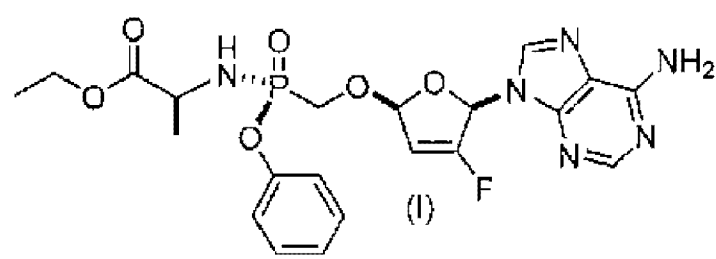
指定代表圖：



式I型I之化合物之XRPD圖案

【圖1】

特徵化學式：



# 【發明說明書】

## 【中文發明名稱】

((S)-((((2R,5R)-5-(6-胺基-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-2,5-二氫呋喃-2-基)氧基)甲基)(苯氧基)磷醯基)-L-丙胺酸乙酯之結晶型

## 【英文發明名稱】

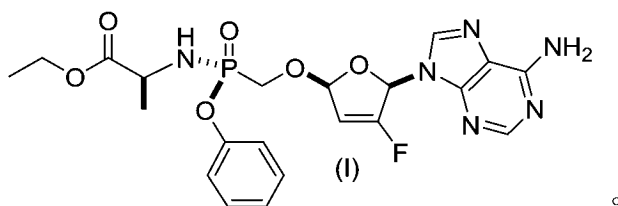
CRYSTALLINE FORMS OF ETHYL ((S)-((((2R,5R)-5-(6-AMINO-9H-PURIN-9-YL)-4-FLUORO-2,5-DIHYDROFURAN-2-YL)OXY)METHYL)(PHENOXY)PHOSPHORYL)-L-ALANINATE

## 【技術領域】

【0001】 本發明係關於((S)-((((2R,5R)-5-(6-胺基-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-2,5-二氫呋喃-2-基)氧基)甲基)(苯氧基)磷醯基)-L-丙胺酸乙酯之新穎結晶型、及醫藥調配物、及其治療性用途。

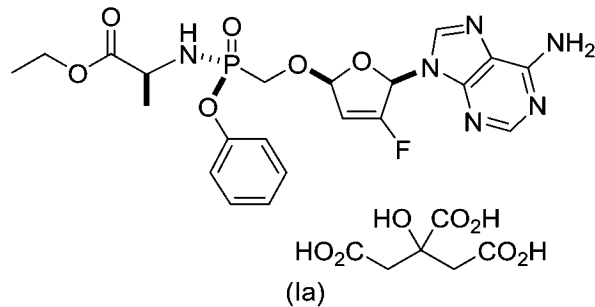
## 【先前技術】

【0002】 如美國專利第7,871,991號、第9,381,206號、第8,951,986號及第8,658,617號中所述，((S)-((((2R,5R)-5-(6-胺基-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-2,5-二氫呋喃-2-基)氧基)甲基)(苯氧基)磷醯基)-L-丙胺酸乙酯為阻斷HIV病毒複製(活體內及活體外)且在投與人類時具有有限的非所欲副作用之逆轉錄酶抑制劑。該化合物具有針對抗核苷RT抑制劑(NRTI)突變(諸如M184V、K65R、L74V及一或多個(例如，1個、2個、3個或4個)TAM(胸苷類似物突變))具有活性之有利的活體外抗性性質。其具有下式(參見(例如)美國專利第7,871,991號)，該式稱為式I：



【0003】 將((S)-((((2R,5R)-5-(6-胺基-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-2,5-二氫呋喃-2-基)氧基)甲基)(苯氧基)磷醯基)-L-丙胺酸乙酯分離、純化、長時間儲存、及調配成醫藥組合物係困難的。

【0004】 式Ia化合物先前被判定為((S)-((((2R,5R)-5-(6-胺基-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-2,5-二氫呋喃-2-基)氧基)甲基)(苯氧基)磷醯基)-L-丙胺酸乙酯之最具化學穩定性的形式。參見(例如)美國專利第8,658,617號、第8,951,986號及第9,381,206號。然而，當式(Ia)化合物在25℃/60% RH下儲存超過6個月時觀測到總降解增加2.6%。因此，式Ia化合物需要冷凍以進行長時間儲存。



【0005】 因此，需要就調配、治療性用途、製造及化合物儲存而言具有適宜化學及物理穩定性之式I化合物之穩定形式。此外，新穎形式可提供活性醫藥物質於醫藥調配物中之更佳穩定性。

【發明內容】

【0006】 在一些實施例中，本發明係關於式I化合物之新穎形式。此等新穎形式係可用於(例如)治療感染引起AIDS之人類免疫缺陷病毒(HIV-1或HIV-2菌株)的人類患者。本發明之新穎結晶型亦可用於(例如)製備用於治療與HIV或HIV有關之疾病之藥物。本發明之新穎形式亦可用於(例如)抑制活體外HIV病毒複製，且因此可用作對照化合物用於生物檢定中以識別其他逆轉錄酶抑制劑或研究HIV逆轉錄酶之作用機制及其抑制作

用。

【0007】 在一些實施例中，本發明係關於((S)-((((2R,5R)-5-(6-胺基-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-2,5-二氫呋喃-2-基)氧基)甲基)(苯氧基)磷醯基)-L-丙胺酸乙酯之結晶型。

【0008】 在一些實施例中，本發明係關於((S)-((((2R,5R)-5-(6-胺基-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-2,5-二氫呋喃-2-基)氧基)甲基)(苯氧基)磷醯基)-L-丙胺酸乙酯型I (式I型I)。

【0009】 在一些實施例中，本發明係關於((S)-((((2R,5R)-5-(6-胺基-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-2,5-二氫呋喃-2-基)氧基)甲基)(苯氧基)磷醯基)-L-丙胺酸乙酯型II (式I型II)。

【0010】 在一些實施例中，本發明係關於((S)-((((2R,5R)-5-(6-胺基-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-2,5-二氫呋喃-2-基)氧基)甲基)(苯氧基)磷醯基)-L-丙胺酸乙酯香草酸鹽型I (式I香草酸鹽型I)。

【0011】 在一些實施例中，本發明係關於((S)-((((2R,5R)-5-(6-胺基-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-2,5-二氫呋喃-2-基)氧基)甲基)(苯氧基)磷醯基)-L-丙胺酸乙酯香草酸鹽型II (式I香草酸鹽型II)。

【0012】 在一些實施例中，本發明係關於((S)-((((2R,5R)-5-(6-胺基-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-2,5-二氫呋喃-2-基)氧基)甲基)(苯氧基)磷醯基)-L-丙胺酸乙酯磷酸鹽型I (式I磷酸鹽型I)。

【0013】 在一些實施例中，本發明係關於((S)-((((2R,5R)-5-(6-胺基-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-2,5-二氫呋喃-2-基)氧基)甲基)(苯氧基)磷醯基)-L-丙胺酸乙酯羥萘甲酸鹽(xinafoate)型I(式I羥萘甲酸鹽型I)。

【0014】 在一些實施例中，本發明係關於((S)-((((2R,5R)-5-(6-胺基

-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-2,5-二氫呋喃-2-基)氧基)甲基)(苯氧基)磷醯基)-L-丙胺酸乙酯磷酸鹽乙腈溶劑合物型I(式I磷酸鹽乙腈溶劑合物型I)。

【0015】 在一些實施例中，本發明係關於藉由對有需要個體投與治療有效量之本文所提供化合物(例如式I化合物)治療HIV感染之方法。

【0016】 在一些實施例中，本發明係關於本文所提供之化合物(例如式I化合物)，其係用於治療HIV感染之方法中。

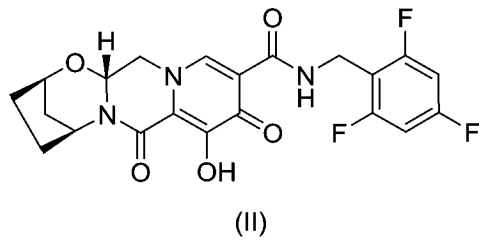
【0017】 在一些實施例中，本發明係關於一種本文所提供化合物(例如式I化合物)於製造用於治療HIV感染之藥物中之用途。

【0018】 在一些實施例中，本文揭示包含((S)-((((2R,5R)-5-(6-胺基-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-2,5-二氫呋喃-2-基)氧基)甲基)(苯氧基)磷醯基)-L-丙胺酸乙酯之新穎結晶型(例如，式I型I及/或式I型II之化合物)及至少另一種治療劑之組合物及口服劑型(例如錠劑)。

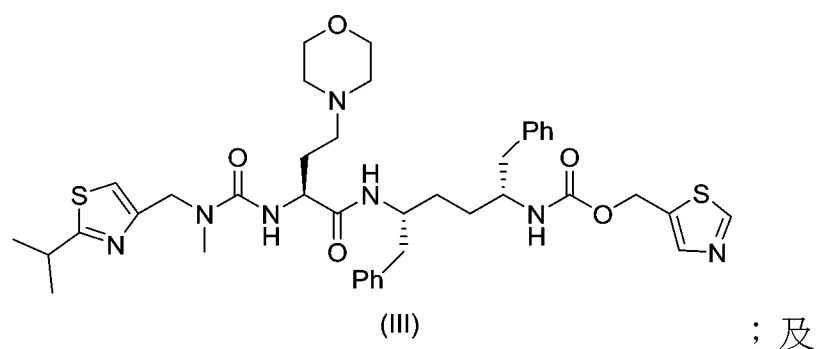
在一些實施例中，本文揭示組合及口服劑型(例如錠劑)，其包含如下：

(i) ((S)-((((2R,5R)-5-(6-胺基-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-2,5-二氫呋喃-2-基)氧基)甲基)(苯氧基)磷醯基)-L-丙胺酸乙酯之新穎結晶型(例如，式I型I及/或式I型II之化合物)

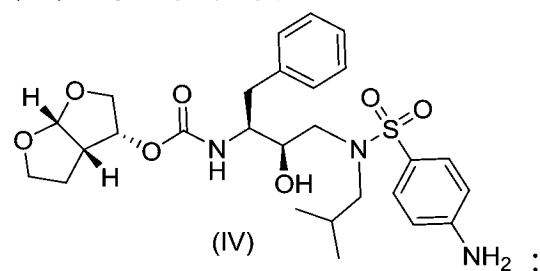
(ii) 式II化合物



(iii) 式III化合物

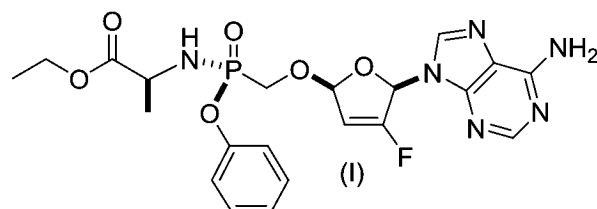


(iv) 式IV化合物



或前述之任何醫藥上可接受之鹽、共晶體或溶劑合物。

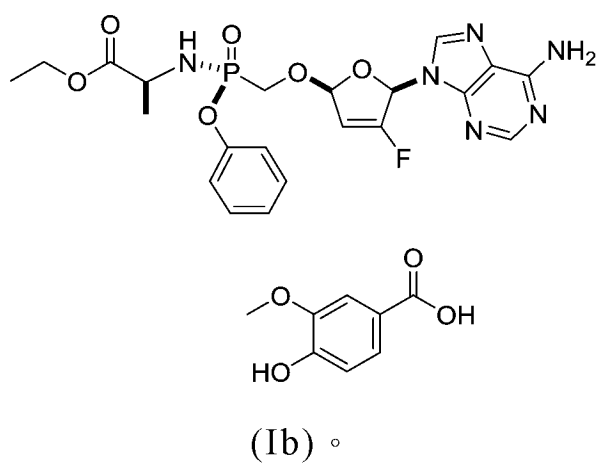
【0019】 本文之組合物及口服劑型包含式I化合物((S)-((((2R,5R)-5-(6-胺基-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-2,5-二氫呋喃-2-基)氧基)甲基)(苯氧基)磷鎰基)-L-丙胺酸乙酯，其具有如下結構：



或其醫藥上可接受之鹽、共晶體或溶劑合物。

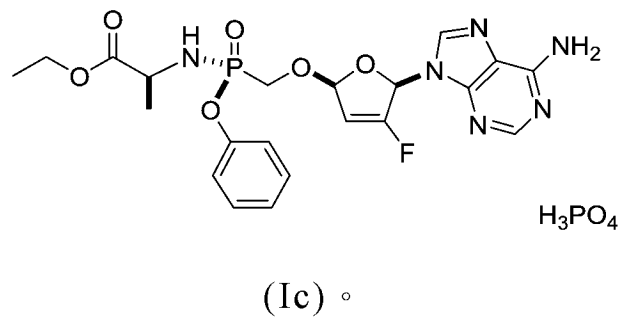
【0020】 在一些實施例中，式I化合物為式I型I。在一些實施例中，式I化合物為式I型II。

【0021】 在一些實施例中，式I化合物為香草酸鹽(即式Ib)，其具有如下結構：



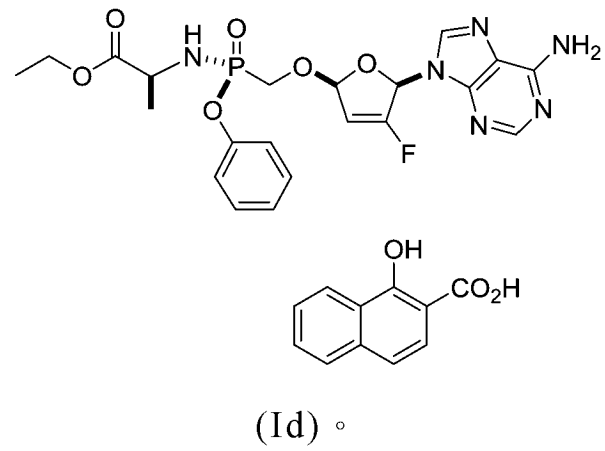
【0022】 在一些實施例中，式(Ib)為式I香草酸鹽型I。在一些實施例中，式(Ib)為式I香草酸鹽型II。

【0023】 在一些實施例中，式I化合物為磷酸鹽(即式Ic)，其具有如下結構：



【0024】 在一些實施例中，式(Ic)為式I磷酸鹽型I。

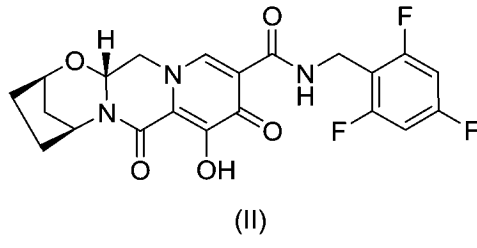
【0025】 在一些實施例中，式I化合物為羧基甲酸鹽(即式Id)，其具有如下結構：



【0026】 在一些實施例中，式(Id)為式I羧基甲酸鹽型I。

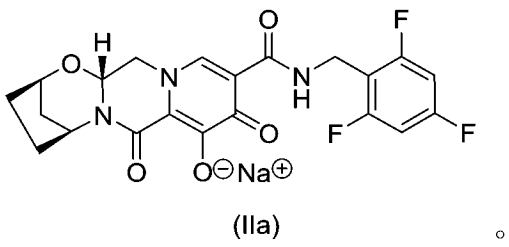
【0027】 在一些實施例中，((S)-((((2R,5R)-5-(6-胺基-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-2,5-二氫呋喃-2-基)氧基)甲基)(苯氧基)磷醯基)-L-丙胺酸乙酯之新穎結晶型為溶劑合物。在一些實施例中，該溶劑合物為((S)-((((2R,5R)-5-(6-胺基-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-2,5-二氫呋喃-2-基)氧基)甲基)(苯氧基)磷醯基)-L-丙胺酸乙酯磷酸鹽乙腈溶劑合物型I (即式I磷酸鹽乙腈溶劑合物型I)。

【0028】 在一些實施例中，本文之組合物及口服劑型包含式II化合物(2R,5S,13aR)-8- 羥基 -7,9- 二側氧基-N-(2,4,6- 三氟苄基)-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氫-2,5-甲橋基吡啶并[1',2':4,5]吡嗪并[2,1-b][1,3]氧氮呋-10-甲醯胺(比特加伐(bictegravir))，其具有如下結構：



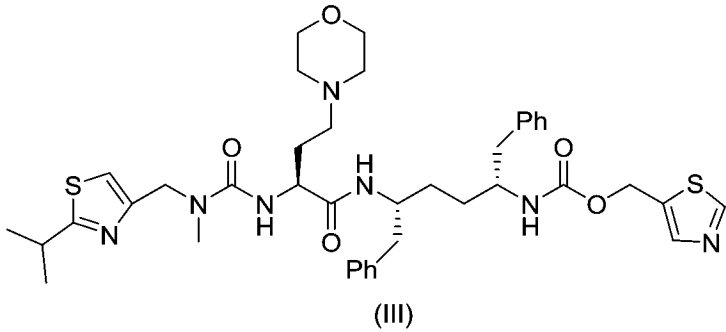
或其醫藥上可接受之鹽、共晶體或溶劑合物。

【0029】 在一些實施例中，該醫藥上可接受之鹽為式IIa化合物(2R,5S,13aR)-7,9- 二側氧基 -10-((2,4,6- 三氟苄基)胺甲醯基)-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氫-2,5-甲橋基吡啶并[1',2':4,5]吡嗪并[2,1-b][1,3]氧氮呋-8-醇酸鈉，其具有如下結構：



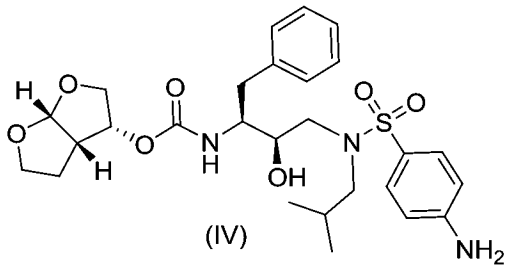
【0030】 在一些實施例中，本文之組合物及口服劑型包含式III化合物1,3-噻唑-5-基甲基[(2R,5R)-5-{{(2S)-2-[(甲基{2-(丙-2-基)-1,3-噻唑-4-

基]甲基}胺甲醯基)胺基]-4-(嗎啉-4-基)丁醯基]胺基}-1,6-二苯基己-2-基]胺基甲酸酯(可比西他(cobicistat))，其具有如下結構：



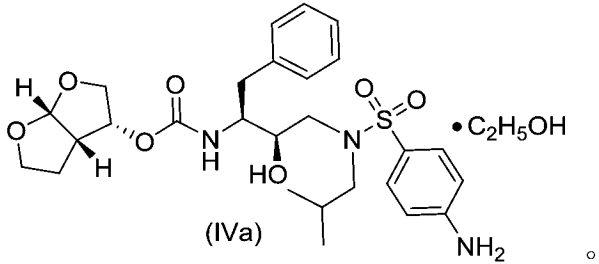
或其醫藥上可接受之鹽、共晶體或溶劑合物。

【0031】 在一些實施例中，本文之組合物及口服劑型包含式IV化合物[(1S,2R)-3-[[4-胺基苯基)磺醯基](2-甲基丙基)胺基]-2-羥基-1-(苯基甲基)丙基]-胺基甲酸(3R,3aS,6aR)-六氫氟[2,3-b]呋喃-3-基酯(地瑞那韋(darunavir))，其具有如下結構：



或其醫藥上可接受之鹽、共晶體或溶劑合物。

【0032】 在一些實施例中，該溶劑合物為式IVa化合物[(1S,2R)-3-[[4-胺基苯基)磺醯基](2-甲基丙基)胺基]-2-羥基-1-(苯基甲基)丙基]-胺基甲酸(3R,3aS,6aR)-六氫氟[2,3-b]呋喃-3-基酯單乙醇化物，其具有如下結構：



【0033】 在一些實施例中，提供一種固體口服劑型，其包含：(a)式I化合物或其醫藥上可接受之鹽、共晶體或溶劑合物，(b)式II化合物或其醫藥上可接受之鹽、共晶體或溶劑合物，(c)式III化合物或其醫藥上可接受之鹽、共晶體或溶劑合物，及(d)式IV化合物或其醫藥上可接受之鹽、共晶體或溶劑合物。

【0034】 本發明者已發現使用固定劑量組合可有助於達成適宜的藥物動力學參數及/或足夠的錠劑穩定性。此外，使用單層及/或多層錠劑作為特定類型之固定劑量組合亦可提供藥物動力學及/或穩定性效益。因此，在另一個態樣中，提供一種固定劑量組合錠劑，其包含(a)式I化合物或其醫藥上可接受之鹽、共晶體或溶劑合物、(b)式II化合物或其醫藥上可接受之鹽、共晶體或溶劑合物、(c)可比西他或其醫藥上可接受之鹽、共晶體或溶劑合物、及(d)地瑞那韋或其醫藥上可接受之鹽、共晶體或溶劑合物。另外，提供一種多層錠劑，其包含(a)式I化合物或其醫藥上可接受之鹽、共晶體或溶劑合物、(b)式II化合物或其醫藥上可接受之鹽、共晶體或溶劑合物、(c)可比西他或其醫藥上可接受之鹽、共晶體或溶劑合物、及(d)地瑞那韋或其醫藥上可接受之鹽、共晶體或溶劑合物。在一些實施例中，可比西他或其醫藥上可接受之鹽、共晶體或溶劑合物為非晶型。在一些實施例中，可比西他或其醫藥上可接受之鹽、共晶體或溶劑合物為結晶型。

【0035】 在一些實施例中，可比西他或其醫藥上可接受之鹽、共晶體或溶劑合物係吸附至二氧化矽顆粒(例如發煙二氧化矽)上。在一些實施例中，多達約 $60\% \pm 10\%$  (w/w)之可比西他或其醫藥上可接受之鹽、共晶體或溶劑合物可通常加載於二氧化矽顆粒上。在一些實施例中，可比西他

或其醫藥上可接受之鹽、共晶體或溶劑合物與二氧化矽顆粒之重量百分比為 $20-30\% \pm 15\%$ 。在一些實施例中，可比西他或其醫藥上可接受之鹽、共晶體或溶劑合物與二氧化矽顆粒之重量百分比為 $45-50\% \pm 15\%$ 。在一些實施例中，可比西他或其醫藥上可接受之鹽、共晶體或溶劑合物與二氧化矽顆粒之重量百分比為 $47-56\% \pm 10\%$ 。在一些實施例中，組合物中(可比西他或其醫藥上可接受之鹽、共晶體或溶劑合物之重量)/(二氧化矽顆粒之重量)為約0.2至約1.9。在一些實施例中，組合物中(可比西他或其醫藥上可接受之鹽、共晶體或溶劑合物之重量)/(二氧化矽顆粒之重量)為約0.5至約1.5。在一些實施例中，組合物中(可比西他或其醫藥上可接受之鹽、共晶體或溶劑合物之重量)/(二氧化矽顆粒之重量)為約0.8至約1.2。在一些實施例中，組合物中(可比西他或其醫藥上可接受之鹽、共晶體或溶劑合物之重量)/(二氧化矽顆粒之重量)為約 $1.0 \pm 0.5\%$ 。

**【0036】** 在一些實施例中，提供一種套組，其包括：(i)錠劑，該錠劑包含式I化合物(或其醫藥上可接受之鹽、共晶體或溶劑合物)、式II化合物(或其醫藥上可接受之鹽、共晶體或溶劑合物)、可比西他(或其醫藥上可接受之鹽、共晶體或溶劑合物)及地瑞那韋(或其醫藥上可接受之鹽、共晶體或溶劑合物)；及(ii)乾燥劑(例如矽膠)。

**【0037】** 本文所揭示之固體口服劑型係適用於藥物中，且尤其適用於治療或預防病毒感染，諸如HIV。

#### **【圖式簡單說明】**

**【0038】** 圖1顯示式I型I之化合物之XRPD圖案。

**【0039】** 圖2顯示式I型I之化合物之DSC熱曲線圖。

**【0040】** 圖3顯示式I型I之化合物之TGA熱曲線圖。

- 【0041】 圖4顯示式I型I之化合物之DVS等溫線。
- 【0042】 圖5顯示式I型II之化合物之XRPD圖案。
- 【0043】 圖6顯示式I型II之化合物之DSC熱曲線圖。
- 【0044】 圖7顯示式I型II化合物之TGA熱曲線圖。
- 【0045】 圖8顯示式I型II之化合物之DVS等溫線。
- 【0046】 圖9顯示式I香草酸鹽型I之化合物之XRPD圖案。
- 【0047】 圖10顯示式I香草酸鹽型I之化合物之DSC熱曲線圖。
- 【0048】 圖11顯示式I香草酸鹽型I之化合物之TGA熱曲線圖。
- 【0049】 圖12顯示式I香草酸鹽型I之化合物之DVS等溫線。
- 【0050】 圖13顯示式I香草酸鹽型II之化合物之XRPD圖案。
- 【0051】 圖14顯示式I香草酸鹽型II之化合物之DSC熱曲線圖。
- 【0052】 圖15顯示式I香草酸鹽型II之化合物之TGA熱曲線圖。
- 【0053】 圖16顯示式I香草酸鹽型II化合物之DVS等溫線。
- 【0054】 圖17顯示式I磷酸鹽型I之化合物之XRPD圖案。
- 【0055】 圖18顯示式I磷酸鹽型I之化合物之DSC熱曲線圖。
- 【0056】 圖19顯示式I磷酸鹽型I之化合物之TGA熱曲線圖。
- 【0057】 圖20顯示式I羥萘甲酸鹽型I之化合物之XRPD圖案。
- 【0058】 圖21顯示式I羥萘甲酸鹽型I之化合物之DSC熱曲線圖。
- 【0059】 圖22顯示式I羥萘甲酸鹽型I之化合物之TGA熱曲線圖。
- 【0060】 圖23顯示式I磷酸鹽乙腈水合物型I之化合物之XRPD圖案。
- 案。
- 【0061】 圖24：顯示式I型I及式I型II之溶解度曲線。
- 【0062】 圖25A-B：顯示式I型I及式Ia化合物在經五肽胃泌素預處

理之空腹狗(n=4隻)中之曝露研究。

# 【實施方式】

## 相關申請案之交叉參考

【0063】 本申請案主張2017年8月1日申請之美國臨時專利申請案序號62/539,822之權益及優先權，該案之揭示內容以全文引用的方式併入本文中。

【0064】 在如下描述中，敘述某些特定細節以透徹理解本發明各種實施例。然而，熟習此項技術者應明瞭可在無此等細節的情況下實踐本發明。進行下文幾個實施例之描述，應明瞭本揭示案欲視為所主張標的之示例，而無意使隨附申請專利範圍受限於所說明特定實施例。本揭示案中所使用的標題僅出於方便而提供且不應視為以任何方式限制申請專利範圍。說明於任一標題下方的實施例可與說明於任一其他標題下方的實施例組合。

## 定義

【0065】 除非本文另外要求，否則在本說明書及申請專利範圍通篇中，詞語「包括(comprise)」及其變化形式(諸如包括(comprises/comprising))意欲以開放、包含意義理解，亦即「包括(但不限於)」。

【0066】 在說明書通篇中，提及「一個實施例」或「一實施例」意指所述的與該實施例有關的特定特徵、結構或特性係包括在本發明之至少一個實施例中。因此，在本說明書通篇中不同位置出現片語「在一個實施例中」或「在一實施例中」不一定皆係指相同實施例。此外，一或多個實施例中可以任何合適的方式組合特定特徵、結構或特性。

【0067】 在本說明書通篇中提及「化合物」之實施例包括本文所揭

示之式及/或化合物之結晶型、鹽、共晶體及溶劑合物型。因此，片語「式I化合物」的出現包括式I型I；式I型II；式I香草酸鹽型I；式I香草酸鹽型II；式I磷酸鹽型I；式I羥萘甲酸鹽型I；及式I磷酸鹽乙腈溶劑合物型I。

**【0068】** 本文所揭示之發明亦意欲涵蓋式I之藉由一或多個原子經具有不同原子質量或質量數量之原子置換而同位素標記之所有醫藥上可接受之化合物。可併入所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，諸如分別為 $^2\text{H}$ 、 $^3\text{H}$ 、 $^{11}\text{C}$ 、 $^{13}\text{C}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{13}\text{N}$ 、 $^{15}\text{N}$ 、 $^{15}\text{O}$ 、 $^{17}\text{O}$ 、 $^{18}\text{O}$ 、 $^{31}\text{P}$ 、 $^{32}\text{P}$ 、 $^{35}\text{S}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{36}\text{Cl}$ 、 $^{123}\text{I}$ 及 $^{125}\text{I}$ 。此等放射性標記化合物可用於幫助確定或測定化合物之有效性，藉由表徵(例如)作用之位點或模式、或對藥理學重要作用位點之結合親和力。式I之某些同位素標記化合物(例如彼等併入放射性同位素者)係可用於藥物及/或受質組織分佈研究中。鑒於合併便利性及已有的偵測方式，放射活性同位素氚(即 $^3\text{H}$ )及碳-14(即 $^{14}\text{C}$ )可特別用於此目的。

**【0069】** 用較重同位素(諸如氘，即 $^2\text{H}$ )的取代可提供由於更佳代謝穩定性帶來的某些治療性優點。例如，可增加活體內半衰期或可降低劑量要求。因此，在一些情況中可以較重同位素為較佳。

**【0070】** 用正子發射同位素(諸如 $^{11}\text{C}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{15}\text{O}$ 及 $^{13}\text{N}$ )的取代可用於正子發射斷層掃描(PET)研究中以檢查受質受體佔用情況。式I之同位素標記化合物一般可使用適當的同位素標記反應物代替先前所用的非標記反應物藉由熟悉此項技術者已知的習知技術或藉由與彼等下文所述的實例中所述者類似的方法來製備。

**【0071】** 「穩定化合物」及「穩定結構」意指足夠穩健以自反應混

合物分離至有用純度且調配成有效治療劑之化合物。

**【0072】** 「可選」或「視需要」意指隨後描述之事件或情況可能發生或可能不會發生，且該描述包括其中該事件或情況發生之實例及其中該事件或情況不發生之實例。例如，「視需要經取代之芳基」意指芳基可經取代或可不經取代且該描述既包括經取代之芳基又包括無取代之芳基。

**【0073】** 「醫藥上可接受之賦形劑」包括(但不限於)任何佐劑、載劑、賦形劑、滑動劑、增甜劑、稀釋劑、防腐劑、染料/著色劑、香味增強劑、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、或已獲美國食品與藥品管理局(United States Food and Drug Administration)批准可用於人類或家養動物中之上述一或多者之組合。

**【0074】** 「醫藥組合物」係指本發明化合物(例如式I化合物)及此項技術中一般接受的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。此介質因此包括所有醫藥上可接受之賦形劑。

**【0075】** 「有效量」或「治療有效量」係指根據本發明之化合物在投與有需要患者時足以實現該等化合物具有效用的疾病-狀況、病況或病症之治療之量。此量將足以引起研究人員或醫師所研究的組織系統或患者之生物或醫學反應。根據本發明之化合物之構成治療有效量之量將根據諸如以下之因素而改變：化合物及其生物活性、用於投與之組合物、投藥時間、投藥途徑、藥物排洩率、治療持續時間、所治療疾病-狀況或病症之類型及其嚴重度、與本發明之化合物組合或同時使用的藥物、及患者的年齡、體重、一般健康、性別及飲食。此治療有效量可例行由熟習此項技術者利用其自身知識、當前最先進技術及本揭示內容來確定。

**【0076】** 疾病之「治療」包括如下：

(1) 預防或降低發展出疾病之風險，亦即，在可曝露於或易患疾病但尚未經歷或呈現疾病症狀之個體中使疾病臨床症狀不發展出來，

(2) 抑制疾病，亦即，阻止或減慢疾病或其臨床症狀之發展，及

(3) 消除疾病，亦即，引起疾病或其臨床症狀消退。

**【0077】** 術語「個體」或「患者」係指已成為或將成為治療、觀察或實驗之目標的動物，諸如哺乳動物(包括人類)。本文所述之方法可用於人類療法及/或動物應用中。在一些實施例中，該個體為哺乳動物(或患者)。在一些實施例中，該個體(或患者)為人類、家養動物(例如，狗及貓)、農場動物(例如，牛、馬、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，該個體(或患者)為人類。「有需要人類(或患者)」係指可罹患或易患將自某些治療(例如，根據本申請案之用本文所揭示之化合物治療)獲益之疾病或病況之人類。

**【0078】** 如本文所使用術語「抗病毒劑」意指可有效抑制病毒在人類中之形成及/或複製之藥劑(化合物或生物製品)，包括(但不限於)干擾病毒在人類中之形成及/或複製所需要的宿主或病毒機制之藥劑。

**【0079】** 如本文所使用，術語「HIV複製之抑制劑」意指能夠減弱或消除HIV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。

**【0080】** 本文提及之「約」一個數值或參數包括(且描述)關於該數值或參數本身之實施例。例如，描述提及之「約X」包括描述「X」。此外，除非本文清楚地另作指明，否則單數形式「一」及「該」包括複數個指示物。因此，例如，提及之「化合物」包括複數個此等化合物及提及之

「檢定」包括提及熟習此項技術者已知的一或多種檢定及其等效物。

【0081】「醫藥上可接受」或「生理上可接受」係指化合物、鹽、組合物、劑型及其他材料可用於製備適於動物或人類醫藥用途之醫藥組合物。

【0082】「單位劑型」為適合作為單一劑型用於(例如)個體(人類個體及其他哺乳動物)之物理離散單元，各單元含有經計算以產生所需治療效應之預確定量活性材料與合適醫藥賦形劑之締合。

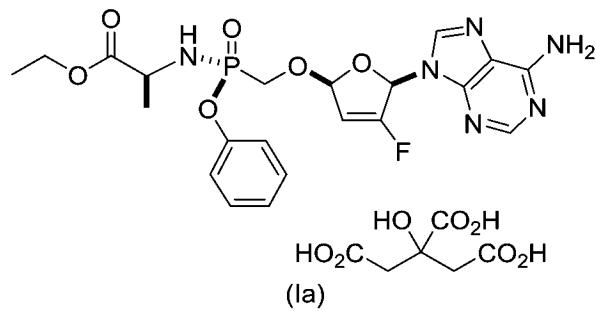
【0083】術語「實質上如...中所示」在提及(例如)XRPD圖案、DSC熱曲線圖、DVS等溫線或TGA熱曲線圖時包括不一定與彼等本文所述者相同但熟習此項技術者認為落在實驗誤差或偏差限值內之圖案、熱曲線圖或光譜。

【0084】在一些實施例中，針對化合物之特定結晶型之術語「實質上純」或「實質上不含」意指包含該結晶型之組合物包含少於99%、少於95%、少於90%、少於85%、少於80%、少於75%、少於70%、少於65%、少於60%、少於55%、少於50%、少於40%、少於30%、少於20%、少於15%、少於10%、少於5%、或少於1重量%之其他物質，包括其他結晶型及/或雜質。在某些實施例中，「實質上純」或「實質上不含」係指不含其他物質之物質，包括其他結晶型及/或雜質。雜質可(例如)包括副產物或化學反應所剩試劑、污染物、降解產物、其他結晶型、水及溶劑。

### **式I之結晶型**

【0085】式Ia化合物先前被判定為((S)-((((2R,5R)-5-(6-胺基-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-2,5-二氫呋喃-2-基)氧基)甲基)(苯氧基)磷醯基)-L-丙胺酸乙

酯之最具化學穩定的形式。參見，例如，美國專利第8,658,617號、第8,951,986號及第9,381,206號。然而，當式(Ia)化合物在25 °C/60% RH下儲存超過6個月時觀察到總降解增加2.6%。因此，式Ia化合物需要冷凍以進行長期儲存。



【0086】 因此，需要就化合物之調配、治療性用途、製造及儲存而言具有適宜化學及物理穩定性之式I化合物之穩定形式。

【0087】 此外，需要開發可用於合成式I之式I之結晶型。式I之結晶型可係合成式I之中間物。結晶型在可適於醫學或醫藥用途之特定條件下可具有諸如生物可利用性、穩定性、純度及/或可製造性之性質。

【0088】 式I之結晶型(包括實質上純形式)可提供生物可利用性及穩定性優點，從而適用作醫藥組合物中之活性成分。醫藥原料藥或活性成分之晶體結構之改變會影響醫藥藥品或活性成分之溶解速率(溶解速率會影響生物可利用性等)、可製造性(例如，易處理性、連續製備已知強度之劑量之能力)及穩定性(例如，熱穩定性、存放期等)。此類變化會影響醫藥組合物之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))之製備或調配。與其他形式(諸如非結晶型或非晶型)相比較，結晶型可提供所需或適宜之吸濕性、粒徑控制、溶解速率、溶解度、純度、物理及化學穩定性、可製造性、產率及/或製程控制。因此，式I化合物之結晶型可提供優點，諸如改良：化合物之製程、化合物之藥品形式之穩定性或

可儲存性、化合物之原料藥之穩定性或可儲存性及/或用作活性成分之化合物之生物可利用性及/或穩定性。

【0089】 已發現使用特定溶劑及/或製程可產生可展示上文所述之一或多種有利的特徵之本文所述之化合物式I之不同結晶型。用於製備本文所述之結晶型及表徵此等結晶型之製程詳細述於下文中。

【0090】 熟習此項技術者明瞭化合物結構可使用普遍認可的命名系統及符號命名或判定。舉例來說，化合物可用常用名稱、系統或非系統名稱命名或判定。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)及國際純粹及應用化學聯合會(International Union of Pure and Applied Chemistry)(IUPAC)。因此，上文提供之式I化合物之結構亦可依IUPAC稱為或判定為((S)-(((2R,5R)-5-(6-胺基-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-2,5-二氫呋喃-2-基)氧基)甲基)(苯氧基)磷醯基)-L-丙胺酸乙酯及依CAS；CAS登錄號912809-27-9稱為或判定為N-[(S)-[[(2R,5R)-5-(6-胺基-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-2,5-二氫-2-呋喃基]氧基]甲基]苯氧基氧磷基]乙酯。

【0091】 在特定實施例中，揭示式I之新穎結晶型。

### **式I型I**

【0092】 在一些實施例中，本文提供式I之結晶型化合物(結晶型式I型I)，其中結晶結構展示實質上如圖1中所示之X射線粉末繞射(XRPD)圖案。結晶型式I型I可展示實質上如圖2中所示之差示掃描量熱法(DSC)熱曲線圖。結晶型式I型I可展示實質上如圖3中所示之熱重分析(TGA)熱曲線圖。結晶型式I型I可展示實質上如圖4中所示之動態蒸氣吸附(DVS)等溫線。

【0093】 在結晶型式I型I之一些實施例中，如下(a)-(d)中之至少一者、至少兩者、至少三者或全部適用：(a)結晶型式I型I具有實質上如圖1中所示之XRPD圖案；(b)結晶型式I型I具有實質上如圖2中所述之DSC熱曲線圖；(c)結晶型式I型I具有實質上如圖3所示之TGA熱曲線圖；(d)結晶型式I型I具有實質上如圖4中所示之DVS等溫線。

【0094】 在一些實施例中，結晶型式I型I具有如下性質中之至少一者、至少兩者、至少三者或至少四者：

- (a) 實質上如圖1中所示之XRPD圖案
- (b) 實質上如圖2中所示之DSC熱曲線圖
- (c) 實質上如圖3中所示之TGA熱曲線圖
- (d) 實質上如圖4中所示之DVS等溫線

【0095】 在一些實施例中，結晶型式I型I具有展示至少兩個、至少三個、至少四個、至少五個、至少六個、至少七個、至少八個或至少九個實質上如圖1中所示之XRPD圖案之最大強度之 $2\theta^\circ$ 反射之XRPD圖案。

【0096】 在某些實施例中，結晶型式I型I具有包含在 $7.7^\circ$ 、 $11.2^\circ$ 及 $15.2^\circ$ 之 $2\theta^\circ$ -反射( $\pm 0.2^\circ 2\theta$ )之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶型式I型I具有包含在 $7.7^\circ$ 、 $11.2^\circ$ 及 $15.2^\circ$ 之 $2\theta^\circ$ -反射( $\pm 0.2^\circ 2\theta$ )及在 $18.5^\circ$ 、 $20.3^\circ$ 及 $21.4^\circ$ 之 $2\theta^\circ$ -反射( $\pm 0.2^\circ 2\theta$ )中之一者、兩者或三者之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶型式I型I具有包含在 $7.7^\circ$ 、 $11.2^\circ$ 、 $15.2^\circ$ 、 $18.5^\circ$ 、 $20.3^\circ$ 及 $21.4^\circ$ 之 $2\theta^\circ$ -反射( $\pm 0.2^\circ 2\theta$ )及在 $21.8^\circ$ 、 $22.8^\circ$ 及 $24.6^\circ$ 之 $2\theta^\circ$ -反射( $\pm 0.2^\circ 2\theta$ )中之一者、兩者或三者之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶型式I型I具有包含在 $7.7^\circ$ 、 $11.2^\circ$ 、 $15.2^\circ$ 、 $18.5^\circ$ 、 $20.3^\circ$ 、 $21.4^\circ$ 及 $24.6^\circ$ 之 $2\theta^\circ$ -反射( $\pm 0.2^\circ 2\theta$ )之XRPD圖案。

【0097】 在某些實施例中，結晶型式I型I具有包含在 $7.7^\circ$ 、 $11.2^\circ$ 及 $20.3^\circ$ 之 $2\theta^\circ$ -反射( $\pm 0.2^\circ 2\theta$ )之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶型式I型I具有包含在 $7.7^\circ$ 、 $11.2^\circ$ 及 $20.3^\circ$ 之 $2\theta^\circ$ -反射( $\pm 0.2^\circ 2\theta$ )及在 $15.2^\circ$ 、 $18.5^\circ$ 及 $21.4^\circ$ 之 $2\theta^\circ$ -反射( $\pm 0.2^\circ 2\theta$ )中之一者或多者之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶型式I型I具有包含在 $7.7^\circ$ 、 $11.2^\circ$ 及 $20.3^\circ$ 之 $2\theta^\circ$ -反射( $\pm 0.2^\circ 2\theta$ )及在 $15.2^\circ$ 、 $18.5^\circ$ 及 $21.4^\circ$ 之 $2\theta^\circ$ -反射( $\pm 0.2^\circ 2\theta$ )中之一者之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶型式I型I具有包含在 $7.7^\circ$ 、 $11.2^\circ$ 及 $20.3^\circ$ 之 $2\theta^\circ$ -反射( $\pm 0.2^\circ 2\theta$ )及在 $15.2^\circ$ 、 $18.5^\circ$ 及 $21.4^\circ$ 之 $2\theta^\circ$ -反射( $\pm 0.2^\circ 2\theta$ )中之兩者之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶型式I型I具有包含在 $7.7^\circ$ 、 $11.2^\circ$ 、 $15.2^\circ$ 、 $18.5^\circ$ 、 $20.3^\circ$ 及 $21.4^\circ$ 之 $2\theta^\circ$ -反射( $\pm 0.2^\circ 2\theta$ )之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶型式I型I具有包含在 $7.7^\circ$ 、 $11.2^\circ$ 、 $15.2^\circ$ 、 $18.5^\circ$ 、 $20.3^\circ$ 及 $21.4^\circ$ 之 $2\theta^\circ$ -反射( $\pm 0.2^\circ 2\theta$ )及在 $21.8^\circ$ 、 $22.8^\circ$ 及 $24.6^\circ$ 之 $2\theta^\circ$ -反射( $\pm 0.2^\circ 2\theta$ )中之一者或多者之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶型式I型I具有包含在 $7.7^\circ$ 、 $11.2^\circ$ 、 $15.2^\circ$ 、 $18.5^\circ$ 、 $20.3^\circ$ 及 $21.4^\circ$ 之 $2\theta^\circ$ -反射( $\pm 0.2^\circ 2\theta$ )及在 $21.8^\circ$ 、 $22.8^\circ$ 及 $24.6^\circ$ 之 $2\theta^\circ$ -反射( $\pm 0.2^\circ 2\theta$ )中之一者之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶型式I型I具有包含在 $7.7^\circ$ 、 $11.2^\circ$ 、 $15.2^\circ$ 、 $18.5^\circ$ 、 $20.3^\circ$ 及 $21.4^\circ$ 之 $2\theta^\circ$ -反射( $\pm 0.2^\circ 2\theta$ )及在 $21.8^\circ$ 、 $22.8^\circ$ 及 $24.6^\circ$ 之 $2\theta^\circ$ -反射( $\pm 0.2^\circ 2\theta$ )中之兩者之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶型式I型I具有包含選自由 $7.7^\circ$ 、 $11.2^\circ$ 、 $15.2^\circ$ 、 $18.5^\circ$ 、 $20.3^\circ$ 、 $21.4^\circ$ 、 $21.8^\circ$ 、 $22.8^\circ$ 及 $24.6^\circ$ 組成之群之任何三個 $2\theta^\circ$ -反射( $\pm 0.2^\circ 2\theta$ )之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶型式I型I具有選自由 $7.7^\circ$ 、 $11.2^\circ$ 、 $15.2^\circ$ 、 $18.5^\circ$ 、 $20.3^\circ$ 、 $21.4^\circ$ 、 $21.8^\circ$ 、 $22.8^\circ$ 及 $24.6^\circ$ 組成之群之任何六個 $2\theta^\circ$ -反射( $\pm 0.2^\circ 2\theta$ )之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶型式I型I具有包含在 $7.7^\circ$ 、

11.2°、15.2°、18.5°、20.3°、21.4°、21.8°、22.8°及24.6°之 $2\theta$ -反射( $\pm 0.2^\circ 2\theta$ )之XRPD圖案。

### 式I型II

【0098】 在一些實施例中，提供一種式I之結晶型化合物(結晶型式I型II)，其中該晶體結構展示實質上如圖5中所示之X射線粉末繞射(XRPD)圖案。結晶型式I型II可展示實質上如圖6中所示之差示掃描量熱法(DSC)熱曲線圖。結晶型式I型II可展示實質上如圖7中所示之熱重分析(TGA)熱曲線圖。結晶型式I型II可展示實質上如圖8中所示之動態蒸氣吸附(DVS)等溫線。

【0099】 在結晶型式I型II之一些實施例中，如下(a)-(d)中之至少一者、至少兩者、至少三者或全部適用：(a)結晶型式I型II具有實質上如圖5中所示之XRPD圖案；(b)結晶型式I型II具有實質上如圖6中所示之DSC熱曲線圖；(c)結晶型式I型II具有實質上如圖7中所示之TGA熱曲線圖；(d)結晶型式I型II具有實質上如圖8中所示之DVS等溫線。

【0100】 在一些實施例中，結晶型式I型II具有如下性質中之至少一者、至少兩者、至少三者或至少四者：

- (a) 實質上如圖5中所示之XRPD圖案
- (b) 實質上如圖6中所示之DSC熱曲線圖
- (c) 實質上如圖7中所示之TGA熱曲線圖
- (d) 實質上如圖8中所示之DVS等溫線

【0101】 在一些實施例中，結晶型式I型II具有展示至少兩個、至少三個、至少四個、至少五個、至少六個、至少七個、至少八個或至少九個實質上如圖5中所示之XRPD圖案之最大強度之 $2\theta$ 反射之XRPD圖案。

【0102】 在某些實施例中，結晶型式I型II具有包含在 $5.6^\circ$ 、 $13.1^\circ$ 及 $22.4^\circ$ 之 $2\theta^\circ$ -反射( $\pm 0.2^\circ 2\theta$ )之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶型式I型II具有包含在 $5.6^\circ$ 、 $13.1^\circ$ 及 $22.4^\circ$ 之 $2\theta^\circ$ -反射( $\pm 0.2^\circ 2\theta$ )及在 $11.2^\circ$ 、 $18.1^\circ$ 及 $20.7^\circ$ 之 $2\theta^\circ$ -反射( $\pm 0.2^\circ 2\theta$ )中之一者或多者之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶型式I型II具有包含在 $5.6^\circ$ 、 $13.1^\circ$ 及 $22.4^\circ$ 之 $2\theta^\circ$ -反射( $\pm 0.2^\circ 2\theta$ )及在 $11.2^\circ$ 、 $18.1^\circ$ 及 $20.7^\circ$ 之 $2\theta^\circ$ -反射( $\pm 0.2^\circ 2\theta$ )中之一者之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶型式I型II具有包含在 $5.6^\circ$ 、 $13.1^\circ$ 及 $22.4^\circ$ 之 $2\theta^\circ$ -反射( $\pm 0.2^\circ 2\theta$ )及在 $11.2^\circ$ 、 $18.1^\circ$ 及 $20.7^\circ$ 之 $2\theta^\circ$ -反射( $\pm 0.2^\circ 2\theta$ )中之兩者之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶型式I型II具有包含在 $5.6^\circ$ 、 $11.2^\circ$ 、 $13.1^\circ$ 、 $18.1^\circ$ 、 $20.7^\circ$ 及 $22.4^\circ$ 之 $2\theta^\circ$ -反射( $\pm 0.2^\circ 2\theta$ )之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶型式I型II具有包含在 $5.6^\circ$ 、 $11.2^\circ$ 、 $13.1^\circ$ 、 $18.1^\circ$ 、 $20.7^\circ$ 及 $22.4^\circ$ 之 $2\theta^\circ$ -反射( $\pm 0.2^\circ 2\theta$ )及在 $15.0^\circ$ 、 $19.2^\circ$ 、 $22.9^\circ$ 及 $28.1^\circ$ 之 $2\theta^\circ$ -反射( $\pm 0.2^\circ 2\theta$ )中之一者或多者之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶型式I型II具有包含在 $5.6^\circ$ 、 $11.2^\circ$ 、 $13.1^\circ$ 、 $18.1^\circ$ 、 $20.7^\circ$ 及 $22.4^\circ$ 之 $2\theta^\circ$ -反射( $\pm 0.2^\circ 2\theta$ )及在 $15.0^\circ$ 、 $19.2^\circ$ 、 $22.9^\circ$ 及 $28.1^\circ$ 之 $2\theta^\circ$ -反射( $\pm 0.2^\circ 2\theta$ )中之一者之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶型式I型II具有包含在 $5.6^\circ$ 、 $11.2^\circ$ 、 $13.1^\circ$ 、 $18.1^\circ$ 、 $20.7^\circ$ 及 $22.4^\circ$ 之 $2\theta^\circ$ -反射( $\pm 0.2^\circ 2\theta$ )及在 $15.0^\circ$ 、 $19.2^\circ$ 、 $22.9^\circ$ 及 $28.1^\circ$ 之 $2\theta^\circ$ -反射( $\pm 0.2^\circ 2\theta$ )中之兩者之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶型式I型II具有包含在 $5.6^\circ$ 、 $11.2^\circ$ 、 $13.1^\circ$ 、 $18.1^\circ$ 、 $20.7^\circ$ 及 $22.4^\circ$ 之 $2\theta^\circ$ -反射( $\pm 0.2^\circ 2\theta$ )及在 $15.0^\circ$ 、 $19.2^\circ$ 、 $22.9^\circ$ 及 $28.1^\circ$ 之 $2\theta^\circ$ -反射( $\pm 0.2^\circ 2\theta$ )中之三者之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶型式I型II具有包含選自由 $5.6^\circ$ 、 $11.2^\circ$ 、 $13.1^\circ$ 、 $15.0^\circ$ 、 $18.1^\circ$ 、 $19.2^\circ$ 、 $20.7^\circ$ 、 $22.4^\circ$ 、 $22.9^\circ$ 及 $28.1^\circ$ 組成之群之任何三個 $2\theta^\circ$ -反射( $\pm 0.2^\circ 2\theta$ )之XRPD圖

案。在一些實施例中，結晶型式I型II具有包含選自由 $5.6^{\circ}$ 、 $11.2^{\circ}$ 、 $13.1^{\circ}$ 、 $15.0^{\circ}$ 、 $18.1^{\circ}$ 、 $19.2^{\circ}$ 、 $20.7^{\circ}$ 、 $22.4^{\circ}$ 、 $22.9^{\circ}$ 及 $28.1^{\circ}$ 組成之群之任何六個 $2\theta$ -反射( $\pm 0.2^{\circ} 2\theta$ )之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶型式I型II具有包含在 $5.6^{\circ}$ 、 $11.2^{\circ}$ 、 $13.1^{\circ}$ 、 $15.0^{\circ}$ 、 $18.1^{\circ}$ 、 $19.2^{\circ}$ 、 $20.7^{\circ}$ 、 $22.4^{\circ}$ 、 $22.9^{\circ}$ 及 $28.1^{\circ}$ 之 $2\theta$ -反射( $\pm 0.2^{\circ} 2\theta$ )之XRPD圖案。

### **式I香草酸鹽型I**

【0103】 在一些實施例中，提供一種式I之結晶型化合物(結晶型I香草酸鹽型I)，其中該晶體結構展示實質上如圖9中所示之X射線粉末繞射(XRPD)圖案。結晶型式I香草酸鹽型I可展示實質上如圖10中所示之差示掃描量熱法(DSC)熱曲線圖。結晶型式I香草酸鹽型I可展示實質上如圖11中所示之熱重分析(TGA)熱曲線圖。結晶型式I香草酸鹽型I可展示實質上如圖12中所示之動態蒸氣吸附(DVS)等溫線。

【0104】 在結晶型式I香草酸鹽型I之一些實施例中，如下(a)-(d)中之至少一者、至少兩者、至少三者或全部適用：(a)結晶型式I香草酸鹽型I具有實質上如圖9中所示之XRPD圖案；(b)結晶型式I香草酸鹽型I具有實質上如圖10中所示之DSC熱曲線圖；(c)結晶型式I香草酸鹽型I具有實質上如圖11中所示之TGA熱曲線圖；(d)結晶型式I香草酸鹽型I具有實質上如圖12中所示之DVS光譜。

【0105】 在一些實施例中，結晶型式I香草酸鹽型I具有如下性質中之至少一者、至少兩者、至少三者或全部：

- (a) 實質上如圖9中所示之XRPD圖案
- (b) 實質上如圖10中所示之DSC熱曲線圖
- (c) 實質上如圖11中所示之TGA熱曲線圖

(d) 實質上如圖12中所示之DVS等溫線

【0106】 在一些實施例中，結晶型式I香草酸鹽型I具有展示至少兩個、至少三個、至少四個、至少五個、至少六個、至少七個、至少八個或至少九個實質上如圖9中所示之XRPD圖案之最大強度之 $2\theta^\circ$ 反射之XRPD圖案。

【0107】 在某些實施例中，結晶型式I香草酸鹽型I具有包含在 $5.9^\circ$ 、 $9.0^\circ$ 及 $11.8^\circ$ 之 $2\theta^\circ$ -反射( $\pm 0.2^\circ 2\theta$ )之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶型式I香草酸鹽型I具有包含在 $5.9^\circ$ 、 $9.0^\circ$ 及 $11.8^\circ$ 之 $2\theta^\circ$ -反射( $\pm 0.2^\circ 2\theta$ )及在 $3.0^\circ$ 、 $10.7^\circ$ 及 $15.2^\circ$ 之 $2\theta^\circ$ -反射( $\pm 0.2^\circ 2\theta$ )中之一者或多者之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶型式I香草酸鹽型I具有包含在 $5.9^\circ$ 、 $9.0^\circ$ 及 $11.8^\circ$ 之 $2\theta^\circ$ -反射( $\pm 0.2^\circ 2\theta$ )及在 $3.0^\circ$ 、 $10.7^\circ$ 及 $15.2^\circ$ 之 $2\theta^\circ$ -反射( $\pm 0.2^\circ 2\theta$ )中之一者之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶型式I香草酸鹽型I具有包含在 $5.9^\circ$ 、 $9.0^\circ$ 及 $11.8^\circ$ 之 $2\theta^\circ$ -反射( $\pm 0.2^\circ 2\theta$ )及在 $3.0^\circ$ 、 $10.7^\circ$ 及 $15.2^\circ$ 之 $2\theta^\circ$ -反射( $\pm 0.2^\circ 2\theta$ )中之兩者之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶型式I香草酸鹽型I具有包含在 $3.0^\circ$ 、 $5.9^\circ$ 、 $9.0^\circ$ 、 $10.7^\circ$ 、 $11.8^\circ$ 及 $15.2^\circ$ 之 $2\theta^\circ$ -反射( $\pm 0.2^\circ 2\theta$ )之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶型式I香草酸鹽型I具有包含在 $3.0^\circ$ 、 $5.9^\circ$ 、 $9.0^\circ$ 、 $10.7^\circ$ 、 $11.8^\circ$ 及 $15.2^\circ$ 之 $2\theta^\circ$ -反射( $\pm 0.2^\circ 2\theta$ )及在 $20.4^\circ$ 及 $24.5^\circ$ 之 $2\theta^\circ$ -反射( $\pm 0.2^\circ 2\theta$ )中之一者或多者之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶型式I香草酸鹽型I具有包含在 $3.0^\circ$ 、 $5.9^\circ$ 、 $9.0^\circ$ 、 $10.7^\circ$ 、 $11.8^\circ$ 及 $15.2^\circ$ 之 $2\theta^\circ$ -反射( $\pm 0.2^\circ 2\theta$ )及在 $20.4^\circ$ 及 $24.5^\circ$ 之 $2\theta^\circ$ -反射( $\pm 0.2^\circ 2\theta$ )中之一者之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶型式I香草酸鹽型I具有包含選自由 $3.0^\circ$ 、 $5.9^\circ$ 、 $9.0^\circ$ 、 $10.7^\circ$ 、 $11.8^\circ$ 、 $15.2^\circ$ 、 $20.4^\circ$ 及 $24.5^\circ$ 組成之群之任何三個 $2\theta^\circ$ -反射( $\pm 0.2^\circ 2\theta$ )之XRPD圖案。在一些實施

例中，結晶型式I香草酸鹽型I具有包含選自由 $3.0^{\circ}$ 、 $5.9^{\circ}$ 、 $9.0^{\circ}$ 、 $10.7^{\circ}$ 、 $11.8^{\circ}$ 、 $15.2^{\circ}$ 、 $20.4^{\circ}$ 及 $24.5^{\circ}$ 組成之群之任何六個 $2\theta^{\circ}$ -反射( $\pm 0.2^{\circ} 2\theta$ )之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶型式I香草酸鹽型I具有包含在 $3.0^{\circ}$ 、 $5.9^{\circ}$ 、 $9.0^{\circ}$ 、 $10.7^{\circ}$ 、 $11.8^{\circ}$ 、 $15.2^{\circ}$ 、 $20.4^{\circ}$ 及 $24.5^{\circ}$ 之 $2\theta^{\circ}$ -反射( $\pm 0.2^{\circ} 2\theta$ )之XRPD圖案。

### **式I香草酸鹽型II**

**【0108】** 在一些實施例中，提供一種式I之結晶型化合物(結晶型式I香草酸鹽型II)，其中該晶體結構展示實質上如圖13中所示之X射線粉末繞射(XRPD)圖案。結晶型式I香草酸鹽型II可展示實質上如圖14中所示之差示掃描量熱法(DSC)熱曲線圖。結晶型式I香草酸鹽型II可展示實質上如圖15中所示之熱重分析(TGA)熱曲線圖。結晶型式I想草酸鹽型II可展示實質上如圖16中所示之動態蒸氣吸附(DVS)等溫線。

**【0109】** 在結晶型式I香草酸鹽型II之一些實施例中，如下(a)-(d)之至少一者、至少兩者、至少三者或全部適用：(a)結晶型式I香草酸鹽型II具有實質上如圖13中所示之XRPD圖案；(b)結晶型式I想草酸鹽型II具有實質上如圖14中所示之DSC熱曲線圖；(c)結晶型式I香草酸鹽型II具有實質上如圖15中所示之TGA熱曲線圖；(d)結晶型式I香草酸鹽型II具有實質上如圖16中所示之DVS等溫線。

**【0110】** 在一些實施例中，結晶型式I香草酸鹽型II具有如下性質中之至少一者、至少兩者、至少三者或全部：

- (a) 實質上如圖13中所示之XRPD圖案
- (b) 實質上如圖14中所示之DSC熱曲線圖
- (c) 實質上如圖15中所示之TGA熱曲線圖

(d) 實質上如圖16中所示之DVS等溫線

【0111】 在一些實施例中，結晶型式I香草酸鹽型II具有展示至少兩個、至少三個、至少四個、至少五個、至少六個、至少七個、至少八個或至少九個實質上如圖13中所示之XRPD圖案之最大強度之 $2\theta^\circ$ 反射之XRPD圖案。

【0112】 在某些實施例中，結晶型式I香草酸鹽型II具有包含在 $5.9^\circ$ 、 $11.8^\circ$ 及 $15.5^\circ$ 之 $2\theta^\circ$ -反射( $\pm 0.2^\circ$   $2\theta$ )之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶型式I香草酸鹽型II具有包含在 $5.9^\circ$ 、 $11.8^\circ$ 及 $15.5^\circ$ 之 $2\theta^\circ$ -反射( $\pm 0.2^\circ$   $2\theta$ )及在 $3.0^\circ$ 、 $10.9^\circ$ 及 $14.7^\circ$ 之 $2\theta^\circ$ -反射( $\pm 0.2^\circ$   $2\theta$ )中之一者或多者之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶型式I香草酸鹽型II具有包含在 $5.9^\circ$ 、 $11.8^\circ$ 及 $15.5^\circ$ 之 $2\theta^\circ$ -反射( $\pm 0.2^\circ$   $2\theta$ )及在 $3.0^\circ$ 、 $10.9^\circ$ 及 $14.7^\circ$ 之 $2\theta^\circ$ -反射( $\pm 0.2^\circ$   $2\theta$ )中之一者之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶型式I香草酸鹽型II具有包含在 $5.9^\circ$ 、 $11.8^\circ$ 及 $15.5^\circ$ 之 $2\theta^\circ$ -反射( $\pm 0.2^\circ$   $2\theta$ )及在 $3.0^\circ$ 、 $10.9^\circ$ 及 $14.7^\circ$ 之 $2\theta^\circ$ -反射( $\pm 0.2^\circ$   $2\theta$ )中之兩者之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶型式I香草酸鹽型II具有包含在 $3.0^\circ$ 、 $5.9^\circ$ 、 $10.9^\circ$ 、 $11.8^\circ$ 、 $14.7^\circ$ 及 $15.5^\circ$ 之 $2\theta^\circ$ -反射( $\pm 0.2^\circ$   $2\theta$ )之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶型式I香草酸鹽型II具有包含在 $3.0^\circ$ 、 $5.9^\circ$ 、 $10.9^\circ$ 、 $11.8^\circ$ 、 $14.7^\circ$ 及 $15.5^\circ$ 之 $2\theta^\circ$ -反射( $\pm 0.2^\circ$   $2\theta$ )及在 $19.3^\circ$ 、 $20.8^\circ$ 及 $24.4^\circ$ 之 $2\theta^\circ$ -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，結晶型式I香草酸鹽型II具有包含在 $3.0^\circ$ 、 $5.9^\circ$ 、 $10.9^\circ$ 、 $11.8^\circ$ 、 $14.7^\circ$ 及 $15.5^\circ$ 之 $2\theta^\circ$ -反射( $\pm 0.2^\circ$   $2\theta$ )及在 $19.3^\circ$ 、 $20.8^\circ$ 及 $24.4^\circ$ 之 $2\theta^\circ$ -反射( $\pm 0.2^\circ$   $2\theta$ )中之一者之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶型式I香草酸鹽型II具有包含在 $3.0^\circ$ 、 $5.9^\circ$ 、 $10.9^\circ$ 、 $11.8^\circ$ 、 $14.7^\circ$ 及 $15.5^\circ$ 之 $2\theta^\circ$ -反射( $\pm 0.2^\circ$   $2\theta$ )及在 $19.3^\circ$ 、 $20.8^\circ$ 及 $24.4^\circ$ 之 $2\theta^\circ$ -反射

( $\pm 0.2^\circ$   $2\theta$ )中之兩者之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶型式I香草酸鹽型II具有包含選自由 $3.0^\circ$ 、 $5.9^\circ$ 、 $10.9^\circ$ 、 $11.8^\circ$ 、 $14.7^\circ$ 、 $15.5^\circ$ 、 $19.3^\circ$ 、 $20.8^\circ$ 及 $24.4^\circ$ 組成之群之任何三個 $2\theta^\circ$ -反射( $\pm 0.2^\circ$   $2\theta$ )之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶型式I香草酸鹽型II具有包含選自由 $3.0^\circ$ 、 $5.9^\circ$ 、 $10.9^\circ$ 、 $11.8^\circ$ 、 $14.7^\circ$ 、 $15.5^\circ$ 、 $19.3^\circ$ 、 $20.8^\circ$ 及 $24.4^\circ$ 組成之群之任何六個 $2\theta^\circ$ -反射( $\pm 0.2^\circ$   $2\theta$ )之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶型式I香草酸鹽型II具有包含在 $3.0^\circ$ 、 $5.9^\circ$ 、 $10.9^\circ$ 、 $11.8^\circ$ 、 $14.7^\circ$ 、 $15.5^\circ$ 、 $19.3^\circ$ 、 $20.8^\circ$ 及 $24.4^\circ$ 之 $2\theta^\circ$ -反射( $\pm 0.2^\circ$   $2\theta$ )之XRPD圖案。

### **式I磷酸鹽型I**

【0113】 在一些實施例中，提供一種式I之結晶型化合物(結晶型式I磷酸鹽型I)，其中該晶體結構展示實質上如圖17中所示之X射線粉末繞射(XRPD)圖案。結晶型式I磷酸鹽型I可展示實質上如圖18中所示之差示掃描量熱法(DSC)熱曲線圖。結晶型式I磷酸鹽型I可展示實質上如圖19中所示之熱重分析(TGA)熱曲線圖。

【0114】 在結晶型式I磷酸鹽型I之一些實施例中，如下(a)-(c)中之至少一者、至少兩者或全部適用：(a)結晶型式I磷酸鹽型I具有實質上如圖17中所示之XRPD圖案；(b)結晶型式I磷酸鹽型I具有實質上如圖18中所示之DSC熱曲線圖；(c)結晶型式I磷酸鹽型I具有實質上如圖19中所示之TGA熱曲線圖。

【0115】 在一些實施例中，結晶型式I磷酸鹽型I具有如下性質中之至少一者、至少兩者或全部：

(a) 實質上如圖17中所示之XRPD圖案

(b) 實質上如圖18中所示之DSC熱曲線圖

(c) 實質上如圖19中所示之TGA熱曲線圖

【0116】 在一些實施例中，結晶型式I磷酸鹽型I具有展示至少兩個、至少三個、至少四個、至少五個、至少六個、至少七個、至少八個或至少九個實質上如圖17中所示之XRPD圖案之最大強度之 $2\theta^\circ$ 反射之XRPD圖案。

【0117】 在某些實施例中，結晶型式I磷酸鹽型I具有包含在 $5.6^\circ$ 、 $13.2^\circ$ 及 $18.5^\circ$ 之 $2\theta^\circ$ -反射( $\pm 0.2^\circ 2\theta$ )之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶型式I磷酸鹽型I具有包含在 $5.6^\circ$ 、 $13.2^\circ$ 及 $18.5^\circ$ 之 $2\theta^\circ$ -反射( $\pm 0.2^\circ 2\theta$ )及在 $7.7^\circ$ 、 $9.3^\circ$ 及 $16.0^\circ$ 之 $2\theta^\circ$ -反射( $\pm 0.2^\circ 2\theta$ )中之一者或多者之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶型式I磷酸鹽型I具有包含在 $5.6^\circ$ 、 $13.2^\circ$ 及 $18.5^\circ$ 之 $2\theta^\circ$ -反射( $\pm 0.2^\circ 2\theta$ )及在 $7.7^\circ$ 、 $9.3^\circ$ 及 $16.0^\circ$ 之 $2\theta^\circ$ -反射( $\pm 0.2^\circ 2\theta$ )中之一者之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶型式I磷酸鹽型I具有包含在 $5.6^\circ$ 、 $13.2^\circ$ 及 $18.5^\circ$ 之 $2\theta^\circ$ -反射( $\pm 0.2^\circ 2\theta$ )及在 $7.7^\circ$ 、 $9.3^\circ$ 及 $16.0^\circ$ 之 $2\theta^\circ$ -反射( $\pm 0.2^\circ 2\theta$ )中之兩者之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶型式I磷酸鹽型I具有包含在 $5.6^\circ$ 、 $7.7^\circ$ 、 $9.3^\circ$ 、 $13.2^\circ$ 、 $16.0^\circ$ 及 $18.5^\circ$ 之 $2\theta^\circ$ -反射( $\pm 0.2^\circ 2\theta$ )之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶型式I磷酸鹽型I具有包含在 $5.6^\circ$ 、 $7.7^\circ$ 、 $9.3^\circ$ 、 $13.2^\circ$ 、 $16.0^\circ$ 及 $18.5^\circ$ 之 $2\theta^\circ$ -反射( $\pm 0.2^\circ 2\theta$ )及在 $3.3^\circ$ 、 $18.9^\circ$ 及 $22.4^\circ$ 之 $2\theta^\circ$ -反射( $\pm 0.2^\circ 2\theta$ )中之一者或多者之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶型式I磷酸鹽型I具有包含在 $5.6^\circ$ 、 $7.7^\circ$ 、 $9.3^\circ$ 、 $13.2^\circ$ 、 $16.0^\circ$ 及 $18.5^\circ$ 之 $2\theta^\circ$ -反射( $\pm 0.2^\circ 2\theta$ )及在 $3.3^\circ$ 、 $18.9^\circ$ 及 $22.4^\circ$ 之 $2\theta^\circ$ -反射( $\pm 0.2^\circ 2\theta$ )中之一者之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶型式I磷酸鹽型I具有包含在 $5.6^\circ$ 、 $7.7^\circ$ 、 $9.3^\circ$ 、 $13.2^\circ$ 、 $16.0^\circ$ 及 $18.5^\circ$ 之 $2\theta^\circ$ -反射( $\pm 0.2^\circ 2\theta$ )及在 $3.3^\circ$ 、 $18.9^\circ$ 及 $22.4^\circ$ 之 $2\theta^\circ$ -反射( $\pm 0.2^\circ 2\theta$ )中之兩者之XRPD圖案。在

一些實施例中，結晶型式I磷酸鹽型I具有包含選自由 $3.3^\circ$ 、 $5.6^\circ$ 、 $7.7^\circ$ 、 $9.3^\circ$ 、 $13.2^\circ$ 、 $16.0^\circ$ 、 $18.5^\circ$ 、 $18.9^\circ$ 及 $22.4^\circ$ 組成之群之任何三個 $2\theta^\circ$ -反射( $\pm 0.2^\circ 2\theta$ )之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶型式I磷酸鹽型I具有包含選自由 $3.3^\circ$ 、 $3.3^\circ$ 、 $5.6^\circ$ 、 $7.7^\circ$ 、 $9.3^\circ$ 、 $13.2^\circ$ 、 $16.0^\circ$ 、 $18.5^\circ$ 、 $18.9^\circ$ 及 $22.4^\circ$ 組成之群之任何六個 $2\theta^\circ$ -反射( $\pm 0.2^\circ 2\theta$ )之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶型式I磷酸鹽型I具有包含在 $3.3^\circ$ 、 $5.6^\circ$ 、 $7.7^\circ$ 、 $9.3^\circ$ 、 $13.2^\circ$ 、 $16.0^\circ$ 、 $18.5^\circ$ 、 $18.9^\circ$ 及 $22.4^\circ$ 之 $2\theta^\circ$ -反射( $\pm 0.2^\circ 2\theta$ )之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶型式I磷酸鹽型I具有包含在 $3.3^\circ$ 、 $5.6^\circ$ 、 $7.7^\circ$ 、 $9.3^\circ$ 、 $13.2^\circ$ 、 $16.0^\circ$ 、 $18.5^\circ$ 、 $18.9^\circ$ 及 $22.4^\circ$ 之 $2\theta^\circ$ -反射( $\pm 0.1^\circ 2\theta$ )之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶型式I磷酸鹽型I具有包含在 $3.3^\circ$ 、 $5.6^\circ$ 、 $7.7^\circ$ 、 $9.3^\circ$ 、 $13.2^\circ$ 、 $16.0^\circ$ 、 $18.5^\circ$ 、 $18.9^\circ$ 及 $22.4^\circ$ 之 $2\theta^\circ$ -反射( $\pm 0.05^\circ 2\theta$ )之XRPD圖案。

### ***式I羧基甲酸鹽(Xinafoate)型I***

【0118】 在一些實施例中，提供一種結晶型式I化合物(結晶型式I羧基甲酸鹽型I)，其中該晶體結構展示實質上如圖20中所示之X射線粉末繞射(XRPD)圖案。結晶型式I羧基甲酸鹽型I可展示實質上如圖21中所示之差示掃描量熱法(DSC)熱曲線圖。結晶型式I羧基甲酸鹽型I可展示實質上如圖22中所示之熱重分析(TGA)熱曲線圖。

【0119】 在結晶型式I羧基甲酸鹽型I之一些實施例中，如下(a)-(c)中之至少一者、至少兩者或全部適用：(a)結晶型式I羧基甲酸鹽型I具有實質上如圖20中所示之XRPD圖案；(b)結晶型式I羧基甲酸鹽型I具有實質上如圖21中所示之DSC熱曲線圖；(c)結晶型式I羧基甲酸鹽型I具有實質上如圖22中所示之TGA熱曲線圖。

【0120】 在一些實施例中，結晶型式I經萘甲酸鹽型I具有如下性質中之至少一者、至少兩者或全部：

- (a) 實質上如圖20中所示之XRPD圖案
- (b) 實質上如圖21中所示之DSC熱曲線圖
- (c) 實質上如圖22中所示之TGA熱曲線圖

【0121】 在一些實施例中，結晶型式I經萘甲酸鹽型I具有展示至少兩個、至少三個、至少四個、至少五個、至少六個、至少七個、至少八個或至少九個實質上如圖20中所述之XRPD圖案之最大強度之 $2\theta^\circ$ 反射之XRPD圖案。

【0122】 在某些實施例中，結晶型式I經萘甲酸鹽型I具有包含在 $6.9^\circ$ 、 $15.1^\circ$ 及 $24.8^\circ$ 之 $2\theta^\circ$ -反射( $\pm 0.2^\circ 2\theta$ )之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶型式I經萘甲酸鹽型I具有包含在 $6.9^\circ$ 、 $15.1^\circ$ 及 $24.8^\circ$ 之 $2\theta^\circ$ -反射( $\pm 0.2^\circ 2\theta$ )及在 $12.4^\circ$ 、 $17.2^\circ$ 及 $18.0^\circ$ 之 $2\theta^\circ$ -反射( $\pm 0.2^\circ 2\theta$ )中之一者或多者之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶型式I經萘甲酸鹽型I具有包含在 $6.9^\circ$ 、 $15.1^\circ$ 及 $24.8^\circ$ 之 $2\theta^\circ$ -反射( $\pm 0.2^\circ 2\theta$ )及在 $12.4^\circ$ 、 $17.2^\circ$ 及 $18.0^\circ$ 之 $2\theta^\circ$ -反射( $\pm 0.2^\circ 2\theta$ )中之一者之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶型式I經萘甲酸鹽型I具有包含在 $6.9^\circ$ 、 $15.1^\circ$ 及 $24.8^\circ$ 之 $2\theta^\circ$ -反射( $\pm 0.2^\circ 2\theta$ )及在 $12.4^\circ$ 、 $17.2^\circ$ 及 $18.0^\circ$ 之 $2\theta^\circ$ -反射( $\pm 0.2^\circ 2\theta$ )中之兩者之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶型式I經萘甲酸鹽型I具有包含在 $6.9^\circ$ 、 $12.4^\circ$ 、 $15.1^\circ$ 、 $17.2^\circ$ 、 $18.0^\circ$ 及 $24.8^\circ$ 之 $2\theta^\circ$ -反射( $\pm 0.2^\circ 2\theta$ )之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶型式I經萘甲酸鹽型I具有包含在 $6.9^\circ$ 、 $12.4^\circ$ 、 $15.1^\circ$ 、 $17.2^\circ$ 、 $18.0^\circ$ 及 $24.8^\circ$ 之 $2\theta^\circ$ -反射( $\pm 0.2^\circ 2\theta$ )及在 $10.2^\circ$ 、 $19.0^\circ$ 及 $23.6^\circ$ 之 $2\theta^\circ$ -反射( $\pm 0.2^\circ 2\theta$ )中之一者或多者之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶型式I經

萘甲酸鹽型I具有包含在 $6.9^\circ$ 、 $12.4^\circ$ 、 $15.1^\circ$ 、 $17.2^\circ$ 、 $18.0^\circ$ 及 $24.8^\circ$ 之 $2\theta^\circ$ -反射( $\pm 0.2^\circ 2\theta$ )及在 $10.2^\circ$ 、 $19.0^\circ$ 及 $23.6^\circ$ 之 $2\theta^\circ$ -反射( $\pm 0.2^\circ 2\theta$ )中之一者之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶型式I萘甲酸鹽型I具有包含在 $6.9^\circ$ 、 $12.4^\circ$ 、 $15.1^\circ$ 、 $17.2^\circ$ 、 $18.0^\circ$ 及 $24.8^\circ$ 之 $2\theta^\circ$ -反射( $\pm 0.2^\circ 2\theta$ )及在 $10.2^\circ$ 、 $19.0^\circ$ 及 $23.6^\circ$ 之 $2\theta^\circ$ -反射( $\pm 0.2^\circ 2\theta$ )中之兩者之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶型式I萘甲酸鹽型I具有包含選自由 $6.9^\circ$ 、 $10.2^\circ$ 、 $12.4^\circ$ 、 $15.1^\circ$ 、 $17.2^\circ$ 、 $18.0^\circ$ 、 $19.0^\circ$ 、 $23.6^\circ$ 及 $24.8^\circ$ 組成之群之任何三個 $2\theta^\circ$ -反射( $\pm 0.2^\circ 2\theta$ )之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶型式I萘甲酸鹽型I具有包含選自由 $6.9^\circ$ 、 $10.2^\circ$ 、 $12.4^\circ$ 、 $15.1^\circ$ 、 $17.2^\circ$ 、 $18.0^\circ$ 、 $19.0^\circ$ 、 $23.6^\circ$ 及 $24.8^\circ$ 組成之群之任何六個 $2\theta^\circ$ -反射( $\pm 0.2^\circ 2\theta$ )之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶型式I萘甲酸鹽型I具有包含在 $6.9^\circ$ 、 $10.2^\circ$ 、 $12.4^\circ$ 、 $15.1^\circ$ 、 $17.2^\circ$ 、 $18.0^\circ$ 、 $19.0^\circ$ 、 $23.6^\circ$ 及 $24.8^\circ$ 之 $2\theta^\circ$ -反射( $\pm 0.2^\circ 2\theta$ )之XRPD圖案。

### **式I磷酸鹽乙腈溶劑合物型I**

**【0123】** 在一些實施例中，提供一種式I之結晶型化合物(結晶型式I磷酸鹽乙腈溶劑合物型I)，其中該晶體結構展示實質上如圖23中所示之X射線粉末繞射(XRPD)圖案。

**【0124】** 在一些實施例中，結晶型式I磷酸鹽乙腈溶劑合物型I具有展示至少兩個、至少三個、至少四個、至少五個、至少六個、至少七個、至少八個或至少九個之實質上如圖23中所述之XRPD圖案之最大強度之 $2\theta^\circ$ 反射之XRPD圖案。

**【0125】** 在某些實施例中，結晶型式I磷酸鹽乙腈溶劑合物型I具有包含在 $4.9^\circ$ 、 $13.2^\circ$ 及 $18.5^\circ$ 之 $2\theta^\circ$ -反射( $\pm 0.2^\circ 2\theta$ )之XRPD圖案。在一些實

施例中，結晶型式I磷酸鹽乙腈溶劑合物型I具有包含在 $4.9^\circ$ 、 $13.2^\circ$ 及 $18.5^\circ$ 之 $2\theta^\circ$ -反射( $\pm 0.2^\circ 2\theta$ )及在 $6.7^\circ$ 、 $16.0^\circ$ 及 $20.0^\circ$ 之 $2\theta^\circ$ -反射( $\pm 0.2^\circ 2\theta$ )中之一者或多者之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶型式I磷酸鹽乙腈溶劑合物型I具有包含在 $4.9^\circ$ 、 $13.2^\circ$ 及 $18.5^\circ$ 之 $2\theta^\circ$ -反射( $\pm 0.2^\circ 2\theta$ )及在 $6.7^\circ$ 、 $16.0^\circ$ 及 $20.0^\circ$ 之 $2\theta^\circ$ -反射( $\pm 0.2^\circ 2\theta$ )中之一者之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶型式I磷酸鹽乙腈溶劑合物型I具有包含在 $4.9^\circ$ 、 $13.2^\circ$ 及 $18.5^\circ$ 之 $2\theta^\circ$ -反射( $\pm 0.2^\circ 2\theta$ )及在 $6.7^\circ$ 、 $16.0^\circ$ 及 $20.0^\circ$ 之 $2\theta^\circ$ -反射( $\pm 0.2^\circ 2\theta$ )中之兩者之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶型式I磷酸鹽乙腈溶劑合物型I具有包含在 $4.9^\circ$ 、 $6.7^\circ$ 、 $13.2^\circ$ 、 $16.0^\circ$ 、 $18.5^\circ$ 及 $20.0^\circ$ 之 $2\theta^\circ$ -反射( $\pm 0.2^\circ 2\theta$ )之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶型式I磷酸鹽乙腈溶劑合物型I具有包含在 $4.9^\circ$ 、 $6.7^\circ$ 、 $13.2^\circ$ 、 $16.0^\circ$ 、 $18.5^\circ$ 及 $20.0^\circ$ 之 $2\theta^\circ$ -反射( $\pm 0.2^\circ 2\theta$ )及在 $3.0^\circ$ 、 $14.4^\circ$ 及 $22.7^\circ$ 之 $2\theta^\circ$ -反射( $\pm 0.2^\circ 2\theta$ )中之一者或多者之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶型式I磷酸鹽乙腈溶劑合物型I具有包含在 $4.9^\circ$ 、 $6.7^\circ$ 、 $13.2^\circ$ 、 $16.0^\circ$ 、 $18.5^\circ$ 及 $20.0^\circ$ 之 $2\theta^\circ$ -反射( $\pm 0.2^\circ 2\theta$ )及在 $3.0^\circ$ 、 $14.4^\circ$ 及 $22.7^\circ$ 之 $2\theta^\circ$ -反射( $\pm 0.2^\circ 2\theta$ )中之一者之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶型式I磷酸鹽乙腈溶劑合物型I具有包含在 $4.9^\circ$ 、 $6.7^\circ$ 、 $13.2^\circ$ 、 $16.0^\circ$ 、 $18.5^\circ$ 及 $20.0^\circ$ 之 $2\theta^\circ$ -反射( $\pm 0.2^\circ 2\theta$ )及在 $3.0^\circ$ 、 $14.4^\circ$ 及 $22.7^\circ$ 之 $2\theta^\circ$ -反射( $\pm 0.2^\circ 2\theta$ )中之兩者之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶型式I磷酸鹽乙腈溶劑合物型I具有包含選自由 $3.0^\circ$ 、 $4.9^\circ$ 、 $6.7^\circ$ 、 $13.2^\circ$ 、 $14.4^\circ$ 、 $16.0^\circ$ 、 $18.5^\circ$ 、 $20.0^\circ$ 及 $22.7^\circ$ 組成之群之任何三個 $2\theta^\circ$ -反射( $\pm 0.2^\circ 2\theta$ )之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶型式I磷酸鹽乙腈溶劑合物型I具有包含在 $3.0^\circ$ 、 $4.9^\circ$ 、 $6.7^\circ$ 、 $13.2^\circ$ 、 $14.4^\circ$ 、 $16.0^\circ$ 、 $18.5^\circ$ 、 $20.0^\circ$ 及 $22.7^\circ$ 之 $2\theta^\circ$ -反射( $\pm 0.2^\circ 2\theta$ )之XRPD圖案。

## 醫藥組合物

【0126】 為投藥的目的，在某些實施例中，本文所述之化合物呈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化合物及至少一種醫藥上可接受之賦形劑。式I化合物係以可有效治療所述特定疾病或病況的量存在於組合物中。式I化合物之活性可由熟習此項技術(例如，如本文所述)者確定。適宜之治療有效濃度及劑量可由熟習此項技術者輕易地確定。在某些實施例中，式I化合物係以約10-48 mg的量存在於醫藥組合物中。在某些實施例中，式I化合物係以約20-40 mg的量存在於醫藥組合物中。在某些實施例中，式I化合物係以約25-35 mg的量存在於醫藥組合物中。在某些實施例中，式I化合物係以約30 mg的量存在於醫藥組合物中。

在某些實施例中，式I化合物係以約30-90 mg的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60-90 mg的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60 mg的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90 mg的量存在於醫藥組合物中。

【0127】 呈純形式或呈適宜醫藥組合物的本發明化合物的投與可經由用於提供類似效用之藥劑之任何可接受的投藥模式進行。本發明之醫藥組合物可藉由將本發明之化合物與適宜之醫藥上可接受之賦形劑組合進行製備，且可調配成呈固體、半固體、液體或氣態形式之製劑，諸如錠劑、膠囊、粉末、顆粒、軟膏、溶液、栓劑、注射液、吸入劑、凝膠、微球體及氣霧劑。本發明之醫藥組合物可藉由將本發明之化合物與適宜之醫藥上可接受之賦形劑組合進行製備，且可調配成呈固體、半固體、液體或氣態形式之製劑，諸如固體分散液及固體溶液。投與此等醫藥組合物之典型途

徑包括(但不限於)口服、局部、經皮、吸入、非經腸、舌下、口頰、直腸、陰道及鼻內。在一特定實施例中，該醫藥組合物為錠劑。本發明之醫藥組合物經調配以使得其中所包含的活性成分在將組合物投與至患者後係生物可利用的。將投與至個體或患者之組合物呈一或多個劑量單位形式，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保存複數個劑量單位。熟習此項技術者已知或明瞭製備此等劑型之實際方法；例如，參見Remington: The Science and Practice of Pharmacy，第20版(Philadelphia College of Pharmacy and Science，2000)。在任何情況下，意欲投與的組合物將包含治療有效量之依本發明教示用於治療所述疾病或病況之本發明化合物。

**【0128】** 本發明之醫藥組合物可由醫藥技術中熟知的方法進行製備。例如，意欲藉由注射投與的醫藥組合物可藉由將本發明化合物與無菌蒸餾水組合以形成溶液進行製備。可添加表面活性劑或其他增溶性賦形劑以增進形成均質溶液或懸浮液。表面活性劑為與本發明化合物非共價相互作用以增進使化合物溶解或均質懸浮在水性遞送系統中之化合物。

**【0129】** 在其他實施例中，意欲經口投與的固體醫藥組合物可藉由將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混合以形成固體預製組合物，然後可將其輕易地分成同樣有效之單位劑型(諸如錠劑、丸劑及膠囊)來製備。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式I化合物及醫藥上可接受之賦形劑。

**【0130】** 本發明之化合物係以治療有效量投與，該量將根據多種因素(包括所用特定化合物之活性；化合物之代謝穩定性及作用時長；患者的年齡、體重、一般健康、性別及飲食；投藥模式及時間；排泄率；藥物

併用；特定病症或病況之嚴重度；及個體所經歷之療法)改變。在一些實施例中，本發明化合物可每天一次或每天兩次、或每天三次、或每天四次單獨地或與其他抗病毒劑組合投與，只要患者受到感染、潛伏期感染、或為預防感染(例如，幾年、幾個月、幾週或幾天)。

**【0131】** 亦提供包含如本文所述之式I化合物之組合物。在一個特定實施例中，提供包含一種本文所述式I化合物之組合物。在一個特定實施例中，提供包含兩種本文所提供式I化合物之組合物。在一個特定實施例中，提供包含三種本文所述式I化合物之組合物。在一個特定實施例中，提供包含四種本文所述式I化合物之組合物。在其他實施例中，本文所述之組合物可包含實質上純的結晶型，或實質上不含其他結晶型及/或雜質。

**【0132】** 在一些實施例中，該組合物包含式I之結晶型。在某些實施例中提供包含如本文所述之結晶型之組合物，其中組合物中之式I係實質上純的(即，本文所述之實質上純的式I型I；式I型II；式I香草酸鹽型I；式I香草酸鹽型II；式I磷酸鹽型I；式I羥萘甲酸鹽型I；及式I磷酸鹽乙腈溶劑合物型I)。在包含式I結晶型之組合物之特定實施例中，存在於組合物中之式I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%為本文所揭示之結晶型中的一種。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%之式I之結晶型。

**【0133】** 在包含本文所揭示之結晶型之組合物之其他實施例中，存

在於組合物中之式I之少於約50%、少於約40%、少於約30%、少於約20%、少於約10%、少於約5%、少於約4%、少於約3%、少於約2%或少於約1%為式I之其他非晶型或結晶型及/或雜質。

【0134】 又在包含本文所揭示之結晶型之組合物之其他實施例中，雜質相對於存在的結晶型之質量佔總質量約5%以下、約4%以下、約3%以下、約2%以下或約1%以下。雜質可(例如)包含來自合成式I之副產物、污染物、降解產物、其他結晶型、非晶型、水及溶劑。在某些實施例中，雜質包含來自合成式I之製程中之副產物。在某些實施例中，雜質包含來自合成式I之製程之污染物。在某些實施例中，雜質包含式I之降解產物。在某些實施例中，雜質包含式I之其他結晶型。在某些實施例中，雜質包含式I之其他結晶型及/或式I之非晶型。在某些實施例中，雜質包含水或溶劑。在包含本文所揭示之結晶型之組合物之某些實施例中，雜質係選自由來自合成式I之副產物、污染物、降解產物、其他結晶型、非晶型、水、溶劑及其組合組成之群。

### 組合療法

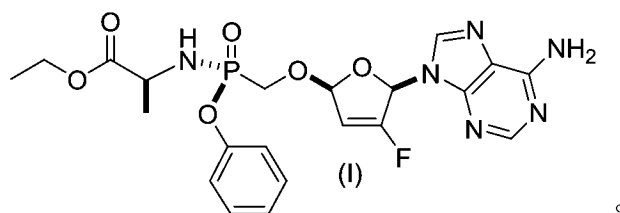
【0135】 在一些實施例中，本文揭示口服劑型(例如錠劑)，其包含((S)-((((2R,5R)-5-(6-胺基-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-2,5-二氫呋喃-2-基)氧基)甲基)(苯氧基)磷醯基)-L-丙胺酸乙酯之新穎結晶型(例如，式I型I及/或式I型II之化合物)及至少一種另外治療劑。在一些實施例中，本文所揭示之口服劑型包含((S)-((((2R,5R)-5-(6-胺基-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-2,5-二氫呋喃-2-基)氧基)甲基)(苯氧基)磷醯基)-L-丙胺酸乙酯之新穎結晶型(例如，式I型I及/或式I型II之化合物)及一種、兩種或三種另外治療劑。

【0136】 在一些實施例中，本文所揭示之口服劑型包含四種活性醫

藥成分：式I化合物(或其醫藥上可接受之鹽、共晶體或溶劑合物)、式II化合物(或其醫藥上可接受之鹽、共晶體或溶劑合物)、式III化合物(或其醫藥上可接受之鹽、共晶體或溶劑合物)及式IV化合物(或其醫藥上可接受之鹽、共晶體或溶劑合物)。

**((S)-((((2R,5R)-5-(6-胺基-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-2,5-二氫呋喃-2-基)氧基)甲基)(苯氧基)磷醯基)-L-丙胺酸乙酯**

【0137】 ((S)-((((2R,5R)-5-(6-胺基-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-2,5-二氫呋喃-2-基)氧基)甲基)(苯氧基)磷醯基)-L-丙胺酸乙酯(式I)為HIV逆轉錄酶(RT)抑制劑之前藥。該化合物具有針對抗核苷RT抑制劑(NRTI)突變(諸如M184V、K65R、L74V及一或多個(例如，1個、2個、3個或4個) TAM(胸苷類似物突變))具有活性之有利的活體外抗性性質。其具有下式(參見(例如)美國專利第7,871,991號)：



【0138】 在一些實施例中，提供包含5-50 mg式I化合物、或其醫藥上可接受之鹽、共晶體或溶劑合物之固體口服劑型。在一些實施例中，提供包含7-40 mg式I化合物或其醫藥上可接受之鹽、共晶體或溶劑合物之固體口服劑型。在一些實施例中，提供包含10-30 mg式I化合物或其醫藥上可接受之鹽、共晶體或溶劑合物之固體口服劑型。

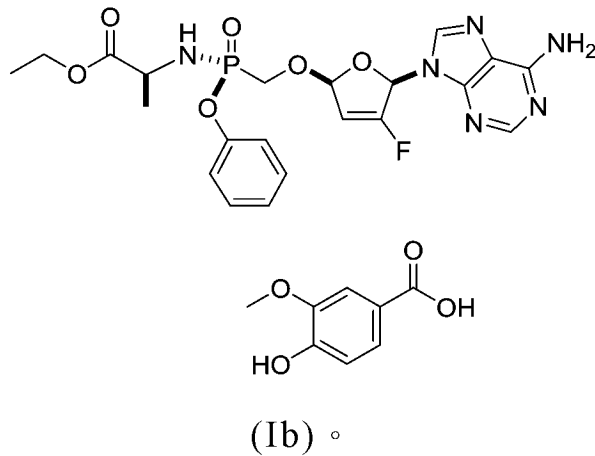
【0139】 在一些實施例中，提供包含50-90 mg式I化合物或其醫藥上可接受之鹽、共晶體或溶劑合物之固體口服劑型。在一些實施例中，提供包含60-90 mg式I化合物或其醫藥上可接受之鹽、共晶體或溶劑合物之

固體口服劑型。在一些實施例中，提供包含60 mg式I化合物或其醫藥上可接受之鹽、共晶體或溶劑合物之固體口服劑型。在一些實施例中，提供包含90 mg式I化合物或其醫藥上可接受之鹽、共晶體或溶劑合物之固體口服劑型。

【0140】 在一些實施例中，本文所揭示之固體口服劑型包含式I之新穎形式。在一些實施例中，式I之新穎形式為非晶型。在一些實施例中，式I之新穎形式為結晶型。在一些實施例中，式I之結晶型為式I型I之化合物。在一些實施例中，式I之結晶型為式I型II之化合物。

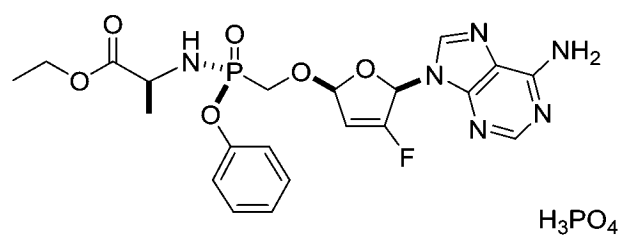
【0141】 在一些實施例中，本文所揭示之固體口服劑型包含式I化合物(通常呈醫藥上可接受之鹽、共晶體或溶劑合物形式)。式I化合物可呈溶劑化或非溶劑化形式存在於口服劑型中，且提及之「式I」包括兩種此等形式。

【0142】 在一些實施例中，式I化合物為香草酸鹽(即式Ia)，其具有如下結構：



【0143】 在一些實施例中，式Ib為式I香草酸鹽型I。在一些實施例中，式Ib為式I香草酸鹽型II。

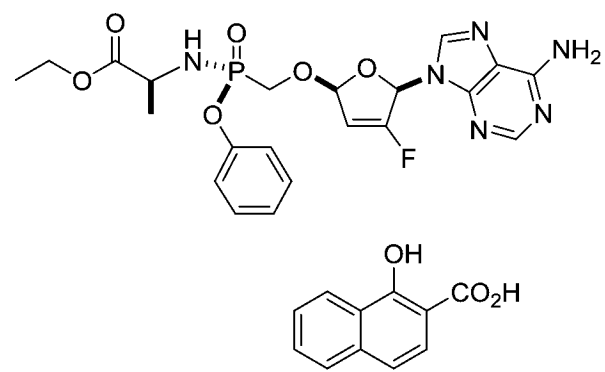
【0144】 在一些實施例中，式I化合物為磷酸鹽(即式Ic)，其具有如下結構：



(Ic)。

【0145】 在一些實施例中，式Ic為式I磷酸鹽型I。

【0146】 在一些實施例中，式I化合物為昔草酸鹽(即式Id)，其具有如下結構：



(Id)。

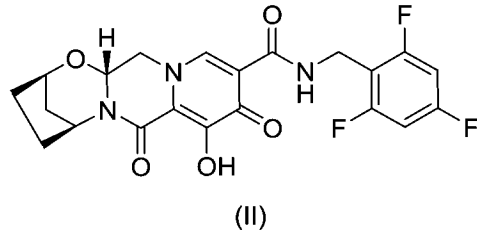
【0147】 在一些實施例中，式Id為式I香草酸鹽型I。

【0148】 在一些實施例中，((S)-((((2R,5R)-5-(6-氨基-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-2,5-二氫呋喃-2-基)氧基)甲基)(苯氧基)磷鹽基)-L-丙胺酸乙酯之新穎結晶型為溶劑合物。在一些實施例中，該溶劑合物為((S)-((((2R,5R)-5-(6-氨基-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-2,5-二氫呋喃-2-基)氧基)甲基)(苯氧基)磷鹽基)-L-丙胺酸乙酯磷酸鹽乙腈溶劑合物型I(即式I磷酸鹽乙腈溶劑合物型I)。

**(2R,5S,13aR)-8- 羥基 -7,9- 二側氧基-N-(2,4,6- 三氟苄基)-2,3,4,5,7,9,13,13a- 八氫-2,5- 甲橋基吡啶并[1',2':4,5]吡嗪并[2,1-b][1,3]氧氮呼-10-甲鹽胺**

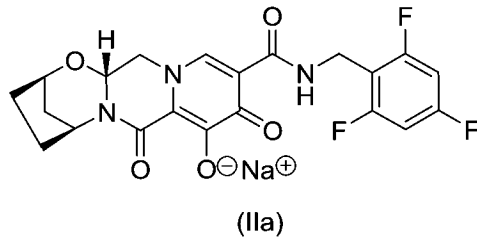
【0149】 (2R,5S,13aR)-8-羥基-7,9-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-

2,3,4,5,7,9,13,13a-八氫-2,5-甲橋基吡啶并[1',2':4,5]吡嗪并[2,1-b][1,3]氧氮呋-10-甲醯胺(式II)為具有抗野生型HIV-1之活體外活性之有效HIV整合酶抑制劑。其具有下式(參見WO2014/100323)：



【0150】 其IUPAC名稱 為(2R,5S,13aR)-8- 羥基 -7,9- 二側氧基-N-(2,4,6- 三氟苄基)-2,3,4,5,7,9,13,13a- 八氫-2,5-甲橋基吡啶并[1',2':4,5]吡嗪 并[2,1-b][1,3]氧 氮 呋 -10- 甲 醯 胺 。 其CAS名 稱 為(2R,5S,13aR)-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氫-8-羥基-7,9-二側氧基-N-[(2,4,6-三氟苄基)甲基]-2,5-甲橋基吡啶并[1',2':4,5]吡嗪并[2,1-b][1,3]氧氮呋-10-甲醯胺。式II化合物亦稱為比特加伐。

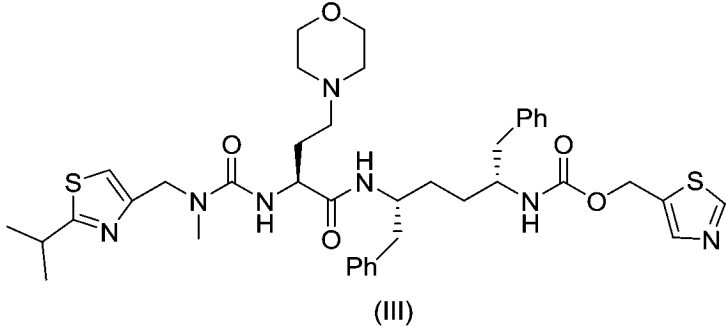
【0151】 本文所揭示之固體口服劑型包含式II化合物(通常呈醫藥上可接受之鹽之形式)。式II化合物可呈溶劑化或非溶劑化形式存在於口服劑型中，且提及之「式II」包括兩種此等形式。在某些實施例中，式II化合物係呈式IIa化合物之形式，其具有下式：



【0152】 式(IIa)化合物的一個名稱 為(2R,5S,13aR)-7,9- 二側氧基-10-((2,4,6- 三氟苄基)胺甲醯基)-2,3,4,5,7,9,13,13a- 八氫-2,5-甲橋基吡啶 并[1',2':4,5]吡嗪 并[2,1-b][1,3]氧 氮 呋 -8-醇酸鈉。

**可比西他**

【0153】 可比西他描述於WO 2008/010921 (該案以引用的方式併入本文中)中且已證實為相比利托那韋(ritonavir)具有更大特異性之CYP3A酶、CYP3A4及CYP3A5之機理性抑制劑。Xu等人，ACS Med. Chem. Lett. (2010)，1，pp. 209-13。可比西他之結構顯示於以下(式III)：

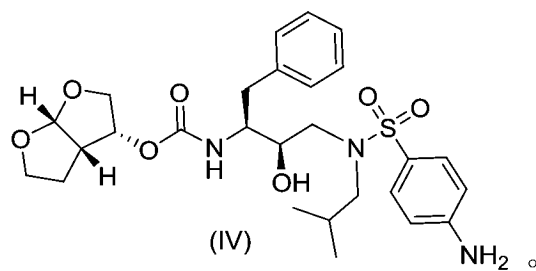


【0154】 可比西他係指1,3-噻唑-5-基甲基(2R,5R)-(5-{[(2S)-2-[(甲基{[2-(丙-2-基)-1,3-噻唑-4-基]甲基}胺甲醯基)胺基]]-4-(嗎啉-4-基)丁醯胺基}-1,6-二苯基己-2-基)胺基甲酸酯)。目前其被授權為產品諸如TYBOST® (可比西他150 mg)、STRIBILD® (恩曲他濱(emtricitabine) 200 mg、可比西他150 mg、富馬酸替諾福韋雙索(tenofovir disoproxil fumarate) 300 mg、埃替拉韋(elvitegravir) 150 mg)、GENVOYA® (恩曲他濱200 mg、可比西他150 mg、替諾福韋艾拉酚胺(tenofovir alafenamide) 10 mg、埃替拉韋150 mg)及PREZCOBIX® (地瑞那韋800 mg及可比西他150 mg)之部分。

【0155】 本文所揭示之口服劑型包含可比西他。可比西他可呈溶劑化或非溶劑化形式存在於口服劑型，且提及之「可比西他」包括兩種此等形式。

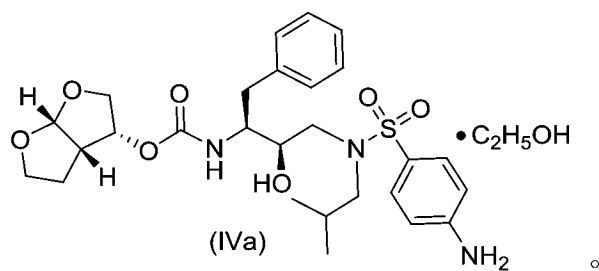
### 地瑞那韋

【0156】 地瑞那韋為具有下式(式IV)之HIV-1蛋白酶抑制劑(參見，例如，美國專利第6,248,775號)：



【0157】 地瑞那韋稱為[(1S,2R)-3-[[[(4-氨基苯基)磺醯基](2-甲基丙基)胺基]-2-羥基-1-(苯基甲基)丙基]-胺基甲酸(3R,3aS,6aR)-六氫氟[2,3-b]呋喃-3-基酯單乙醇化物。目前其被授權為產品諸如PREZCOBIX® (地瑞那韋800 mg及可比西他150 mg)及PREZISTA® (地瑞那韋75 mg、150 mg、600 mg及800 mg)之部分。

【0158】 在一些實施例中，式IV化合物為溶劑合物。在一些實施例中，式IV化合物之溶劑合物為式IVa化合物，其具有下式：

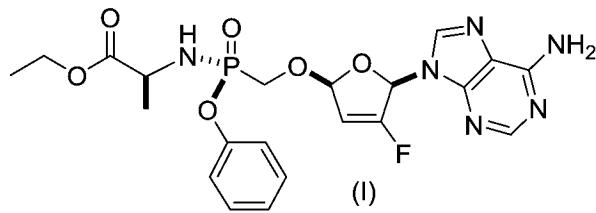


【0159】 本文所揭示之固體口服劑型包含地瑞那韋(視需要呈其醫藥上可接受之鹽、共晶體或溶劑合物形式)。地瑞那韋可呈溶劑化或非溶劑化形式存在於口服劑型中，且提及之「地瑞那韋」包括兩種此等形式。

**固體口服劑型**

【0160】 在一些實施例中，本文揭示一種口服劑型，其包含：

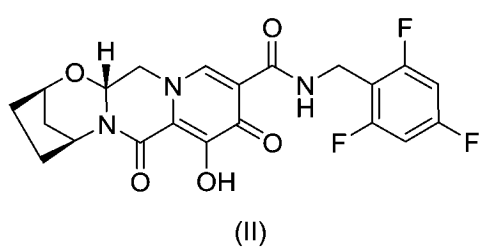
(a) 式I化合物：



或其醫藥上可接受之鹽、共晶體或溶劑合物(例如，式Ia之香草酸

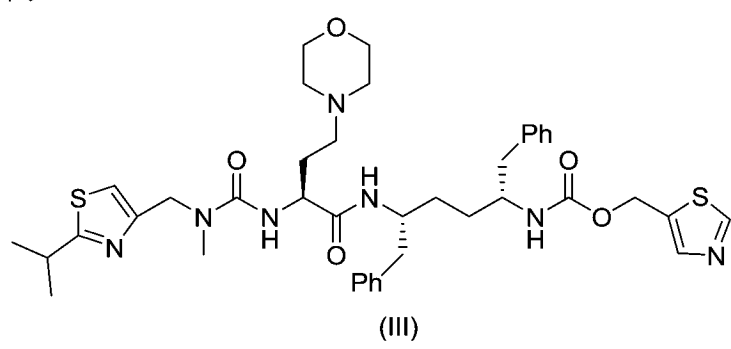
鹽、式Ib之磷酸鹽、式Ic之羥萘甲酸鹽及/或式I之磷酸鹽乙腈溶劑合物)；

(b) 式II化合物：



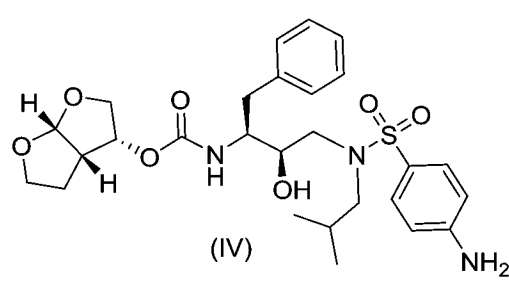
或其醫藥上可接受之鹽、共晶體或溶劑合物；

(c) 式III化合物：



或其醫藥上可接受之鹽、共晶體或溶劑合物；及

(d) 式IV化合物：



或其醫藥上可接受之鹽、共晶體或溶劑合物。

【0161】 在一些實施例中，固體口服劑型包含式I之非晶型。在一些實施例中，固體口服劑型包含式I之結晶型。在一些實施例中，式I之結晶型為式I型I。在一些實施例中，式I之結晶型為式I型II。在一些實施例中，式I之結晶型為式I香草酸鹽型I。在一些實施例中，式I之結晶型為式I香草酸鹽型II。在一些實施例中，式I之結晶型為式I磷酸鹽型I。在一些實施例中，式I之結晶型為式I羥萘甲酸鹽型I。在一些實施例中，式I之結晶

型為式I磷酸鹽乙腈溶劑合物型I。

【0162】 在一些實施例中，固體口服劑型進一步包含複數個二氧化矽顆粒。在一些實施例中，式III之化合物吸附於二氧化矽顆粒上。

【0163】 本文所揭示之固體口服劑型意欲用於人類個體中之醫藥用途。因此，其等除了係治療上有效之外必須具有針對人類經口投與之適宜尺寸及重量(例如，其等應具有小於約1.8 g、小於約1.5 g或小於約1.0 g之總重量)。

【0164】 在一些實施例中，本文所揭示一種錠劑，其包含：(a)式I化合物或其醫藥上可接受之鹽、共晶體或溶劑合物、(b)式II化合物或其醫藥上可接受之鹽、共晶體或溶劑合物、(c)可比西他或其醫藥上可接受之鹽、共晶體或溶劑合物、及(d)地瑞那韋或其醫藥上可接受之鹽、共晶體或溶劑合物。在一些實施例中，提供一種單層錠劑，其包含(a)式I化合物或其醫藥上可接受之鹽、共晶體或溶劑合物、(b)式II化合物其醫藥上可接受之鹽、共晶體或溶劑合物、(c)可比西他或其醫藥上可接受之鹽、共晶體或溶劑合物、及(d)地瑞那韋或其醫藥上可接受之鹽、共晶體或溶劑合物。另外，提供一種多層錠劑，其包含(a)式I化合物或其醫藥上可接受之鹽、共晶體或溶劑合物、(b)式II化合物或其醫藥上可接受之鹽、共晶體或溶劑合物、(c)可比西他或其醫藥上可接受之鹽、共晶體或溶劑合物、及(d)地瑞那韋或其醫藥上可接受之鹽、共晶體或溶劑合物。

【0165】 在一個實施例中，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)另外治療劑之組合。

【0166】 在某些實施例中，提供一種用於治療或預防罹患感染或具

有罹患感染風險之人類之HIV感染之方法，其包括對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)另外治療劑之組合。在一個實施例中，提供一種用於治療罹患感染或具有罹患感染風險之人類之HIV感染之方法，其包括對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)另外治療劑之組合。

**【0167】** 在一個實施例中，提供醫藥組合物，其包含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)另外治療劑、及醫藥上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑之組合。

**【0168】** 在某些實施例中，本發明提供一種用於治療HIV感染之方法，其包括對有需要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適於治療HIV感染之一或多種另外治療劑之組合。

**【0169】** 在某些實施例中，本文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽係與一種、兩種、三種、四種或更多種另外治療劑組合。在某些實施例中，本文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽係與兩種另外治療劑組合。在其他實施例中，本文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽係與三種另外治療劑組合。在其他實施例中，本文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽係與四種另外治療劑組合。該一種、兩種、三種、四種或更多種另外治療劑可為選自相同類別之治療劑之不同治療劑，及/或其等可選自不同類別之治療劑。

*HIV組合療法之投與*

【0170】 在某些實施例中，本文所揭示之化合物係與一或多種另外治療劑一起投與。本文所揭示之化合物與一或多種另外治療劑共同投與一般係指同時或依序投與本文所揭示之化合物及一或多種另外治療劑，使得治療有效量之本文所揭示之化合物及一或多種另外治療劑同時存在於患者身體中。當依序投與時，該組合可以兩次或更多次投藥進行投與。

【0171】 共同投與包括在投與單位劑量之一或多種另外治療劑之前或之後投與單位劑量之本文所揭示之化合物。例如，本文所揭示之化合物可在投與一或多種另外治療劑幾秒、幾分鐘或幾小時內投與。在一些實施例中，先投與單位劑量之本文所揭示之化合物，接著在幾秒或幾分鐘內投與單位劑量之一或多種另外治療劑。或者，先投與單位劑量之一或多種另外治療劑，接著在幾秒或幾分鐘內投與單位劑量之本文所揭示之化合物。在其他實施例中，先投與單位劑量之本文所揭示之化合物，接著在幾小時(例如1-12小時)後投與單位劑量之一或多種另外治療劑。又在其他實施例中，先投與單位劑量之一或多種另外治療劑，接著在幾小時(例如1-12小時)後投與單位劑量之本文所揭示之化合物。

【0172】 在某些實施例中，本文所揭示之化合物係與一或多種另外治療劑組合成用於同時投與患者之單一劑型(例如呈用於經口投與之固體劑型)。

【0173】 在某些實施例中，式(I)化合物調配成錠劑，其可視需要包含可用於治療HIV之一或多種其他化合物。在某些實施例中，該錠劑可包含用於治療HIV之另一活性成分，諸如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(或變構)整合酶抑制劑、藥物動力學增強劑及其組合。

【0174】 在某些實施例中，此等錠劑適於每天一次投藥。

#### *HIV組合療法*

【0175】 在一些實施例中，本發明提供一種用於預防或治療HIV感染之方法，其包括對有需要個體投與治療有效量之本文所揭示之化合物(例如，式I型I及/或式I型II)或其醫藥上可接受之鹽與治療有效量之一或多種另外治療劑之組合。

【0176】 在如上實施例中，另外治療劑可為抗-HIV藥。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(或變構)整合酶抑制劑、HIV進入抑制劑、HIV成熟抑制劑、潛伏期逆轉劑、靶向HIV衣殼之化合物、基於免疫之療法、磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)抑制劑、HIV抗體、雙特異性抗體及「抗體樣」治療性蛋白、HIV p17基質蛋白抑制劑、IL-13拮抗劑、肽基-脯胺酰基順式-反式異構酶A調節劑、蛋白雙硫鍵異構酶抑制劑、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、混合系列激酶-3(MLK-3)抑制劑、HIV-1接合抑制劑、Rev蛋白抑制劑、整合素拮抗劑、核蛋白抑制劑、接合因子調節劑、含COMM域蛋白質1調節劑、HIV核糖核酸酶H抑制劑、防禦素調節劑、CDK-9抑制劑、擷取樹突ICAM-3之非整合素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解螺旋酶DDX3X抑制劑、逆轉錄酶啟動複合物抑制劑、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。

【0177】 在一些實施例中，該另外治療劑係選自免疫調節劑、免疫治療劑、抗體-藥物共軛物、基因修飾劑、基因編輯器(諸如CRISPR/Cas9、鋅指核酸酶、歸巢核酸酶、合成核酸酶、TALEN)及細胞療法，諸如嵌合抗原受體T-細胞、CAR-T (例如YESCARTA® (西羅阿西卡吉(axicabtagene ciloleucel))及經改造T細胞受體 (TCR-T)。

【0178】 在一些實施例中，該另外治療劑係選自由用於HIV之合併用藥、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(或變構)整合酶抑制劑、HIV進入(融合)抑制劑、HIV成熟抑制劑、潛伏期逆轉劑、衣殼抑制劑、基於免疫之療法、PI3K抑制劑、HIV抑制劑、及雙特異性抗體、及「抗體樣」治療性蛋白及其組合組成之群。

【0179】 在一個特定實施例中，該另外治療劑係選自由HIV蛋白酶抑制劑、HIV逆轉錄抑制劑、HIV整合素抑制劑及其組合組成之群。

### *HIV組合藥物*

【0180】 組合藥物之實例包括ATRIPLA® (依法韋侖(efavirenz)、富馬酸替諾福韋雙索及恩曲他濱)；COMPLERA® (EVIPLERA®；利匹韋林(rilpivirine)、富馬酸替諾福韋雙索及恩曲他濱)；STRIBILD® (埃替拉韋、可比西他、富馬酸替諾福韋雙索及恩曲他濱)；TRUVADA® (富馬酸替諾福韋雙索及恩曲他濱；TDF+FTC)；DESCOVY® (替諾福韋艾拉酚胺及恩曲他濱)；ODEFSEY® (替諾福韋艾拉酚胺、恩曲他濱及利匹韋

林)；GENVOYA® (替諾福韋艾拉酚胺、恩曲他濱、可比西他及埃替拉韋)；地瑞那韋、半富馬酸替諾福韋艾拉酚胺、恩曲他濱及可比西他；依法韋侖、拉米夫定(lamivudine)及富馬酸替諾福韋雙索；拉米夫定及富馬酸替諾福韋雙索；替諾福韋及拉米夫定；替諾福韋艾拉酚胺及恩曲他濱；半富馬酸替諾福韋艾拉酚胺及恩曲他濱；半富馬酸替諾福韋艾拉酚胺、恩曲他濱及利匹韋林；半富馬酸替諾福韋艾拉酚胺、恩曲他濱、可比西他及埃替拉韋；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)；TRIUMEQ® (度魯特韋(dolutegravir)、阿巴卡韋及拉米夫定)；TRIZIVIR® (硫酸阿巴卡韋、齊多夫定及拉米夫定；ABC+AZT+3TC)；阿扎那韋(atazanavir)及可比西他；硫酸阿扎那韋及可比西他；硫酸阿扎那韋及利托那韋；地瑞那韋及可比西他；度魯特韋及利匹韋林；度魯特韋及鹽酸利匹韋林；度魯特韋、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；哆啦菲林(doravirine)、拉米夫定及富馬酸替諾福韋雙索；哆啦菲林、拉米夫定及替諾福韋雙索；度魯特韋+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+富馬酸替諾福韋雙索、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雙索+恩曲他濱+鹽酸利匹韋林、洛匹那韋、利托那韋、齊多夫定及拉米夫定；Vacc-4x及羅咪酯肽(romidepsin)；及APH-0812。

### 其他HIV藥

【0181】用於治療HIV之其他藥物之實例包括乙醯嗎喃(acemannan)、阿拉泊韋(alisporivir)、BanLec、去鐵酮(deferiprone)、Gamimune、甲硫啡肽(metenkefalin)、納曲酮(naltrexone)、Prolastin、REP 9、RPI-MN、VSSP、H1viral、SB-728-T、1,5-二咖啡醯基奎寧酸、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、Immuglo及VIR-576。

#### *HIV蛋白酶抑制劑*

【0182】HIV蛋白酶抑制劑之實例包括安普那韋(amprenavir)、阿扎那韋(atazanavir)、貝卡那韋(brecanavir)、地瑞那韋、福沙那韋(fosamprenavir)、福沙那韋鈣、因地那韋(indinavir)、硫酸因地那韋、洛匹那韋、奈非那韋(nelfinavir)、甲磺酸奈非那韋、利托那韋、沙喹那韋(saquinavir)、甲磺酸沙喹那韋、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*

【0183】逆轉錄酶之HIV非核苷或非核苷酸抑制劑之實例包括達匹韋林(dapivirine)、地拉韋啉(delavirdine)、甲磺酸地拉韋啉、哆啦菲林、依法韋侖、依曲韋林(etravirine)、蘑菇多糖(lentinan)、奈韋拉平、利匹韋林、ACC-007、AIC-292、KM-023及VM-1500。

【0184】逆轉錄酶之HIV核苷或核苷酸抑制劑之實例包括阿丹弗

(adefovir)、阿丹弗迪皮夕(adefovir dipivoxil)、阿茲夫定(azvudine)、恩曲他濱、替諾福韋、替諾福韋艾拉酚胺、富馬酸替諾福韋艾拉酚胺、半富馬酸替諾福韋艾拉酚胺、替諾福韋雙索、富馬酸替諾福韋雙索、半富馬酸替諾福韋雙索、VIDEX®及VIDEX EC® (地達諾新(didanosine)、ddl)、阿巴卡韋、硫酸阿巴卡韋、阿洛夫定(alovudine)、阿立他濱(apricitabine)、傘薩夫定(censavudine)、地達諾新、艾夫他濱(elvucitabine)、菲斯那韋(festinavir)、磷夫定酯(fosaltudine tidoxil)、CMX-157、達匹韋林、哆啦菲林、依曲韋林、OCR-5753、乳清酸替諾福韋雙索、福齊夫定替酯(fozivudine tidoxil)、拉米夫定、磷法德(phosphazid)、司他夫定(stavudine)、紮西他賓(zalcitabine)、齊多夫定(zidovudine)、GS-9131、GS-9148及KP-1461。

#### *HIV整合酶抑制劑*

【0185】 HIV整合素抑制劑之實例包括埃替拉韋、薑黃素(curcumin)、薑黃素之衍生物、菊苣酸(chicoric acid)、菊苣酸之衍生物、3,5-二咖啡醯基奎寧酸、3,5-二咖啡醯基奎寧酸之衍生物、金精三羧酸(aurintricarboxylic acid)、金精三羧酸之衍生物、咖啡酸苯乙基酯、咖啡酸苯乙基酯之衍生物、酪胺酸磷酸化抑制劑(tryphostin)、酪胺酸磷酸化抑制劑之衍生物、槲皮素(quercetin)、槲皮素之衍生物、雷特格韋、度魯特韋、JTK-351、比特加伐、AVX-15567、卡博特韋(cabotegravir)(可長效注射)、二酮基喹啉-4-1衍生物、整合酶-LEDGF抑制劑、雷金素(ledgins)、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及卡博特韋。

【0186】 HIV非催化位點(或變構)整合素抑制劑(NCINI)之實例包括CX-05045、CX-05168及CX-14442。

*HIV進入抑制劑*

【0187】 HIV進入(融合)抑制劑之實例包括恩尼法克(cenicriviroc)、CCR5抑制劑、gp41抑制劑、CD4連接抑制劑、gp120抑制劑及CXCR4抑制劑。

【0188】 CCR5抑制劑之實例包括阿普維若(aplaviroc)、維克維若(vicriviroc)、馬拉維若(maraviroc)、恩尼法克、PRO-140、阿普他韋(adaptavir)(RAP-101)、尼非維若(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)。

【0189】 gp41抑制劑之實例包括艾博衛素(albuvirtide)、恩夫韋肽(enfuvirtide)、BMS-986197、恩夫韋肽活性增強劑(biobetter)、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-12三聚物及西夫韋肽(sifuvirtide)。

【0190】 CD4連接抑制劑之實例包括依巴里單抗(ibalizumab)及CADA類似物。

【0191】 gp120抑制劑之實例包括Radha-108(receptol)、3B3-PE38、BanLec、基於膨潤土之奈米藥物(nanomedicine)、緩血酸胺佛特薩韋(fostemsavir tromethamine)、IQP-0831及BMS-663068。

【0192】 CXCR4抑制劑之實例包括普樂沙福(plerixafor)、ALT-1188、N15肽及vMIP(Haimipu)。

*HIV成熟抑制劑*

【0193】 HIV成熟抑制劑之實例包括BMS-955176 及GSK-2838232。

### 潛伏期逆轉劑

【0194】 潛伏期逆轉劑之實例包括組蛋白脫乙酰酶(HDAC)抑制劑、蛋白酶體抑制劑(諸如維卡德(velcade))、蛋白激酶C(PKC)活化劑、Smyd2抑制劑、BET- 溴域4 (BRD4)抑制劑、離子黴素(ionomycin)、PMA、SAHA (辛二醯苯胺羥肟酸(suberanolhydroxamic acid)、或辛二醯基、苯胺及異羥肟酸)、AM-0015、ALT-803、NIZ-985、NKTR-255、IL-15調節抗體、JQ1、雙硫侖(disulfiram)、兩性黴素B及泛素抑制劑(諸如拉格唑拉(largazole)類似物及GSK-343)。

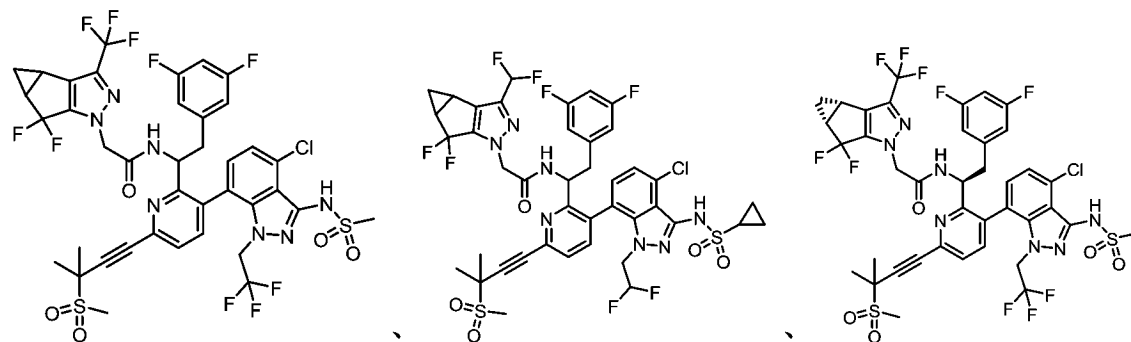
【0195】 HDAC抑制劑之實例包括羅咪酯肽、伏立諾他(vorinostat)及帕比司他(panobinostat)。

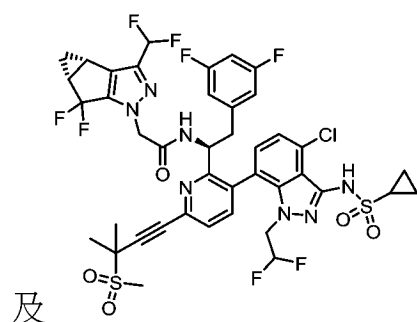
【0196】 PKC活化劑之實例包括吲哚內醯胺(indolactam)、蔓生素(prostratin)、巨大戟二萜醇B(ingenol B)及DAG-內酯。

### 衣殼抑制劑

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

在一些實施例中，衣殼抑制劑係選自由如下組成之群：





、或其醫藥上可接受之鹽。

### 基於免疫之療法

【0197】 基於免疫之療法之實例鐸樣受體調節劑，諸如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調節劑；DermaVir；介白素-7；必賴克癭(plaquenil)(羥基氯奎寧)；普留淨(proleukin)(阿地白介素(aldesleukin)、IL-2)；干擾素 $\alpha$ ；干擾素 $\alpha$ -2b；干擾素 $\alpha$ -n3；聚乙二醇化干擾素 $\alpha$ ；干擾素 $\gamma$ ；羥基脲；黴酚酸(MPA)及其酯衍生物黴酚酸嗎啉乙酯(MMF)；利巴韋林(ribavirin)；利他莫德(rintatolimod)、聚合物聚乙炔亞胺(PEI)；吉綸(gepon)；利他莫德；IL-12；WF-10；VGV-1；MOR-22；BMS-936559；CYT-107、介白素-15/Fc融合蛋白、諾夫龍(normferon)、PEG干擾素 $\alpha$ -2a、PEG干擾素 $\alpha$ -2b、重組介白素-15、RPI-MN、GS-9620、STING調節劑、RIG-I調節劑、NOD2調節劑及IR-103。

### 磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)抑制劑

【0198】 PI3K抑制劑之實例包括艾代拉利昔(idelalisib)、阿培利昔(alpelisib)、布帕利昔(buparlisib)、CAI乳清酸鹽、庫潘尼西(copanlisib)、度維利昔(duvelisib)、吉達利昔(gedatolisib)、來那替尼(neratinib)、番內利昔(panulisib)、哌立福新(perifosine)、皮克利昔(pictilisib)、皮拉利昔(pilaralisib)、甲磺酸普喹替尼(puquitinib)

mesylate)、林菲培(rigosertib)、林菲培鈉、索諾利昔(sonolisib)、塔西利昔(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。

#### *$\alpha$ -4/ $\beta$ -7拮抗劑*

【0199】整合素 $\alpha$ -4/ $\beta$ -7拮抗劑之實例包括PTG-100、TRK-170、布魯單抗(abrilumab)、去利單抗(etrolizumab)、甲基卡特斯他(carotegrast methyl)及維多珠單抗(vedolizumab)。

#### *HIV抗體、雙特異性抗體及「抗體樣」治療性蛋白*

【0200】HIV抗體、雙特異性抗體及「抗體樣」治療性蛋白之實例包括DARTs®、DUOBODIES®、BITES®、XmAbs®、TandAbs®、Fab衍生物、bnAB(廣泛中和HIV-1抗體)、BMS-936559、TMB-360、及彼等靶向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單域抗體、抗-Rev抗體、由駱駝科衍生之抗-CD18抗體、由駱駝科衍生之抗-ICAM-1抗體、DCVax-001、gp140靶向抗體、gp41基HIV治療性抗體、人類重組mAb (PGT-121)、依巴里單抗(ibalizumab)、Immuglo、MB-66。

【0201】彼等以此種方式靶向HIV者之實例包括巴維昔單抗(bavituximab)、UB-421、C2F5、2G12、C4E10、C2F5+C2G12+C4E10、

8ANC195、3BNC117、10-1074、PGT145、PGT121、PGT-151、PGT-133、MDX010（易普利單抗(ipilimumab)）、DH511、N6、VRC01、PGDM1400、A32、7B2、10E8、VRC-07-523、VRC-HIVMAB080-00-AB、MGD-014及VRC07。

### *藥物動力學增強劑*

【0202】藥物動力學增強劑之實例包括可比西他及利托那韋。

### *另外治療劑*

【0203】另外治療劑之實例包括揭示於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)中之化合物。

### *HIV疫苗*

【0204】HIV疫苗之實例包括肽疫苗、重組次單元蛋白疫苗、活載體疫苗、DNA疫苗、由CD4衍生之肽疫苗、疫苗組合、rgp120 (AIDSVAX)、ALVAC HIV (vCP1521)/AIDSVAX B/E (gp120)(RV144)、

單體gp120 HIV-1亞型C疫苗、瑞目樂(Remune)、ITV-1、Contre Vir、Ad5-ENVA-48、DCVax-001 (CDX-2401)、Vacc-4x、Vacc-C5、VAC-3S、多支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、聚-ICLC輔助疫苗、TatImmune、GTU-多HIV (FIT-06)、gp140[ $\delta$ ]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支C+Ad4-mGag)、EN41-UGR7C、EN41-FPA2、PreVaxTat、AE-H、MYM-V101、CombiHIVvac、ADVAX、MYM-V201、MVA-CMDR、DNA-Ad5 gag/pol/nef/rev (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，諸如假病毒顆粒疫苗、CombiVICHvac、LFn-p24 B/C融合疫苗、GTU基DNA疫苗、HIV gag/pol/nef/env DNA疫苗、抗-TAT HIV疫苗、共軛多肽疫苗、樹突細胞疫苗、gag基DNA疫苗、GI-2010、gp41 HIV-1疫苗、HIV疫苗(PIKA佐劑)、I i-key/MHC II類抗原決定基混合肽疫苗、ITV-2、ITV-3、ITV-4、LIPO-5、多支Env疫苗、MVA疫苗、Pennvax-GP、pp71缺乏HCMV載體HIV gag疫苗、重組肽疫苗(HIV感染)、NCI、rgp160 HIV疫苗、RNA活性HIV疫苗、SCB-703、Tat Oyi疫苗、TBC-M4、治療性HIV疫苗、UBI HIV gp120、Vacc-4x + 羅咪酯肽、變體gp120多肽疫苗、rAd5 gag-pol env A/B/C疫苗、DNA.HTI及

MVA.HTI。

# *HIV組合療法*

【0205】 在一個特定實施例中，本文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽係與選自如下之一種、兩種、三種、四種或更多種另外治療劑組合：ATRIPLA® (依法韋侖、富馬酸替諾福韋雙索及恩曲他濱)；COMPLERA® (EVIPLERA®；利匹韋林、富馬酸替諾福韋雙索及恩曲他濱)；STRIBILD® (埃替拉韋、可比西他、富馬酸替諾福韋雙索及恩曲他濱)；TRUVADA® (富馬酸替諾福韋雙索及恩曲他濱；TDF + FTC)；DESCOVY® (替諾福韋艾拉酚胺及恩曲他濱)；ODEFSEY® (替諾福韋艾拉酚胺、恩曲他濱及利匹韋林)；GENVOYA® (替諾福韋艾拉酚胺、恩曲他濱、可比西他及埃替拉韋)；阿丹弗；阿丹弗迪皮夕；可比西他；恩曲他濱；替諾福韋；替諾福韋雙索；富馬酸替諾福韋雙索；替諾福韋艾拉酚胺；半富馬酸替諾福韋艾拉酚胺；TRIUMEQ® (度魯特韋、阿巴卡韋及拉米夫定)；度魯特韋、硫酸阿巴卡韋及拉米夫定；雷特格韋；雷特格韋及拉米夫定；馬拉維若；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；鹽酸利匹韋林；硫酸阿扎那韋及可比西他；阿扎那韋及可比西他；地瑞那韋及可比西他；阿扎那韋；硫酸阿扎那韋；度魯特韋；埃替拉韋；利托那韋；硫酸阿扎那韋及利托那韋；地瑞那韋；拉米夫定；蛋白酶抑制素；福沙那韋；依法韋侖福沙那韋鈣；依曲韋林；奈非那韋；甲磺酸奈非那韋；干擾素；地達諾新；司他夫定；因地那韋；硫酸因地那韋；替

諾福韋及拉米夫定；齊多夫定；奈韋拉平；沙喹那韋；甲磺酸沙喹那韋；阿地白介素；紮西他賓；替拉那韋；安普那韋；地拉韋啉；甲磺酸地拉韋啉；Radha-108(receptol)；拉米夫定及富馬酸替諾福韋雙索；依法韋侖、拉米夫定及富馬酸替諾福韋雙索；磷法德；拉米夫定、奈韋拉平及齊多夫定；阿巴卡韋；及硫酸阿巴卡韋。

【0206】 熟習此項技術者應明瞭如上所列的另外治療劑可包含在不止一個如上所列類別中。特定類別無意限制其等類別中所列的其等化合物之功能性。

【0207】 在一個特定實施例中，本文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽係與逆轉錄酶之HIV核苷或核苷酸抑制劑及逆轉錄酶之HIV非核苷抑制劑組合。在另一個特定實施例中，本文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽係與逆轉錄酶之HIV核苷或核苷酸抑制劑及HIV蛋白酶抑制化合物組合。在另一個實施例中，本文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽係與逆轉錄酶之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組合。在某些實施例中，本文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽係與逆轉錄酶之至少一種HIV核苷抑制劑、整合酶抑制劑及藥物動力學增強劑組合。在另一個實施例中，本文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽係與逆轉錄酶之兩種HIV核苷或核苷酸抑制劑組合。

【0208】 在一個特定實施例中，本文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽係與硫酸阿巴卡韋、替諾福韋、替諾福韋雙索、富馬酸替諾福韋雙索、半富馬酸替諾福韋雙索、替諾福韋艾拉酚胺或半富馬酸替諾福韋艾拉酚胺組合。

【0209】 在一個特定實施例中，本文所揭示之化合物或其醫藥上可

接受之鹽係與替諾福韋、替諾福韋雙索、富馬酸替諾福韋雙索、替諾福韋艾拉酚胺或半富馬酸替諾福韋艾拉酚胺組合。

【0210】 在一個特定實施例中，本文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽係與選自由硫酸阿巴卡韋、替諾福韋、替諾福韋雙索、富馬酸替諾福韋雙索、替諾福韋艾拉酚胺及半富馬酸替諾福韋艾拉酚胺組成之群之第一另外治療劑及選自由恩曲他濱及拉米夫定組成之群之第二另外治療劑組合。

【0211】 在一個特定實施例中，本文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽係與選自由替諾福韋、替諾福韋雙索、富馬酸替諾福韋雙索、替諾福韋艾拉酚胺及半富馬酸替諾福韋艾拉酚胺組成之群之第一另外治療劑及第二另外治療劑組合，其中該第二另外治療劑為恩曲他濱。

【0212】 本文所揭示之化合物(例如，式(I)之任何化合物)可以任何給藥量之式(I)化合物(例如，1 mg至500 mg化合物)與一或多種另外治療劑組合。

【0213】 在某些實施例中，本文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽係與5-30 mg富馬酸替諾福韋艾拉酚胺、半富馬酸替諾福韋艾拉酚胺或替諾福韋艾拉酚胺及200 mg恩曲他濱組合。在某些實施例中，本文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽係與5-10、5-15、5-20、5-25、25-30、20-30、15-30或10-30 mg富馬酸替諾福韋艾拉酚胺、半富馬酸替諾福韋艾拉酚胺或替諾福韋艾拉酚胺及200 mg恩曲他濱組合。在某些實施例中，本文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽係與10 mg富馬酸替諾福韋艾拉酚胺、半富馬酸替諾福韋艾拉酚胺或替諾福韋艾拉酚胺及200 mg恩曲他濱組合。在某些實施例中，本文所揭示之化合物或其醫藥上可

接受之鹽係與25 mg富馬酸替諾福韋艾拉酚胺、半富馬酸替諾福韋艾拉酚胺或替諾福韋艾拉酚胺及200 mg恩曲他濱組合。本文所揭示之化合物(例如式(I)化合物)可以任何劑量之化合物(例如1 mg至500 mg化合物)與本文所提供之藥劑組合，如同各劑量組合特定且個別列出。

【0214】 在某些實施例中，本文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽係與200-400 mg富馬酸替諾福韋雙索、半富馬酸替諾福韋雙索或替諾福韋雙索及200 mg恩曲他濱組合。在某些實施例中，本文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽係與200-250、200-300、200-350、250-350、250-400、350-400、300-400或250-400 mg富馬酸替諾福韋雙索、半富馬酸替諾福韋雙索或替諾福韋雙索及200 mg恩曲他濱組合。在某些實施例中，本文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽係與300 mg富馬酸替諾福韋雙索、半富馬酸替諾福韋雙索或替諾福韋雙索及200 mg恩曲他濱組合。本文所揭示之化合物(例如式(I)之化合物)可以任何劑量之化合物(例如1 mg至500 mg化合物)與本文所提供之藥劑組合，如同各劑量組合特定且個別列出。

【0215】 在一個特定實施例中，本文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽係與HIV整合酶抑制劑組合。在另一個特定實施例中，本文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽係與HIV蛋白酶抑制劑組合。在另一個實施例中，本文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽係與HIV蛋白酶抑制劑及藥物動力學增強劑組合。在某些實施例中，本文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽係與HIV整合酶抑制劑及HIV蛋白酶抑制劑組合。

### ***XRPD 資料***

【0216】 在某些實施例中，該等結晶型係藉由以X射線粉末繞射圖

案(XRPD)確定的晶格間平面時間間隔表徵。XRPD之繞射圖通常由繪製峰強度對峰位置(即，以度數計之繞射角 $2\theta$  ( $2-\theta$ ))之圖表示。既定XRPD的特徵峰可根據峰位置及其相對強度選擇以簡便地將該結晶型結構與其他結構區分開來。

**【0217】** XRPD圖案係在PANalytical XPERT-PRO繞射儀上於環境條件下依如下實驗設置收集：45 KV；40 mA， $K\alpha_1=1.5406 \text{ \AA}$ ；掃描範圍 $2$ 至 $40^\circ$ ；步長 $0.0084$ 或 $0.0167^\circ$ ；測量時間：5分鐘。XRPD圖案係在環境溫度下收集。

**【0218】** 熟習此項技術者當知曉相同化合物之既定結晶型之XRPD峰位置及/或強度之測量將在誤差範圍內變化。 $2\theta^\circ$ 值允許適當的誤差範圍。通常，誤差範圍以「 $\pm$ 」表示。例如，約「 $8.7\pm0.3$ 」的 $2\theta^\circ$ 表示約 $8.7+0.3$  (即約 $9.0$ )至約 $8.7-0.3$  (即約 $8.4$ )之範圍。根據樣品製備技術，應用於儀器之校準技術、人類操作差異等，熟習此項技術者當知曉XRPD之適當的誤差範圍可為 $\pm0.5$ ； $\pm0.4$ ； $\pm0.3$ ； $\pm0.2$ ； $\pm0.1$ ； $\pm0.05$ ；或更小。在某些實施例中，XRPD誤差範圍為 $\pm0.05$ 。在某些實施例中，XRPD誤差範圍為 $\pm0.1$ 。在某些實施例中，XRPD誤差範圍為 $\pm0.2$ 。在某些實施例中，XRPD誤差範圍為 $\pm0.5$ 。

**【0219】** 用於XRPD分析之方法及設備之其他詳細內容描述於實例部分中。

**【0220】** 結晶型式I型I之XRPD峰顯示於下表1A中。

表1A：結晶型式I型I之XRPD峰

| 式I型I         |             |
|--------------|-------------|
| 峰位置<br>[°2θ] | 相對強度<br>[%] |
| 7.7          | 20          |
| 11.2         | 37          |
| 11.5         | 18          |
| 12.0         | 5           |
| 12.9         | 19          |
| 15.2         | 20          |
| 16.5         | 15          |
| 18.5         | 60          |
| 18.7         | 21          |
| 20.3         | 100         |
| 21.4         | 79          |
| 21.8         | 32          |
| 22.3         | 26          |
| 22.6         | 10          |
| 22.8         | 29          |
| 23.8         | 13          |
| 24.6         | 34          |
| 24.9         | 8           |
| 25.2         | 14          |
| 25.7         | 17          |
| 26.1         | 20          |
| 26.8         | 22          |
| 27.6         | 12          |
| 28.0         | 9           |
| 28.8         | 6           |
| 29.3         | 11          |
| 31.2         | 6           |
| 32.5         | 5           |
| 33.0         | 6           |
| 33.3         | 7           |
| 34.2         | 6           |
| 35.8         | 6           |

【0221】 結晶型式I型II之XRPD峰顯示於下表1B中。

表1B：結晶型式I型II之XRPD峰

| 式I型II        |             |
|--------------|-------------|
| 峰位置<br>[°2θ] | 相對強度<br>[%] |
| 5.6          | 17          |
| 10.2         | 8           |
| 11.2         | 25          |
| 11.5         | 6           |
| 12.2         | 15          |
| 12.8         | 18          |
| 13.1         | 43          |
| 13.5         | 13          |
| 15.0         | 11          |
| 16.8         | 8           |
| 17.1         | 18          |
| 17.3         | 6           |
| 18.1         | 37          |
| 18.6         | 25          |
| 19.2         | 30          |
| 20.4         | 12          |
| 20.7         | 41          |
| 21.6         | 9           |
| 21.8         | 15          |
| 22.4         | 100         |
| 22.9         | 34          |
| 26.3         | 11          |
| 26.6         | 10          |
| 26.9         | 8           |
| 27.1         | 5           |
| 28.1         | 24          |
| 30.8         | 9           |

【0222】 結晶型式I香草酸鹽型I之XRPD峰顯示於下表1C中。

表1C：結晶型式I香草酸鹽型I之XRPD峰

| 式I香草酸鹽型I       |             |
|----------------|-------------|
| 峰 位 置<br>[°2θ] | 相對強度<br>[%] |
| 3.0            | 26          |
| 5.9            | 32          |
| 8.1            | 10          |
| 9.0            | 29          |

|      |     |
|------|-----|
| 9.4  | 7   |
| 10.7 | 37  |
| 11.2 | 11  |
| 11.8 | 100 |
| 13.4 | 8   |
| 14.7 | 17  |
| 15.2 | 45  |
| 15.8 | 20  |
| 16.3 | 12  |
| 16.9 | 8   |
| 17.4 | 16  |
| 18.5 | 7   |
| 19.2 | 6   |
| 20.0 | 9   |
| 20.4 | 50  |
| 21.1 | 12  |
| 22.3 | 8   |
| 23.9 | 6   |
| 24.5 | 28  |
| 25.0 | 6   |
| 25.8 | 6   |
| 26.8 | 19  |
| 30.6 | 7   |
| 31.9 | 9   |

【0223】 結晶型式I香草酸鹽型II之XRPD峰顯示下表1D中。

表1D：結晶型式I香草酸鹽型II之XRPD峰

| 式I香草酸鹽型II      |             |
|----------------|-------------|
| 峰 位 置<br>[°2θ] | 相對強度<br>[%] |
| 3.0            | 33          |
| 5.9            | 33          |
| 9.2            | 9           |
| 10.9           | 17          |
| 11.8           | 100         |
| 14.7           | 19          |
| 15.5           | 25          |
| 18.6           | 8           |
| 19.3           | 16          |
| 20.1           | 9           |
| 20.8           | 18          |
| 24.2           | 7           |
| 24.4           | 20          |

|      |   |
|------|---|
| 26.7 | 7 |
|------|---|

【0224】 結晶型式I磷酸鹽型I之XRPD峰顯示於下表1E中。

表1E：結晶型式I磷酸鹽型I之XRPD峰

| 式I磷酸鹽型I        |             |
|----------------|-------------|
| 峰 位 置<br>[°2θ] | 相對強度<br>[%] |
| 2.1            | 20          |
| 3.3            | 50          |
| 5.6            | 36          |
| 7.7            | 23          |
| 9.3            | 29          |
| 11.2           | 29          |
| 12.9           | 46          |
| 13.2           | 73          |
| 13.7           | 38          |
| 14.0           | 51          |
| 16.0           | 77          |
| 16.3           | 14          |
| 16.7           | 73          |
| 17.1           | 36          |
| 17.6           | 23          |
| 17.8           | 23          |
| 18.5           | 100         |
| 18.9           | 61          |
| 19.9           | 26          |
| 20.3           | 53          |
| 21.4           | 18          |
| 22.1           | 49          |
| 22.4           | 74          |
| 22.7           | 64          |
| 23.2           | 14          |
| 23.5           | 17          |
| 24.5           | 38          |
| 26.0           | 16          |
| 27.0           | 49          |
| 31.0           | 15          |

【0225】 結晶型式I羥萘甲酸鹽型I之XRPD峰顯示於下表1F中。

表1F：結晶型式I羥萘甲酸鹽型I之XRPD峰

| 式I羥萘甲酸鹽型I      |             |
|----------------|-------------|
| 峰 位 置<br>[°2θ] | 相對強度<br>[%] |
| 6.9            | 27          |
| 9.8            | 5           |
| 10.2           | 11          |
| 11.1           | 5           |
| 12.4           | 17          |
| 13.8           | 7           |
| 15.1           | 40          |
| 15.8           | 8           |
| 16.6           | 7           |
| 17.2           | 21          |
| 18.0           | 21          |
| 18.8           | 8           |
| 19.0           | 14          |
| 20.5           | 8           |
| 22.3           | 7           |
| 23.6           | 22          |
| 24.2           | 6           |
| 24.8           | 100         |
| 26.0           | 5           |
| 30.4           | 7           |

【0226】 結晶型式I磷酸鹽乙腈溶劑合物型I之XRPD峰顯示於下表1G中。

表1G：結晶型式I磷酸鹽乙腈溶劑合物型I之XRPD峰

| 式I磷酸鹽乙腈溶劑合物型I |         |
|---------------|---------|
| 峰位置[°2θ]      | 相對強度[%] |
| 2.4           | 10      |
| 3.0           | 68      |
| 4.9           | 29      |
| 5.8           | 9       |
| 6.7           | 22      |
| 8.7           | 16      |
| 9.0           | 19      |
| 10.5          | 13      |
| 11.3          | 33      |
| 11.6          | 22      |

|      |     |
|------|-----|
| 13.2 | 52  |
| 14.4 | 35  |
| 16.0 | 43  |
| 17.8 | 49  |
| 18.0 | 26  |
| 18.5 | 100 |
| 18.8 | 59  |
| 20.0 | 98  |
| 21.1 | 34  |
| 21.7 | 43  |
| 22.2 | 43  |
| 22.7 | 62  |
| 23.3 | 22  |
| 24.6 | 28  |
| 25.8 | 13  |
| 27.0 | 12  |
| 34.6 | 13  |

結晶型之製法

【0227】 合成((S)-((((2R,5R)-5-(6-胺基-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-2,5-二氫呋喃-2-基)氧基)甲基)(苯氧基)磷醯基)-L-丙胺酸乙酯(例如式I)的一種方法先前已描述於在2005年7月26日申請之美國專利第7,871,991號中。此參考文獻以全文引用的方式併入本文中且具體關於((S)-((((2R,5R)-5-(6-胺基-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-2,5-二氫呋喃-2-基)氧基)甲基)(苯氧基)磷醯基)-L-丙胺酸乙酯之合成。合成((S)-((((2R,5R)-5-(6-胺基-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-2,5-二氫呋喃-2-基)氧基)甲基)(苯氧基)磷醯基)-L-丙胺酸乙酯的另一種方法先前已描述於在2012年5月18日申請之美國專利第8,987,437號中。此參考文獻以全文引用的方式併入本文中。

【0228】 例如，在一個態樣中，提供一種產生包含式I之一或多種結晶型之組合物之方法，其中該方法包括將式I化合物與適宜溶劑或適宜溶劑之混合物組合以產生包含式I化合物之一或多種結晶型之組合物。在另一個態樣中，提供產生包含式I之一或多種結晶型之組合物之另一種方法，其中該方法包括將式I與適宜溶劑或適宜溶劑之混合物組合。

【0229】 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助於式I之一種結晶型(相比另一種結晶型)之形成。適於晶體形成之溶劑可包括(例如)：二異丙醚、水、異丙醇、甲基異丁基酮、乙酸異丙酯、乙酸乙酯、甲基第三丁基醚、甲苯、乙醇、正庚烷、丙酮、甲基乙基酮、2-甲基四氫呋喃、乙腈、異丙基醚及其任何混合物。

【0230】 雜質的存在會影響有助於式I之一種結晶型(相比另一種結晶型)之形成。在一些實施例中，該型係藉由包含具有雜質之式I之製程製備。在另一個實施例中，該型係藉由包含實質上純的型I之製程製備。

【0231】 在另一個態樣中，亦提供根據本文所述之任何方法產生的式I之一或多種結晶型。

【0232】 應明瞭與用於製備實驗室規模產生的式I化合物之方法相比，用於製備本文所述之結晶型之方法可產生數量及品質差異。

### **式I型I**

【0233】 在一些實施例中，提供一種產生包含結晶型式I型I之組合物之方法，其中該方法包括將式I(例如非晶型式I)與溶劑組合以產生包含結晶型式I型I之組合物。在一些實施例中，該溶劑係選自二異丙醚、水、異丙醇、甲基異丁基酮、乙酸異丙酯、乙酸乙酯、甲基第三丁基醚、甲苯、乙醇、正庚烷、丙酮、甲基乙基酮、2-甲基四氫呋喃、乙腈或異丙醚或其任何混合物。在一些實施例中，該溶劑係選自由乙醇/正庚烷、丙酮/正庚烷、甲基第三丁基醚/正庚烷、2-甲基四氫呋喃/正庚烷及乙腈/異丙醚組成之混合溶劑系統。

【0234】 在一些實施例中，提供一種產生包含結晶型式I型I之組合物之方法，其中該方法包括將式I與溶劑組合以產生包含結晶型式I型I之

組合物，其中該溶劑為乙腈及異丙醚。在一些實施例中，乙腈與異丙醚之比率為約1:1。在一些實施例中，該方法包括將乙腈及異丙醚與結晶型式I型I晶種組合。

### **式I型II**

【0235】 在一些實施例中，在其中提供一種產生包含結晶型式I型II之組合物之方法，其中該方法包括將式I(例如，非晶型式I及/或式I型I)與溶劑組合以產生包含結晶型式I型II之組合物。在一些實施例中，該溶劑為乙酸異丙酯。在各種實施例中，將甲苯添加至式I型I及乙酸異丙酯之混合物中。在一些實施例中，該方法包括將結晶型I式I晶種組合至式I含在溶劑(例如乙酸異丙酯)中之溶液以產生結晶型式I型II。在一些實施例中，該方法包括將結晶型式I型II晶種組合至式I含在溶劑中之溶液以產生結晶型式I型II。

### **式I香草酸鹽型I**

【0236】 在一些實施例中，在其中提供一種產生包含結晶型式I香草酸鹽型I之組合物之方法，其中該方法包括將式I與香草酸及溶劑組合以產生包含結晶型式I香草酸鹽型I之組合物。在一些實施例中，該溶劑為乙腈。

### **式I香草酸鹽型II**

【0237】 在一些實施例中，在其中提供一種產生包含結晶型式I香草酸鹽型II之組合物之方法，其中該方法包括將香草酸(例如，含在乙腈/THF溶劑系統中)之溶液及溶液式I(例如，含在乙腈中)組合以產生包含結晶型式I香草酸鹽型II之組合物。在一些實施例中，該混合物可以式I香草酸鹽型I種晶。

**式I磷酸鹽型I**

【0238】 在一些實施例中，提供一種產生包含結晶型式I磷酸鹽型I之方法，其中該方法包括將式I與磷酸及溶劑組合以產生包含結晶型式I磷酸鹽型I之組合物。在一些實施例中，該溶劑為乙腈。

**式I羥萘甲酸鹽型I**

【0239】 在一些實施例中，本文提供一種產生包含結晶型式I羥萘甲酸鹽型I之方法，其中該方法包括將式I與羥萘甲酸(即1-羥基-2-萘甲酸)及溶劑組合以產生包含結晶型式I羥萘甲酸鹽型I之組合物。在一些實施例中，該溶劑為乙腈。

**式I磷酸鹽乙腈溶劑合物型I**

【0240】 在一些實施例中，本文提供一種產生結晶型式I磷酸鹽乙腈溶劑合物型I之方法，其中該方法包括將式I與磷酸及溶劑組合以產生包含結晶型式I磷酸鹽乙腈溶劑合物型I之組合物。在一些實施例中，該溶劑為乙腈。

**在製造藥品中之用途**

【0241】 在一些實施例中，亦提供一種本文所述之結晶型於製造藥品中之用途。本文所述之結晶型(例如，本文所述之式I之化合物)中之一或多者可用於製造製程中以產生藥品。本文所述之結晶型(例如，本文所述之式I之化合物)中之一或多者可作為中間物用於製造製程中以產生藥品。

【0242】 在一些實施例中，將式I之結晶型化合物用於製造活性醫藥成分。在一些實施例中，將式I型I用於製造活性醫藥成分。在一些實施例中，將式I型II用於製造活性醫藥成分。在一些實施例中，將式I香草酸鹽

型I用於製造活性醫藥成分。在一些實施例中，將式I香草酸鹽型II用於製造活性醫藥成分。在一些實施例中，將式I磷酸鹽型I用於製造活性醫藥成分。在一些實施例中，將式I羥萘甲酸鹽型I用於製造活性醫藥成分。在一些實施例中，將式I磷酸鹽乙腈溶劑合物型I用於製造活性醫藥成分。在一些實施例中，將非晶型式I或其醫藥上可接受之鹽、共晶體或溶劑合物用於製造活性醫藥成分。

### **製品及套組**

**【0243】** 可製備包含本文中所述之結晶型(例如，本文所述之式I之化合物)中之一或多者且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，置於適宜容器中，且標記以用於治療指定的病況，諸如HIV。因此，亦涵蓋製品，諸如，包含本文所述之結晶型中之一或多者之劑型及包含使用該(等)化合物之說明書之標籤之容器。

**【0244】** 在一些實施例中，製品為包含本文所述之結晶型中之一或多者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。在本文所述之製品之一些實施例中，該劑型為溶液。

**【0245】** 亦涵蓋套組。例如，套組可包括醫藥組合物之劑型及包含將組合物用於治療醫學病況中之說明書之包裝插頁。在另一個實施例中，套組可包括多個個別劑型，各劑型包含治療有效量之如本文所述之化合物及其對有需要人類投與之說明書。該等個別劑型各可包含治療有效量之如本文所述之化合物與至少一種醫藥上有效之賦形劑之組合。該等個別劑型可呈(例如)溶液、錠劑、丸劑、膠囊、小包、舌下藥劑、凍乾粉末、噴霧乾燥粉末、或液體組合物之形式以用於經口、非經腸或局部投與。套組中之使用說明書可用於治療HIV病毒感染。該等使用說明書可關於本文所述

之任何病毒感染及方法。該等使用說明書可用於預防或治療現行病毒感染。

【0246】 在一些實施例中，套組包括：包含式I化合物(或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物)、式II化合物(或其醫藥上可接受之鹽)、可比西他(或其醫藥上可接受之鹽)及地瑞那韋(或其醫藥上可接受之鹽)之錠劑。在一些實施例中，套組進一步包括乾燥劑(例如矽膠)。

【0247】 在某些實施例中，本文所述之結晶型、鹽及/或溶劑合物型可潛在性地展示改良之性質。例如，在某些實施例中，本文所述之結晶型及/或鹽型可潛在性地展示改良之穩定性。此改良之穩定性可對式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。改良之穩定性亦可潛在性地使式I化合物之組合物或醫藥組合物獲益。在某些實施例中，本文所述之結晶型鹽及/或溶劑合物型亦可潛在性地使得式I化合物之產率提高、或使得式I化合物之品質改良。在某些實施例中，本文所述之結晶型、鹽及/或溶劑合物型亦可展示改良之藥物動力學性質及/或潛在性改良之生物可利用性。

## 方法

### 式I型I

【0248】 在約22℃下藉由磁力攪拌棒攪拌含在約10體積二異丙醚中之非晶型式I (約100 mg)約16小時至18小時。形成結晶型漿液並藉由過濾分離固體且在約50℃及真空下乾燥。如本文所述表徵式I型I。

【0249】 在替代方法中，式I型I可藉由使非晶型式I (約100-200 mg)在具有式I型I晶種之溶劑(約1 mL)中形成漿液獲得。在一些實施例中，該溶劑可為(例如)水、異丙醇、甲基異丁基酮、乙酸異丙酯、乙酸乙酯、甲

基第三丁基醚或甲苯。在各種實施例中，該溶劑可為混合溶劑系統，諸如乙醇/正庚烷、丙酮/正庚烷、甲基乙基酮/正庚烷、2-甲基四氫呋喃/正庚烷、或乙腈/異丙醚。

【0250】 在一些實施例中，用於該程序中之式I型I晶種可由非晶型式I依如上方法(即，攪拌含在二異丙醚中之非晶型式I約16小時至18小時以形成固體，固體藉由過濾分離且在真空下乾燥)製備。

### **式I型II**

【0251】 式I (22.7 g)含在乙酸異丙酯(210 mL)中之溶液以式I型I (約60 mg)接種。在約20°C下攪拌該混合物約12小時以形成漿液。然後將該漿液加熱至約35°C約30分鐘，且接著歷時約30分鐘添加甲苯(150 mL)。在約20°C下攪拌所得混合物約5小時。然後過濾固體並用乙酸異丙酯/甲苯(約1:1，150 mL)洗滌，且在約40°C及真空下乾燥約16小時至18小時以得到式I型II之乾燥濾餅。如本文所述表徵式I型II。

【0252】 式I (約4.0 g)含在乙酸乙酯(210 mL)中之溶液以式I型II (約20 mg)接種晶。在約50°C下攪拌該混合物約4小時以形成漿液。然後歷時約5小時使該漿液冷卻至約20°C且維持在約20°C約10小時。然後歷時約60分鐘添加甲苯(約60 mL)。在約20°C下攪拌所得混合物約28小時。過濾固體並用乙酸乙酯/甲苯(約1:1，30 mL)洗滌，且在約40°C及真空下乾燥約16小時至18小時以得到式I型II之乾燥濾餅。如本文所述表徵式I型II。

【0253】 在一些實施例中，式I型II晶種可以類似於彼等如本文所述者之程序製備。

### **式I香草酸鹽型I**

【0254】 在約50°C下使式I (108 mg)及1.1當量之香草酸(40 mg)之混

合物在乙腈(約2 mL)中形成漿液約5分鐘，且然後在室溫下形成漿液約4天。所得固體藉由過濾分離且在真空及室溫下乾燥以得到式I香草酸鹽型I，如本文所述表徵該式I香草酸鹽型I。

### **式I香草酸鹽型II**

【0255】 將香草酸(1.06 g)含在乙腈/四氫呋喃(10 mL，1:1 v:v)中之溶液加入式I (2.9 g)含在乙腈(40 mL)中之溶液。該混合物以式I香草酸鹽型I (5 mg)接種，攪拌約16小時至18小時，過濾且在真空下濃縮以得到式I香草酸鹽型I及式I香草酸鹽型II之混合物。

【0256】 在約50℃下使式I香草酸鹽型I及式I香草酸鹽型II (0.8 g)之混合物在乙腈(8 mL)中形成漿液約1小時。冷卻至室溫並攪拌16小時至18小時。過濾漿液且在真空及約50℃下乾燥所得固體以得到式I香草酸鹽型II，如本文所述表徵該式I香草酸鹽型II。

【0257】 在一些實施例中，用於該程序中之式I香草酸鹽型I晶種可藉由在約22℃下用磁力攪拌棒於二異丙醚中攪拌非晶型式I約16小時至18小時製備。形成結晶型漿液並藉由過濾分離固體且在約50℃及真空下乾燥。如本文所述表徵式I型I。

### **式I磷酸鹽型I**

【0258】 將磷酸(1.1當量，約30 mg 85%磷酸水溶液)溶解於乙腈(約1 mL)中並添加式I (111 mg)。在約50℃下攪拌該混合物約5分鐘，且然後在室溫下攪拌約4天。所得固體藉由過濾分離且在真空及室溫下乾燥以得到式I磷酸鹽型I，如本文所述表徵該式I磷酸鹽型I。

### **式I羥萘甲酸鹽型I**

【0259】 在約50℃下使式I (117 mg)及1.1當量之羥萘甲酸(亦稱為1-

經基-2-萘甲酸)(48 mg)在乙腈(約2 mL)中形成漿液約5分鐘。然後在室溫下攪拌該混合物約4天。所得固體藉由過濾分離且在真空於室溫下乾燥以得到式I經萘甲酸鹽I，如本文所述表徵該式I經萘甲酸鹽I。

### **式I磷酸鹽乙腈溶劑合物型I**

【0260】 將磷酸(1.1當量，約30 mg 85%磷酸水溶液)溶解於乙腈(約1 mL)中，接著添加式I (111 mg)且在約50°C下攪拌約5分鐘。然後在室溫下攪拌該反應約4天。濕固體提供對應於式I磷酸鹽之可能乙腈溶劑合物之XRPD圖案，該溶劑合物在真空於室溫下乾燥後轉化為式I磷酸鹽型I。式I磷酸鹽乙腈溶劑合物型I之<sup>1</sup>H NMR顯示在環境條件下平衡後乙腈為約0.3當量。如本文所述表徵式I磷酸鹽乙腈溶劑合物型I。

【0261】 本發明之結晶型係藉由各種分析技術，包括X射線粉末繞射(XRPD)、差示掃描量熱法(DSC)、熱重分析(TGA)及動態蒸氣吸附(DVS)利用如下所述之程序表徵。

【0262】 X射線粉末繞射(XRPD)：XRPD圖案係在PANanalytical XPERT-PRO繞射儀上於環境條件於如下實驗設置下收集：45 KV，40 mA，K $\alpha$ 1=1.5406 Å，掃描範圍2至40°，步長0.0084或0.0167°，測定時間：5分鐘。

【0263】 式I型I之XRPD圖案顯示於圖1中。

【0264】 式I型II之XRPD圖案顯示於圖5中。

【0265】 式I香草酸鹽型I之XRPD圖案顯示於圖9中。

【0266】 式I香草酸鹽型II之XRPD圖案顯示於圖13中。

【0267】 式I磷酸鹽型I之XRPD圖案顯示於圖17中。

【0268】 式I經萘甲酸鹽型I之XRPD圖案顯示於圖20中。

【0269】 式I磷酸鹽乙腈溶劑合物型I之XRPD圖案顯示於圖23中。

【0270】 差示掃描量熱法(DSC)：DSC熱曲線圖係在配備50個位置自動進樣器之TA儀器Q2000系統上收集。使用經認證的鋼進行能量及溫度之校準。通常，將在針孔鋁盤內的1至5 mg各樣品以10°C/min自25°C加熱至至少200°C。整個測量過程中維持乾燥氮氣以50 mL/min沖洗於樣品之上。熔化吸熱之起點記錄為熔點。

【0271】 式I型I之DSC熱曲線圖顯示於圖2中。

【0272】 式I型II之DSC熱曲線圖顯示於圖6中。

【0273】 式I香草酸鹽型I之DSC熱曲線圖顯示於圖10中。

【0274】 式I香草酸鹽型II之DSC熱曲線圖顯示於圖14中。

【0275】 式I磷酸鹽型I之DSC熱曲線圖顯示於圖18中。

【0276】 式I煙茶甲酸鹽型I之DSC熱曲線圖顯示於圖21中。

【0277】 熱重分析(TGA)：TGA熱曲線圖係在配備25個位置自動進樣器之TA儀器Q5000系統上收集。通常，將1至5 mg各樣品裝載至預配衡鋁盤上且以10°C/min自25°C加熱至350°C。在整個測量過程中維持氮氣以25 mL/min沖洗於樣品之上。

【0278】 式I型I之TGA熱曲線圖顯示於圖3中。

【0279】 式I型II之TGA熱曲線圖顯示於圖7中。

【0280】 式I香草酸鹽型I之TGA熱曲線圖顯示於圖11中。

【0281】 式I香草酸鹽型II之TGA熱曲線圖顯示於圖15中。

【0282】 式I磷酸鹽型I之TGA熱曲線圖顯示於圖19中。

【0283】 式I煙茶甲酸鹽I之TGA熱曲線圖顯示於圖22中。

【0284】 動態蒸氣吸附(DVS)：用於確定固體之吸濕性之DVS資料

係在TA儀器Q5000SA系統上收集。將溫度可控式腔室設為25℃且以10 mL/min之流速引入乾燥氮氣。將約1至5 mg之各樣品置於半球形鍍金屬石英坩堝或丟棄式鋁盤中。藉由在腔室中自0%至90%控制相對濕度(RH)進行25℃下之逐步等溫線實驗，然後以10%增量下降至0%以達成整個吸附/脫附循環。

【0285】 式I型I之DVS等溫線顯示於圖4中。

【0286】 式I型II之DVS等溫線顯示於圖8中。

【0287】 式I香草酸鹽型I之DVS等溫線顯示於圖12中。

【0288】 式I香草酸鹽型II之DVS等溫線顯示於圖16中。

【0289】 物化研究

【0290】 檢驗本文所述之式I化合物之某些固體形式之物化性質。如表2中所示，在25℃下式I香草酸鹽型II、式I型I及式I型II之吸濕性不如式(Ia)化合物。

表2：式I化合物之某些固體形式之物化性質

| 物化性質                              | 式I             |             |                |                |
|-----------------------------------|----------------|-------------|----------------|----------------|
|                                   | 式(Ia)化合物       | 式I香草酸鹽型II   | 式I型I           | 式I型II          |
| 起始熔點(℃)                           | 150            | 151         | 101            | 121            |
| 在25℃下之吸濕性<br>(從0至80% RH之重量增加%)    | 略有吸濕<br>(0.6%) | 無吸濕(0.15%)  | 無吸濕<br>(0.06%) | 無吸濕<br>(0.14%) |
| 物理穩定性*<br>(儲存在40℃/75% RH下，<br>敞口) | 穩定<br>至少2個月    | 穩定<br>至少2個月 | 穩定<br>至少2個月    | 穩定<br>至少2個月    |
| *依XRPD未偵測到形式改變                    |                |             |                |                |

化學穩定性研究

【0291】 本文所述式I化合物之某些不同固體形式之化學穩定性研究係在敞口容器及包裝配置條件下檢驗。

【0292】 就敞口容器穩定性研究而言，將式Ia化合物、型I香草酸鹽型II、式I型I及式I型II之固體形式之樣品置於穩定箱中的敞口容器，條件如下：(i) 40℃及75%相對濕度(RH)；或(ii) 60℃(參見表3)。根據樣品，在時間 = 4週及8週時、在時間 = 2週及4週時或在時間 = 15週時使用液體層析(LC)測定樣品之總雜質。一般LC條件如下。

流動相

- 流動相A：0.2%三氟乙酸(「TFA」)，含在水中
- 流動相B：0.2%三氟乙酸，含在乙腈中

操作參數

| 樣品        | 流動相A(%)       | 流動相B(%)        |
|-----------|---------------|----------------|
| 式(Ia)化合物  | 0.2% TFA，含在水中 | 0.2% TFA，含在乙腈中 |
| 式I香草酸鹽型II | 0.2% TFA，含在水中 | 0.2% TFA，含在乙腈中 |
| 式I型I      | 0.2% TFA，含在水中 | 0.2% TFA，含在乙腈中 |
| 式I型II     | 0.2% TFA，含在水中 | 0.2% TFA，含在乙腈中 |

- 管柱：ACQUITY UPLC® CSH C18 130 Å，1.7 μm，2.1 mm x 150 mm
- 流速：0.5 mL/min
- 偵測：260 nm
- 管柱溫度：50℃

梯度表

| 時間(分鐘) | 流動相A | 流動相B |
|--------|------|------|
| 0.0    | 100  | 0    |
| 0.6    | 100  | 0    |
| 10.6   | 84   | 16   |
| 12.4   | 84   | 16   |
| 25.0   | 71   | 29   |
| 26.0   | 5    | 95   |
| 27.0   | 100  | 0    |
| 30.0   | 100  | 0    |

【0293】 表3之結果顯示式Ia化合物、式I香草酸鹽型II、式I型I及式I型II之降解百分比。如可見，式I香草酸鹽型II、式I型I及式I型II比式(Ia)化合物更具化學穩定性。例如，式(Ia)化合物在40℃/75% RH下經歷敞開容器條件8週後相對初始AN%值展現約8%的總降解。另一方面，在相同條件及持續時間下，針對式I香草酸鹽型II及式I型I均觀測到更低的總降解。式I型II在相同應力條件下但在約兩倍的曝露持續時間(即15週)後展現約2%的總降解為。此等結果指示式I香草酸鹽型II、式I型I及式I型II具有優於式(Ia)化合物之化學穩定性。

表3：式I化合物之固體形式之敞口容器化學穩定性資料

| 樣品及條件           | 式(Ia)化合物 |      |                |      |      | 式I香草酸鹽型II |      |      |                |      | 式I型I |      |      |      |                | 式I型II |      |      |     |  |                |    |     |  |
|-----------------|----------|------|----------------|------|------|-----------|------|------|----------------|------|------|------|------|------|----------------|-------|------|------|-----|--|----------------|----|-----|--|
|                 | T=0      |      | 40℃/<br>75% RH |      | 60℃  |           | T=0  |      | 40℃/<br>75% RH |      | 60℃  |      | T=0  |      | 40℃/<br>75% RH |       | 60℃  |      | T=0 |  | 40℃/<br>75% RH |    | 60℃ |  |
|                 |          |      | 4週             | 8週   | 4週   | 8週        |      |      | 4週             | 8週   | 2週   | 4週   |      |      | 4週             | 8週    | 4週   | 8週   |     |  | 4週             | 8週 |     |  |
|                 |          |      |                |      |      |           |      |      |                |      |      |      |      |      |                |       |      |      |     |  |                |    |     |  |
| 式I化合物之純度(AN%)   |          |      |                |      |      |           |      |      |                |      |      |      |      |      |                |       |      |      |     |  |                |    |     |  |
|                 | 98.0     | 94.8 | 89.9           | 96.6 | 95.7 | 98.3      | 98.1 | 97.9 | 98.2           | 98.2 | 99.1 | 98.8 | 98.2 | 98.9 | 98.9           | 98.7  | 96.6 | 98.7 |     |  |                |    |     |  |
| 降解產物(AN%)       |          |      |                |      |      |           |      |      |                |      |      |      |      |      |                |       |      |      |     |  |                |    |     |  |
|                 | 0.75     | 0.45 | 1.15           | 0.35 | 0.66 |           | 0.07 | 0.20 | tr             | tr   | 0.06 | 0.12 | 0.52 | 0.05 | 0.13           | 0.08  | 2.23 | 0.16 |     |  |                |    |     |  |
|                 | 0.48     | 2.15 | 6.54           | 1.09 | 1.97 | 0.10      | 0.22 | 0.26 | 0.30           | 0.27 | 0.10 | 0.26 | 0.41 | 0.26 | 0.33           | -     | -    | -    |     |  |                |    |     |  |
|                 | 0.14     | 0.12 | 0.11           | 0.13 | 0.14 | tr        | 0.05 | 0.05 | tr             | 0.05 |      |      |      |      |                | 0.06  | tr   | 0.06 |     |  |                |    |     |  |
| 未知雜質/降解產物*(AN%) |          |      |                |      |      |           |      |      |                |      |      |      |      |      |                |       |      |      |     |  |                |    |     |  |
| RRT 0.10        |          | 1.23 |                | 0.90 |      |           | 0.07 |      |                |      |      | 0.15 |      | 0.06 |                |       |      |      |     |  |                |    |     |  |
| RRT 0.20        |          |      | 1.03           |      | 0.5  |           |      | 0.05 |                |      |      |      | 0.12 |      | tr             |       |      |      |     |  |                |    |     |  |
| RRT 0.21        |          |      | 0.63           |      | 0.33 |           |      | 0.05 |                |      |      |      | 0.15 |      | tr             |       |      |      |     |  |                |    |     |  |
| RRT 0.25        |          |      | 0.09           |      |      |           |      |      |                |      |      |      |      |      |                |       |      |      |     |  |                |    |     |  |
| RRT 0.32        |          |      |                |      |      |           |      |      |                |      |      |      |      |      |                |       | tr   |      |     |  |                |    |     |  |
| RRT 0.34        |          |      | tr             |      |      |           |      |      |                |      |      |      |      |      |                |       | 0.05 |      |     |  |                |    |     |  |
| RRT 0.36        | tr       |      |                |      |      |           |      |      |                |      |      |      |      |      |                | 0.69  | 0.62 | 0.67 |     |  |                |    |     |  |
| RRT 0.43        | 0.06     |      |                |      |      | 0.06      |      |      |                |      |      |      |      |      |                |       |      |      |     |  |                |    |     |  |
| RRT 0.46        |          |      |                |      |      |           |      |      |                |      |      |      |      |      |                |       | 0.07 |      |     |  |                |    |     |  |
| RRT 0.49        |          | 0.66 |                | 0.29 |      |           |      |      |                |      |      |      |      |      |                |       |      |      |     |  |                |    |     |  |
| RRT 0.50        |          |      |                |      |      |           |      |      |                |      |      |      |      |      |                | tr    | 0.05 | tr   |     |  |                |    |     |  |

|                                                                                                |      |      |       |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|------|------|-------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| RRT 0.55                                                                                       |      |      | tr    |      | 0.1  |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
| RRT 0.61                                                                                       |      |      |       |      |      | tr   |      |      |      |      |      |      |      |      |      | 0.11 | tr   | 0.05 |
| RRT 0.62                                                                                       |      |      |       |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      | 0.2  | tr   |
| RRT 0.68                                                                                       |      |      |       |      |      |      | tr   | tr   | 0.05 | tr   |      |      |      |      |      |      |      |      |
| RRT 0.75                                                                                       |      |      |       |      |      | tr   |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
| RRT 0.86                                                                                       |      |      |       |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      | 0.18 | 0.18 | 0.18 |
| RRT 1.16                                                                                       |      |      |       |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      | 0.05 | tr   | 0.05 |
| RRT 1.19                                                                                       |      |      |       |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      | 0.05 |      | tr   |
| RRT 1.22                                                                                       | 0.14 | 0.13 | 0.11  | 0.14 | 0.12 | 0.13 | 0.15 | 0.13 | 0.13 | 0.14 | 0.05 | 0.05 | tr   | 0.06 | 0.05 | 0.10 | 0.05 | 0.09 |
| RRT 1.27                                                                                       | 0.45 | 0.42 | 0.39  | 0.43 | 0.44 | 1.38 | 1.35 | 1.35 | 1.35 | 1.35 | 0.66 | 0.61 | 0.57 | 0.63 | 0.61 |      |      |      |
| RRT 1.33                                                                                       | tr   | 0.09 | 0.07  | 0.08 | 0.07 |      |      |      |      |      |      |      |      | tr   | tr   |      |      |      |
| 總雜質/<br>降解<br>產物                                                                               | 2.02 | 5.25 | 10.12 | 3.41 | 4.33 | 1.67 | 1.91 | 2.09 | 1.83 | 1.81 | 0.87 | 1.19 | 1.77 | 1.06 | 1.12 | 1.32 | 3.45 | 1.26 |
| *降解產物或雜質之結構尚未被提出或藉由進一步表徵證實<br>RRT = 層析圖中的個別雜質對式I化合物之相對滯留時間<br>AN% = 層析體中的個別峰相對層析圖中的層析峰總量之面積百分比 |      |      |       |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |

【0294】 另外，實施式I型II(表4及5)及式(Ia)化合物(表6)之包裝配置穩定性研究。

【0295】 如表4及5中所述，在可控儲存環境及如下條件下，將式I型II之樣品置於密封在箔袋中的雙聚乙烯袋中並置於高密度聚乙烯塑膠瓶中：(i) 30℃及75%相對濕度(RH)(參見表4)及(ii)40℃及75% RH(參見表5)。針對條件(i)在時間 = 0個月、3個月、6個月、9個月及12個月時、及針對條件(ii)在時間 = 0個月、1個月及3個月時，使用液體層析(LC)測定樣品之總雜質。LC條件如下：

流動相

- 流動相A：含在水中之0.1%三氟乙酸，與35 mM氯化銨
- 流動相B：0.1%三氟乙酸，含在乙腈中

操作參數

|     |                         |                |
|-----|-------------------------|----------------|
| 樣品  | 流動相A(%)                 | 流動相B(%)        |
| 型II | 含在水中之0.1% TFA，與35 mM氯化銨 | 0.1% TFA，含在乙腈中 |

- 管柱：ACQUITY UPLC® CSH Phenyl Hexyl，1.7 μm，3.0 mm

x 150 mm

- 流速：0.85 mL/min
- 偵測：260 nm
- 管柱溫度：30

梯度表

| 時間(分鐘) | 流動相A | 流動相B |
|--------|------|------|
| 0.0    | 99   | 1    |
| 12.4   | 84   | 16   |
| 25.0   | 71   | 29   |
| 30.0   | 50   | 50   |
| 35.0   | 5    | 95   |
| 36.0   | 99   | 1    |

表4：在30℃/75% RH下式I型II之包裝配置化學穩定性資料

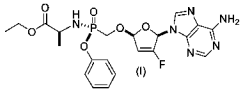
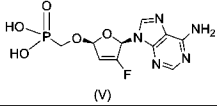
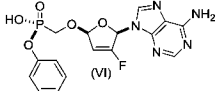
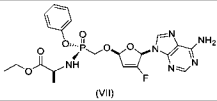
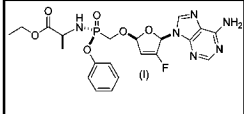
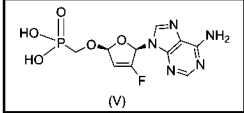
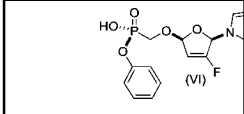
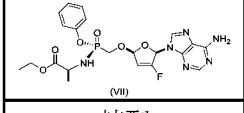
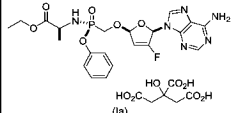
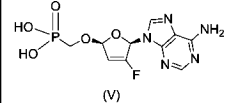
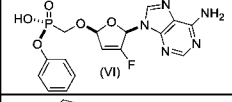
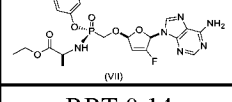
| 樣品及條件                                                                                        | 30℃/75% RH |      |      |      |       |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|------------|------|------|------|-------|
|                                                                                              | T = 0      | 3 Mo | 6 Mo | 9 Mo | 12 Mo |
| 式I型II化合物之純度(重量/重量%)                                                                          |            |      |      |      |       |
| <br>(I)   | 99.7       | 99.2 | 98.9 | 98.6 | 98.8  |
| 降解產物(重量/重量%)                                                                                 |            |      |      |      |       |
| <br>(V)   |            | 0.20 | 0.39 | 0.63 | 0.83  |
| <br>(VI)  |            |      |      |      |       |
| <br>(VII) |            |      |      |      |       |
| 苯酚                                                                                           | 0.06       |      |      |      | 0.05  |
| RRT 0.34                                                                                     |            | 0.06 | 0.07 | 0.07 | 0.06  |
| 總雜質/降解產物                                                                                     | 0.1        | 0.3  | 0.5  | 0.7  | 1.0   |

表5：在40℃/75% RH下式I型II之包裝配置化學穩定性資料

| 樣品及條件                                                                                      | 40℃/75% RH |       |      |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|------------|-------|------|
|                                                                                            | T = 0      | 1 Mo  | 3 Mo |
| 式I型II化合物之純度(重量/重量%)                                                                        |            |       |      |
| <br>(I)   | 99.7       | 100.2 | 97.6 |
| 降解產物(重量/重量%)                                                                               |            |       |      |
| <br>(V)   |            | 0.20  | 1.20 |
| <br>(VI)  |            |       |      |
| <br>(VII) |            |       |      |
| 苯酚                                                                                         | 0.06       | 0.06  | 0.08 |
| RRT 0.28                                                                                   |            |       |      |
| RRT 0.34                                                                                   |            |       | 0.07 |
| RRT 0.45                                                                                   |            |       |      |
| 總雜質/降解產物                                                                                   | 0.1        | 0.3   | 1.4  |

【0296】 表4顯示在30℃及75%相對濕度(RH)下式I型II之降解百分比。在儲存12個月後所觀測到的總降解為1.0%(參見表4)。表5顯示在40℃/75% RH之加速應力條件下式I型II之降解百分比。如表5中可見，在約3個月後，式I型II展現1.4%之化學降解。

表6：在25℃/60% RH及40℃/75% RH下式(Ia)化合物之包裝配置化學穩定性

| 樣品及條件                                                                             | 25℃/60% RH |      |      |      | 40℃/75% RH |      |      |
|-----------------------------------------------------------------------------------|------------|------|------|------|------------|------|------|
|                                                                                   | T = 0      | 1 Mo | 3 Mo | 6 Mo | T = 0      | 4週   | 2週   |
| 式Ia化合物之純度(重量/重量%)                                                                 |            |      |      |      |            |      |      |
|  | 97.8       | 97.7 | 98.0 | 97.1 | 97.8       | 97.5 | 97.0 |
| 降解產物(重量/重量%)                                                                      |            |      |      |      |            |      |      |
|  | 0.09       | 0.31 | 0.59 | 0.89 | 0.09       | 0.42 | 0.71 |
|  | 0.09       | 0.21 | 0.44 | 0.75 | 0.09       | 0.15 | 0.31 |
|  |            |      |      |      |            |      |      |
| RRT 0.14                                                                          |            |      |      | 0.05 |            |      |      |
| RRT 0.38                                                                          | 0.14       | 0.16 | 0.16 | 0.15 | 0.14       | 0.15 | 0.15 |
| RRT 0.42                                                                          |            |      | 0.06 | 0.06 |            |      |      |
| RRT 0.61                                                                          | 0.08       | 0.07 | 0.07 | 0.06 | 0.08       | 0.08 | 0.07 |
| RRT 0.82                                                                          |            | 0.05 | 0.08 |      |            |      |      |
| RRT 1.51                                                                          |            |      | 0.05 |      |            |      |      |
| 總雜質/<br>降解產物                                                                      | 0.4        | 0.8  | 1.4  | 2.0  | 0.4        | 0.8  | 1.2  |

【0297】就式(Ia)化合物之包裝配置穩定性研究而言，將化合物之樣品置於雙聚乙 烯袋中且在可控條件於(i)25℃及60%相對濕度(RH)或(ii)40℃及75% RH中任一條件下置於高密度聚乙 烯塑膠瓶中。在(i)時間 = 0個月、1個月、3個月及6個月或(ii)時間 = 0天、4天及2週時分別在25℃/60% RH及40℃/75% RH條件下測定樣品之總雜質。LC條件如下：

流動相

- 流動相A：0.1%三氟乙酸，含在水中
- 流動相B：0.1%三氟乙酸，含在乙腈中

操作參數

| 樣品       | 流動相A(%)       | 流動相B(%)        |
|----------|---------------|----------------|
| 式(Ia)化合物 | 0.1% TFA，含在水中 | 0.1% TFA，含在乙腈中 |

- 管柱：ACQUITY UPLC® CSH C18 130 Å，1.7 μm，2.1 mm x

150 mm

- 流速：0.5 mL/min
- 偵測：260 nm
- 管柱溫度：50 °C

梯度表

| 時間(分鐘) | 流動相A | 流動相B |
|--------|------|------|
| 0.0    | 99   | 1    |
| 0.6    | 99   | 1    |
| 10.6   | 84   | 16   |
| 12.4   | 84   | 16   |
| 25.0   | 71   | 29   |
| 26.0   | 5    | 95   |
| 27.0   | 99   | 1    |

【0298】 如表6中所示，在6個月後，在25℃及60% RH條件下所觀測到式(Ia)化合物之總降解產物為2.0%。類似地，在2週後，在40℃及75% RH條件下所觀測到式(Ia)化合物之總降解產物為1.2%。

【0299】 實施式I型II(表7)及式(Ia)化合物(表8)之其他包裝配置穩定性研究。

【0300】 如表7中所述，在可控儲存環境及如下條件下，將式I型II之樣品置於高密度聚乙烯塑膠瓶(HDPE瓶)中的琥珀色玻璃罐或雙聚乙烯袋：(i) -20℃；(ii) 25℃及60%相對濕度(RH)；或(iii)40℃及75%相對濕度(RH)。使用液相層析(LC)在時間 = 0週、4週或9週時測定樣品的總雜質。LC條件如下。

【0301】 流動相

- 流動相A：0.2%三氟乙酸，含在水中
- 流動相B：0.2%三氟乙酸，含在乙腈中

操作參數

|       |               |                |
|-------|---------------|----------------|
| 樣品    | 流動相A(%)       | 流動相B(%)        |
| 式I型II | 0.2% TFA，含在水中 | 0.2% TFA，含在乙腈中 |

- 管柱：ACQUITY UPLC® CSH C18 130 Å，1.7 μm，2.1 mm x 150 mm
- 流速：0.5 mL/min
- 偵測：260 nm
- 管柱溫度：50 °C

梯度表

| 時間(分鐘) | 流動相A | 流動相B |
|--------|------|------|
| 0.0    | 100  | 0    |
| 0.6    | 100  | 0    |
| 10.6   | 84   | 16   |
| 12.4   | 84   | 16   |
| 25.0   | 71   | 29   |
| 26.0   | 5    | 95   |
| 27.0   | 100  | 0    |
| 30.0   | 100  | 0    |

表7：式I型II之包裝配置化學穩定性數資料

| 時間<br>(週)                                                                                    | 穩定性<br>條件       | 儲存配置        | 式I型II<br>(純度，<br>AN%) | 總雜質/降<br>解產物<br>(AN%) | 式(VI)化<br>合物<br>(%) | 未知雜質(AN%)          |                    |                    | XRPD | 水含量  | 外觀    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-------------|-----------------------|-----------------------|---------------------|--------------------|--------------------|--------------------|------|------|-------|
|                                                                                              |                 |             |                       |                       |                     | RRT<br>0.34<br>(%) | RRT<br>0.61<br>(%) | RRT<br>0.82<br>(%) |      |      |       |
| 0                                                                                            | -20°C           | 塊狀，在琥珀色玻璃罐中 | 99.6                  | 0.4                   | 0.29                | 0.15               |                    | tr                 | 結晶型  | 0.04 | 灰白色固體 |
| 4                                                                                            | -20°C           | 雙PE，在HDPE瓶中 | 99.6                  | 0.4                   | 0.27                | 0.15               |                    | tr                 | 結晶型  | 0.04 | 灰白色固體 |
| 9                                                                                            | 25°C/<br>60% RH | 雙PE，在HDPE瓶中 | 99.6                  | 0.4                   | 0.21                | 0.15               | tr                 | tr                 | 結晶型  | 0.08 | 灰白色固體 |
| 9                                                                                            | 40°C/<br>75% RH | 雙PE，在HDPE瓶中 | 99.6                  | 0.4                   | 0.21                | 0.14               | tr                 | tr                 | 結晶型  | 0.06 | 灰白色固體 |
| tr = 痕量(0.03-0.05%)；<br>雙PE = 雙聚乙烯袋；<br>HDPE瓶 = 高密度聚乙烯塑膠瓶<br>AN% = 層析圖中的個別峰相對層析圖中層析峰總量之面積百分比 |                 |             |                       |                       |                     |                    |                    |                    |      |      |       |

表7描繪式I型II之降解百分比。如可見，在表7中檢查的包裝條件(即長達9週)下式I型II沒有發生顯著化學降解。

【0302】就式(Ia)化合物之包裝配置穩定性研究而言，將化合物樣品置於可控條件下(i) -20 °C ；(ii) 5 °C ；或(iii) 25 °C 及60%相對濕度(RH) 中任一條件下高密度聚乙烯塑膠瓶中的雙聚乙烯袋中。如表8中所示，使用液相層析(LC)在時間 = 0個月、1個月及3個月時測定樣品之總雜質。LC條件如下。

流動相

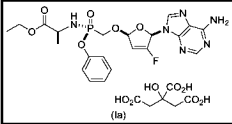
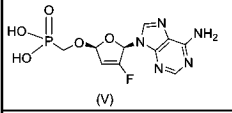
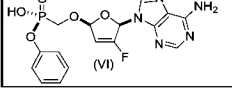
- 流動相A：0.1%三氟乙酸，含在水中
- 流動相B：0.1%三氟乙酸，含在乙腈中

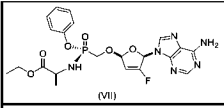
操作參數

| 樣品       | 流動相A(%)       | 流動相B(%)        |
|----------|---------------|----------------|
| 式(Ia)化合物 | 0.1% TFA，含在水中 | 0.1% TFA，含在乙腈中 |

- 管柱：ACQUITY UPLC® CSH C18 130 Å，1.7 μm，2.1 mm x 150 mm
- 流速：0.5 mL/min
- 偵測：260 nm
- 管柱溫度：50 °C

表8：式(Ia)化合物之包裝組態化學穩定性資料

| 樣品及條件*                                                                              | - 20 °C |      |      | 5 °C  |      |      | 25 °C/60% RH |      |      |
|-------------------------------------------------------------------------------------|---------|------|------|-------|------|------|--------------|------|------|
|                                                                                     | T = 0   | 1 Mo | 3 Mo | T = 0 | 1 Mo | 3 Mo | T = 0        | 1 Mo | 3 Mo |
| 式Ia化合物之純度(AN%)                                                                      |         |      |      |       |      |      |              |      |      |
|  | 99.6    | 99.5 | 99.5 | 99.6  | 99.5 | 99.4 | 99.6         | 99.2 | 98.6 |
| 降解產物(AN%)                                                                           |         |      |      |       |      |      |              |      |      |
|  | 0.09    | 0.08 | 0.07 | 0.09  | 0.09 | 0.11 | 0.09         | 0.20 | 0.39 |
|  | 0.09    | 0.11 | 0.13 | 0.09  | 0.12 | 0.13 | 0.09         | 0.21 | 0.44 |

|                                                                                                                                                                            |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
|                                                                                           |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
| 未知雜質/降解產物**(AN%)                                                                                                                                                           |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
| RRT 0.13                                                                                                                                                                   |      |      |      |      |      | 0.08 |      | 0.11 | 0.20 |
| RRT 0.38                                                                                                                                                                   | 0.14 | 0.16 | 0.17 | 0.14 | 0.16 | 0.16 | 0.14 | 0.16 | 0.16 |
| RRT 0.42                                                                                                                                                                   |      |      |      |      |      |      |      |      | 0.06 |
| RRT 0.61                                                                                                                                                                   | 0.08 | 0.07 | 0.08 | 0.08 | 0.08 | 0.07 | 0.08 | 0.07 | 0.07 |
| RRT 0.82                                                                                                                                                                   |      | 0.05 | 0.06 |      | 0.05 |      |      | 0.05 | 0.08 |
| RRT 1.51                                                                                                                                                                   |      |      |      |      | 0.05 |      |      |      | 0.05 |
| 總雜質/降解產物                                                                                                                                                                   | 0.4  | 0.5  | 0.5  | 0.4  | 0.5  | 0.6  | 0.4  | 0.8  | 1.4  |
| 水含量(%)                                                                                                                                                                     |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
|                                                                                                                                                                            | 0.16 | 0.18 | 0.13 | 0.16 | 0.17 | 0.14 | 0.16 | 0.18 | 0.17 |
| 外觀                                                                                                                                                                         |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
|                                                                                                                                                                            | Conf | Conf | Conf | Conf | Conf | Conf | Conf | Conf | Conf |
| XRPD                                                                                                                                                                       |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
|                                                                                                                                                                            | Crys | Crys | Crys | Crys | Crys | Crys | Crys | Crys | Crys |
| <p>* = 樣品置於高密度聚乙烯塑膠瓶中之雙層聚乙烯袋中<br/>** = 降解產物或雜質之結構尚未被提出或未經進一步表徵證實<br/>RRT = 層析圖中個別雜質對式I化合物之相對滯留時間<br/>AN % = 層析圖中層析峰對式I化合物之面積百分比<br/>Conf = 白色至灰白色至淺棕色固體<br/>Crys = 結晶型</p> |      |      |      |      |      |      |      |      |      |

如表7及8中所示，式(Ia)化合物在所驗證的包裝條件下發生化學降解而式I型II未發生降解。例如，將式(Ia)及式I型II之化合物均置於高密度聚乙烯塑膠瓶中之雙層聚乙烯袋中且處在25℃於60% RH下。在9週後，以AN%計，式I型II顯示99.6純度。至於式(Ia)化合物，在1個月後，以AN%計，其顯示99.2純度，且在3個月後，以AN%計，顯示98.6純度。

溶解度研究

【0303】 A. 樣品製法

將1N鹽酸及1N氫氧化鈉添加至經過濾之水以產生pH值在介於3與7之間之水溶液。然後將該等水溶液轉移至離心管且添加過量的式I型I或式I型II。短暫超音波處理該混合物約10秒且然後轉移至振盪器。在室溫下以1,400 rpm振盪該等樣品約35小時。

【0304】 B. 樣品分析

離心該等樣品約10分鐘且測定上清液之pH。使用水及乙腈之1:1混合物稀釋200X該等樣品。使用超效液相層析(UPLC)分析該等樣品以確定濃度。藉由粉末X射線繞射分析殘餘固體且證實在實驗過程中無形式變化。

【0305】 C. 結果

如表6及圖24中所示，式I型I及式I型II展示類似pH溶解度曲線。該資料指示式I型II應具有與式I型I相當的藥物動力學(PK)。

表6：式I型I及式I型II之固有溶解度

| 固有溶解度              |                    |
|--------------------|--------------------|
| 式I型I               | 式I型II              |
| 6.0 mg/mL (pH 6.1) | 4.4 mg/mL (pH 5.9) |

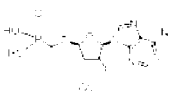
競爭性漿液研究

【0306】 在20℃下將含在乙酸異丙酯(約26 mL)中之式I型I (約5.2 g)與約20 mg式I型II一起攪拌24小時。然後將漿液加熱至50℃，持續4小時，此時濕濾餅分析顯示該漿液完全轉化為式I型II。使該漿液冷卻至室溫，攪拌2小時，且過濾以得到約4.2 g式I型II。該研究證實式I型II比式I型I在熱力上更穩定。

曝露研究

【0307】 在經五肽胃泌素預處理之空腹狗(n=4隻)中進行曝露研究。如圖25及表7中所示，式I型I及式(Ia)化合物達成相當的曝露。

表7：五肽胃泌素預處理之空腹狗中式I型I及式(Ia)化合物之曝露

| 劑量    | 分析物                                                                                 | PK參數                                | 式(Ia)化合物    | 式I型I        |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|-------------|-------------|
| 10 mg | 式I                                                                                  | 平均 AUC <sub>last</sub> (nM*hr) (SD) | 49.0 (12.7) | 44.3 (23.8) |
|       |                                                                                     | 平均 C <sub>max</sub> (nM) (SD)       | 87.2 (38.3) | 83.2 (46.2) |
|       |  | 平均 AUC <sub>last</sub> (nM*hr) (SD) | 1200 (254)  | 1190 (223)  |
|       |                                                                                     | 平均 AUC <sub>inf</sub> (nM*hr) (SD)  | 1400 (349)  | 1420 (266)  |
|       |                                                                                     | 平均 C <sub>max</sub> (nM) (SD)       | 172 (44.7)  | 183 (31.1)  |

**\*呈1:1 API:預膠化澱粉(「PGS」)膠囊粉末(PIC)投與N=4隻狗(空腹、經五肽胃泌素預處理)**

**【0308】** 參考文獻(包括本申請案中所引述的所有專利、專利申請案及公開案)各以全文引用之方式併入本文中，如同彼等各者個別地併入一般。此外，應明瞭，在本發明之如上教示中，熟習此項技術者可對本發明做出某些變化或修改，且此等等效物將仍舊在由本申請案之隨附申請專利範圍界定的本發明之範疇內。參考文獻(包括本申請案中所引述的所有專利、專利申請案及公開案)各以全文引用之方式併入本文中，如同彼等各者個別地併入一般。此外，應明瞭，在本發明之如上教示中，熟習此項技術者可對本發明做出某些改變或修改，且此等等效物將仍舊在由本申請案之隨附申請專利範圍界定的本發明之範疇內。



201918250

## 【發明摘要】

### 【中文發明名稱】

((S)-((((2R,5R)-5-(6-胺基-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-2,5-二氫呋喃-2-基)氧基)甲基)(苯氧基)磷醯基)-L-丙胺酸乙酯之結晶型

### 【英文發明名稱】

CRYSTALLINE FORMS OF ETHYL ((S)-((((2R,5R)-5-(6-AMINO-9H-PURIN-9-YL)-4-FLUORO-2,5-DIHYDROFURAN-2-YL)OXY)METHYL)(PHENOXY)PHOSPHORYL)-L-ALANINATE

### 【中文】

本發明係關於((S)-((((2R,5R)-5-(6-胺基-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-2,5-二氫呋喃-2-基)氧基)甲基)(苯氧基)磷醯基)-L-丙胺酸乙酯之新穎形式、醫藥調配物，及其在治療病毒感染(例如HIV感染)之治療用途。

### 【英文】

The present invention relates to novel forms of ethyl ((S)-((((2R,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-yl)-4-fluoro-2,5-dihydrofuran-2-yl)oxy)methyl)(phenoxy)phosphoryl)-L-alaninate, pharmaceutical formulations, and therapeutic uses thereof in treating viral infections (e.g., an HIV infection).

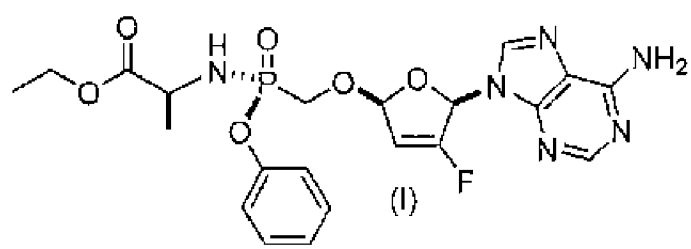
### 【指定代表圖】

圖1

### 【代表圖之符號簡單說明】

無

### 【特徵化學式】



# 【發明申請專利範圍】

## 【第1項】

一種化合物，其係選自由以下組成之群：

((S)-((((2R,5R)-5-(6-胺基-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-2,5-二氫呋喃-2-基)氧基)甲基)(苯氧基)磷醯基)-L-丙胺酸乙酯型I (式I型I)；

((S)-((((2R,5R)-5-(6-胺基-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-2,5-二氫呋喃-2-基)氧基)甲基)(苯氧基)磷醯基)-L-丙胺酸乙酯型II (式I型II)；

((S)-((((2R,5R)-5-(6-胺基-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-2,5-二氫呋喃-2-基)氧基)甲基)(苯氧基)磷醯基)-L-丙胺酸乙酯香草酸鹽型I (式I香草酸鹽型I)；

((S)-((((2R,5R)-5-(6-胺基-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-2,5-二氫呋喃-2-基)氧基)甲基)(苯氧基)磷醯基)-L-丙胺酸乙酯香草酸鹽型II (式I香草酸鹽型II)；

((S)-((((2R,5R)-5-(6-胺基-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-2,5-二氫呋喃-2-基)氧基)甲基)(苯氧基)磷醯基)-L-丙胺酸乙酯磷酸鹽型I (式I磷酸鹽型I)；

((S)-((((2R,5R)-5-(6-胺基-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-2,5-二氫呋喃-2-基)氧基)甲基)(苯氧基)磷醯基)-L-丙胺酸乙酯羥萘甲酸鹽(Xinafoate)型I (式I羥萘甲酸鹽型I)；及

((S)-((((2R,5R)-5-(6-胺基-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-2,5-二氫呋喃-2-基)氧基)甲基)(苯氧基)磷醯基)-L-丙胺酸乙酯磷酸鹽乙腈溶劑合物型I (式I磷酸鹽乙腈溶劑合物型I)。

## 【第2項】

一種((S)-((((2R,5R)-5-(6-胺基-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-2,5-二氫呋喃-2-

基)氧基)甲基)(苯氧基)磷鹽基)-L-丙胺酸乙酯之結晶型，其中該結晶型為式I型I。

**【第3項】**

如請求項2之結晶型，其具有在約 $7.7^\circ$ 、 $11.2^\circ$ 及 $15.2^\circ$   $2\theta \pm 0.2^\circ$   $2\theta$ 之峰之X射線粉末繞射圖案。

**【第4項】**

如請求項2或3之結晶型，其具有在約 $18.5^\circ$ 、 $20.3^\circ$ 及 $21.4^\circ$   $2\theta \pm 0.2^\circ$   $2\theta$ 之其他峰之X射線粉末繞射圖案。

**【第5項】**

如請求項4之結晶型，其具有在約 $24.6^\circ$   $2\theta \pm 0.2^\circ$   $2\theta$ 之另一峰之X射線粉末繞射圖案。

**【第6項】**

如請求項2之結晶型，其具有實質上如圖1中所示之X射線粉末繞射圖案。

**【第7項】**

如請求項2之結晶型，其具有實質上如圖2中所示之差示掃描量熱法熱曲線圖。

**【第8項】**

如請求項2之結晶型，其具有實質上如圖3中所示之熱重分析熱曲線圖。

**【第9項】**

如請求項2之結晶型，其具有實質上如圖4中所示之動態蒸氣吸附等溫線。

**【第10項】**

一種((S)-((((2R,5R)-5-(6-胺基-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-2,5-二氫呋喃-2-基)氧基)甲基)(苯氧基)磷鹽基)-L-丙胺酸乙酯之結晶型，其中該結晶型為式I型II。

**【第11項】**

如請求項10之結晶型，其具有在約 $5.6^{\circ}$ 、 $13.1^{\circ}$ 及 $22.4^{\circ}$   $2\theta \pm 0.2^{\circ}$   $2\theta$ 之峰之X射線粉末繞射圖案。

**【第12項】**

如請求項10或11之結晶型，其中該X射線粉末繞射圖案具有在約 $11.2^{\circ}$ 、 $18.1^{\circ}$ 及 $20.7^{\circ}$   $2\theta \pm 0.2^{\circ}$   $2\theta$ 之其他峰。

**【第13項】**

如請求項12之結晶型，其中該X射線粉末繞射圖案具有在約 $22.9^{\circ}$   $2\theta \pm 0.2^{\circ}$   $2\theta$ 之另一峰。

**【第14項】**

如請求項10之結晶型，其具有實質上如圖5中所示之X射線粉末繞射圖案。

**【第15項】**

如請求項10之結晶型，其具有實質上如圖6中所示之差示掃描量熱法熱曲線圖。

**【第16項】**

如請求項10之結晶型，其具有實質上如圖7中所示之熱重分析熱曲線圖。

**【第17項】**

如請求項10之結晶型，其具有實質上如圖8中所示之動態蒸氣吸附等溫線。

**【第18項】**

一種((S)-((((2R,5R)-5-(6-胺基-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-2,5-二氫呋喃-2-基)氧基)甲基)(苯氧基)磷鹽基)-L-丙胺酸乙酯之結晶型，其中該結晶型為式I香草酸鹽型I。

**【第19項】**

如請求項18之結晶型，其具有在約 $5.9^\circ$ 、 $9.0^\circ$ 及 $11.8^\circ$   $2\theta \pm 0.2^\circ$   $2\theta$ 之峰之X射線粉末繞射圖案。

**【第20項】**

如請求項18或19之結晶型，其中該X射線粉末繞射圖案具有在約 $3.0^\circ$ 、 $10.7^\circ$ 及 $15.2^\circ$   $2\theta \pm 0.2^\circ$   $2\theta$ 之其他峰。

**【第21項】**

如請求項20之結晶型，其中該X射線粉末繞射圖案具有在約 $20.4^\circ$   $2\theta \pm 0.2^\circ$   $2\theta$ 之另一峰。

**【第22項】**

如請求項18之結晶型，其具有實質上如圖9中所示之X射線粉末繞射圖案。

**【第23項】**

如請求項18之結晶型，其具有實質上如圖10中所示之差示掃描量熱法熱曲線圖。

**【第24項】**

如請求項18之結晶型，其具有實質上如圖11中所示之熱重分析熱曲

線圖。

【第25項】

如請求項18之結晶型，其具有實質上如圖12中所示之動態蒸氣吸附等溫線。

【第26項】

一種((S)-((((2R,5R)-5-(6-胺基-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-2,5-二氫呋喃-2-基)氧基)甲基)(苯氧基)磷鹽基)-L-丙胺酸乙酯之結晶型，其中該結晶型為式I香草酸鹽型II。

【第27項】

如請求項26之結晶型，其具有在約 $5.9^\circ$ 、 $11.8^\circ$ 及 $15.5^\circ$   $2\theta \pm 0.2^\circ$   $2\theta$ 之峰之X射線粉末繞射圖案。

【第28項】

如請求項26或27之結晶型，其中該X射線粉末繞射圖案具有在約 $3.0^\circ$ 、 $10.9^\circ$ 及 $14.7^\circ$   $2\theta \pm 0.2^\circ$   $2\theta$ 之其他峰。

【第29項】

如請求項28之結晶型，其中該X射線粉末繞射圖案具有在約 $24.4^\circ$   $2\theta \pm 0.2^\circ$   $2\theta$ 之另一峰。

【第30項】

如請求項26之結晶型，其具有實質上如圖13中所示之X射線粉末繞射圖案。

【第31項】

如請求項26之結晶型，其實質上如圖14中所示之差示掃描量熱法熱曲線圖。

**【第32項】**

如請求項26之結晶型，其具有實質上如圖15中所示之熱重分析熱曲線圖。

**【第33項】**

如請求項26之結晶型，其具有實質上如圖16中所示之動態蒸氣吸附等溫線。

**【第34項】**

一種((S)-((((2R,5R)-5-(6-胺基-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-2,5-二氫呋喃-2-基)氧基)甲基)(苯氧基)磷鹽基)-L-丙胺酸乙酯之結晶型，其中該結晶型為式I磷酸鹽型I。

**【第35項】**

如請求項34之結晶型，其具有在約 $5.6^\circ$ 、 $13.2^\circ$ 及 $18.5^\circ$   $2\theta \pm 0.2^\circ$   $2\theta$ 之峰之X射線粉末繞射圖案。

**【第36項】**

如請求項34或35之結晶型，其中該X射線粉末繞射圖案具有在約 $7.7^\circ$ 、 $9.3^\circ$ 及 $16.0^\circ$   $2\theta \pm 0.2^\circ$   $2\theta$ 之其他峰。

**【第37項】**

如請求項36之結晶型，其中該X射線粉末繞射圖案具有在約 $22.4^\circ$   $2\theta \pm 0.2^\circ$   $2\theta$ 之另一峰。

**【第38項】**

如請求項34之結晶型，其具有實質上如圖17中所示之X射線粉末繞射圖案。

**【第39項】**

如請求項34之結晶型，其具有實質上如圖18中所示之差示掃描量熱法熱曲線圖。

**【第40項】**

如請求項34之結晶型，其具有實質上如圖19中所示之熱重分析熱曲線圖。

**【第41項】**

一種((S)-((((2R,5R)-5-(6-胺基-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-2,5-二氫呋喃-2-基)氧基)甲基)(苯氧基)磷鹽基)-L-丙胺酸乙酯之結晶型，其中該結晶型為式I經羧甲酸鹽型I。

**【第42項】**

如請求項41之結晶型，其具有在約 $6.9^\circ$ 、 $15.1^\circ$ 及 $24.8^\circ$   $2\theta \pm 0.2^\circ$   $2\theta$ 之峰之X射線粉末繞射圖案。

**【第43項】**

如請求項41或42之結晶型，其中該X射線粉末繞射圖案具有在約 $12.4^\circ$ 、 $17.2^\circ$ 及 $18.0^\circ$   $2\theta \pm 0.2^\circ$   $2\theta$ 之其他峰。

**【第44項】**

如請求項43之結晶型，其中該X射線粉末繞射圖案具有在約 $23.6^\circ$   $2\theta \pm 0.2^\circ$   $2\theta$ 之另一峰。

**【第45項】**

如請求項41之結晶型，其具有實質上如圖20中所示之X射線粉末繞射圖案。

**【第46項】**

如請求項41之結晶型，其具有實質上如圖21中所示之差示掃描量熱

法熱曲線圖。

【第47項】

如請求項41之結晶型，其具有實質上如圖22中所示之熱重分析熱曲線圖。

【第48項】

一種((S)-((((2R,5R)-5-(6-胺基-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-2,5-二氫呋喃-2-基)氧基)甲基)(苯氧基)磷鹽基)-L-丙胺酸乙酯之結晶型，其中該結晶型為式I磷酸鹽乙腈溶劑合物型I。

【第49項】

如請求項48之結晶型，其具有在約 $4.9^\circ$ 、 $13.2^\circ$ 及 $18.5^\circ$   $2\theta \pm 0.2^\circ$   $2\theta$ 之峰之X射線粉末繞射圖案。

【第50項】

如請求項48或49之結晶型，其中該X射線粉末繞射圖案具有在約 $6.7^\circ$ 、 $16.0^\circ$ 及 $20.0^\circ$   $2\theta \pm 0.2^\circ$   $2\theta$ 之其他峰。

【第51項】

如請求項50之結晶型，其中該X射線粉末繞射圖案具有在約 $3.0^\circ$   $2\theta \pm 0.2^\circ$   $2\theta$ 之另一峰。

【第52項】

如請求項48之結晶型，其具有實質上如圖23中所示之X射線粉末繞射圖案。

【第53項】

一種((S)-((((2R,5R)-5-(6-胺基-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-2,5-二氫呋喃-2-基)氧基)甲基)(苯氧基)磷鹽基)-L-丙胺酸乙酯之非晶型，或其醫藥上可接

受之鹽、共晶體或溶劑合物。

**【第54項】**

一種醫藥組合物，其包含治療有效量之如請求項1至53中任一項之形式及醫藥上可接受之賦形劑。

**【第55項】**

如請求項54之醫藥組合物，其進一步包含一至三種另外治療劑。

**【第56項】**

如請求項55之醫藥組合物，其中該等另外治療劑中之至少一者為有效對抗HIV。

**【第57項】**

如請求項54至56中任一項之醫藥組合物，其中該醫藥組合物為單位劑型。

**【第58項】**

如請求項57之醫藥組合物，其中該單位劑型為錠劑。

**【第59項】**

一種醫藥組合物，其係藉由治療有效量之如請求項1至53中任一項之形式與醫藥上可接受之賦形劑組合製得。

**【第60項】**

一種用於治療人類之病毒感染之組合物，其中該組合物係以治療有效量之如請求項1至53中任一項之形式投與有需要人類。

**【第61項】**

如請求項60之用於治療人類之病毒感染之組合物，其中該病毒感染係由HIV引起。

## 【第62項】

一種如請求項1之化合物、如請求項2至52中任一項之結晶型或如請求項53之非晶型之固體劑型，其係用於治療HIV引起的感染之方法。

## 【第63項】

如請求項62之固體劑型，其中式I化合物係選自由以下組成之群：

((S)-((((2R,5R)-5-(6-胺基-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-2,5-二氫呋喃-2-基)氧基)甲基)(苯氧基)磷醯基)-L-丙胺酸乙酯型I (式I型I)；

((S)-((((2R,5R)-5-(6-胺基-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-2,5-二氫呋喃-2-基)氧基)甲基)(苯氧基)磷醯基)-L-丙胺酸乙酯型II (式I型II)；

((S)-((((2R,5R)-5-(6-胺基-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-2,5-二氫呋喃-2-基)氧基)甲基)(苯氧基)磷醯基)-L-丙胺酸乙酯香草酸鹽型I (式I香草酸鹽型I)；

((S)-((((2R,5R)-5-(6-胺基-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-2,5-二氫呋喃-2-基)氧基)甲基)(苯氧基)磷醯基)-L-丙胺酸乙酯香草酸鹽型II (式I香草酸鹽型II)；

((S)-((((2R,5R)-5-(6-胺基-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-2,5-二氫呋喃-2-基)氧基)甲基)(苯氧基)磷醯基)-L-丙胺酸乙酯磷酸鹽型I (式I磷酸鹽型I)；

((S)-((((2R,5R)-5-(6-胺基-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-2,5-二氫呋喃-2-基)氧基)甲基)(苯氧基)磷醯基)-L-丙胺酸乙酯煙茶甲酸鹽型I (式I煙茶甲酸鹽型I)；及

((S)-((((2R,5R)-5-(6-胺基-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-2,5-二氫呋喃-2-基)氧基)甲基)(苯氧基)磷醯基)-L-丙胺酸乙酯磷酸鹽乙腈溶劑合物型I (式I磷酸鹽乙腈溶劑合物型I)。

**【第64項】**

如請求項63之固體口服劑型，其進一步包含醫藥上可接受之賦形劑。

**【第65項】**

如請求項63之固體口服劑型，其中該劑型為錠劑。

**【第66項】**

如請求項65之固體口服劑型，其中該錠劑係經調配用於每天一次給藥。

**【第67項】**

如請求項65之固體口服劑型，其中該錠劑為單層錠劑。

**【第68項】**

如請求項65之固體口服劑型，其中該錠劑為多層錠劑。

**【第69項】**

如請求項68之個體口服劑型，其中該錠劑為雙層錠劑。

















































