



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 110234655 A

(43)申请公布日 2019.09.13

(21)申请号 201880009292.1

(74)专利代理机构 北京市金杜律师事务所

(22)申请日 2018.01.29

11256

(30)优先权数据

62/452,428 2017.01.31 US

代理人 陈文平

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2019.07.30

(51)Int.Cl.

C07F 9/6561(2006.01)

A61K 31/685(2006.01)

A61P 31/18(2006.01)

A61P 31/20(2006.01)

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2018/015770 2018.01.29

(87)PCT国际申请的公布数据

W02018/144390 EN 2018.08.09

(71)申请人 吉利德科学公司

地址 美国加利福尼亚州

(72)发明人 赖佳仁 石兵 R·G·斯特里克雷

权利要求书4页 说明书61页 附图18页

(54)发明名称

替诺福韦艾拉酚胺的结晶形式

(57)摘要

本发明涉及替诺福韦艾拉酚胺的盐和/或共晶的新结晶形式、药物制剂及其治疗病毒感染的治疗用途。

1. 替诺福韦艾拉酚胺半双羟萘酸盐；
替诺福韦艾拉酚胺癸二酸盐；
替诺福韦艾拉酚胺萘磺酸盐；或
替诺福韦艾拉酚胺乳清酸盐。
2. 权利要求1所述的替诺福韦艾拉酚胺半双羟萘酸盐。
3. 权利要求2的结晶形式，其中所述结晶形式是替诺福韦艾拉酚胺半双羟萘酸盐形式I。
4. 权利要求3所述的结晶形式，其特征在于X射线粉末衍射(XRPD)图谱在约7.4°, 8.4°, 10.6°, 14.8°和22.3°2-θ±0.2°2-θ处具有峰。
5. 权利要求4所述的结晶形式，其中所述X射线粉末衍射(XRPD)图谱在约17.4°, 19.0°, 20.1°, 23.8°和25.7°2-θ±0.2°2-θ处具有另外的峰。
6. 权利要求5所述的结晶形式，其中所述X射线粉末衍射(XRPD)图谱在约11.2°, 13.1°, 13.8°, 15.8°, 21.0°和28.8°2-θ±0.2°2-θ处具有另外的峰。
7. 权利要求3-5中任一项所述的结晶形式，其特征在于X射线粉末衍射(XRPD)图谱基本上如图1中所示。
8. 权利要求3-6中任一项所述的结晶形式，其特征在于差示扫描量热(DSC)图谱基本上如图2中所示。
9. 权利要求2的结晶形式，其中所述结晶形式是替诺福韦艾拉酚胺半双羟萘酸盐形式II。
10. 权利要求9所述的结晶形式，其特征在于X射线粉末衍射(XRPD)图谱在约5.5°, 10.9°, 16.2°, 22.1°和23.2°2-θ±0.2°2-θ处具有峰。
11. 权利要求9所述的结晶形式，其中所述X射线粉末衍射(XRPD)图谱在约24.1°2-θ±0.2°2-θ处具有另外的峰。
12. 权利要求9-11中任一项所述的结晶形式，其特征在于X射线粉末衍射(XRPD)图谱基本上如图3中所示。
13. 权利要求9-12中任一项所述的结晶形式，其特征在于差示扫描量热(DSC)图谱基本上如图4中所示。
14. 权利要求1所述的替诺福韦艾拉酚胺癸二酸盐。
15. 权利要求14的结晶形式，其中所述结晶形式是替诺福韦艾拉酚胺癸二酸盐形式I。
16. 权利要求15所述的结晶形式，其特征在于X射线粉末衍射(XRPD)图谱在约5.3°, 6.6°, 9.4°, 9.6°和19.8°2-θ±0.2°2-θ处具有峰。
17. 权利要求16所述的结晶形式，其中所述X射线粉末衍射(XRPD)图谱在约14.8°, 15.7°, 18.7°, 19.3°和22.1°2-θ±0.2°2-θ处具有另外的峰。
18. 权利要求17所述的结晶形式，其中所述X射线粉末衍射(XRPD)图谱在约11.7°, 12.6°, 20.9°, 23.4°, 23.8°, 26.2°, 28.2°和29.0°2-θ±0.2°2-θ处具有另外的峰。
19. 权利要求15-18中任一项所述的结晶形式，其特征在于X射线粉末衍射(XRPD)图谱基本上如图5中所示。
20. 权利要求15-19中任一项所述的结晶形式，其特征在于差示扫描量热(DSC)图谱基本上如图6中所示。

21. 权利要求1所述的替诺福韦艾拉酚胺乳清酸盐。
22. 权利要求21的结晶形式,其中所述结晶形式是替诺福韦艾拉酚胺乳清酸盐形式I。
23. 权利要求22所述的结晶形式,其特征在于X射线粉末衍射(XRPD)图谱在约3.9°,7.8°,13.6°,15.3°和19.2° $2-\theta \pm 0.2^\circ$ 处具有峰。
24. 权利要求23所述的结晶形式,其中所述X射线粉末衍射(XRPD)图谱在约19.4°,19.8°,20.6°,23.8°和27.2° $2-\theta \pm 0.2^\circ$ 处具有另外的峰。
25. 权利要求24所述的结晶形式,其中所述X射线粉末衍射(XRPD)图谱在约9.8°,13.2°,15.5°,16.5°,17.8°,23.0°,24.1°和26.0° $2-\theta \pm 0.2^\circ$ 处具有另外的峰。
26. 权利要求22-25中任一项所述的结晶形式,其特征在于X射线粉末衍射(XRPD)图谱基本上如图7中所示。
27. 权利要求23-26中任一项所述的结晶形式,其特征在于差示扫描量热(DSC)图谱基本上如图8中所示。
28. 权利要求1所述的替诺福韦艾拉酚胺乳清酸盐。
29. 权利要求28的结晶形式,其中所述结晶形式是替诺福韦艾拉酚胺乳清酸盐形式I。
30. 权利要求29所述的结晶形式,其特征在于X射线粉末衍射(XRPD)图谱在约3.0°,5.9°,8.9°和11.8° $2-\theta \pm 0.2^\circ$ 处具有峰。
31. 权利要求30所述的结晶形式,其中所述X射线粉末衍射(XRPD)图谱在约14.8°,16.0°,17.7°,18.7°和21.5° $2-\theta \pm 0.2^\circ$ 处具有另外的峰。
32. 权利要求29-31中任一项所述的结晶形式,其特征在于X射线粉末衍射(XRPD)图谱基本上如图9中所示。
33. 权利要求29-32中任一项所述的结晶形式,其特征在于差示扫描量热(DSC)图谱基本上如图10中所示。
34. 权利要求28的结晶形式,其中所述结晶形式是替诺福韦艾拉酚胺乳清酸盐形式II。
35. 权利要求34所述的结晶形式,其特征在于X射线粉末衍射(XRPD)图谱在约3.4°,6.9°,10.3°和13.8° $2-\theta \pm 0.2^\circ$ 处具有峰。
36. 权利要求35所述的结晶形式,其中所述X射线粉末衍射(XRPD)图谱在约15.4°,17.3°,19.0°,22.8°和29.0° $2-\theta \pm 0.2^\circ$ 处具有另外的峰。
37. 权利要求36所述的结晶形式,其中所述X射线粉末衍射(XRPD)图谱在约18.4°和21.6° $2-\theta \pm 0.2^\circ$ 处具有另外的峰。
38. 权利要求34-37中任一项所述的结晶形式,其特征在于X射线粉末衍射(XRPD)图谱基本上如图11中所示。
39. 权利要求34-38中任一项所述的结晶形式,其特征在于差示扫描量热(DSC)图谱基本上如图12中所示。
40. 权利要求28的结晶形式,其中所述结晶形式是替诺福韦艾拉酚胺乳清酸盐形式III。
41. 权利要求40所述的结晶形式,其特征在于X射线粉末衍射(XRPD)图谱在约3.8°,9.4°,12.4°,15.7°和19.0° $2-\theta \pm 0.2^\circ$ 处具有峰。
42. 权利要求41所述的结晶形式,其中所述X射线粉末衍射(XRPD)图谱在约8.3°,16.4°,24.5°,26.6°和28.9° $2-\theta \pm 0.2^\circ$ 处具有另外的峰。

43. 权利要求42所述的结晶形式,其中所述X射线粉末衍射(XRPD)图谱在约6.9°,22.8°和27.6° $2-\theta \pm 0.2^{\circ} 2-\theta$ 处具有另外的峰。

44. 权利要求40-43中任一项所述的结晶形式,其特征在于X射线粉末衍射(XRPD)图谱基本上如图13中所示。

45. 权利要求40-43中任一项所述的结晶形式,其特征在于差示扫描量热(DSC)图谱基本上如图14中所示。

46. 药物组合物,其包含治疗有效量的权利要求1-45中任一项所述的形式以及药学上可接受的赋形剂。

47. 权利要求46所述的药物组合物,其还包含一种至三种另外的治疗剂。

48. 权利要求47所述的药物组合物,其中所述另外的治疗剂各自具有抗HIV的活性。

49. 权利要求46-48中任一项所述的药物组合物,其中所述药物组合物是在单位剂量形式中。

50. 权利要求49所述的药物组合物,其中所述单位剂量形式是皮下注射剂。

51. 通过将治疗有效量的权利要求1-45中任一项所述的形式与药学上可接受的赋形剂组合而制备的药物组合物。

52. 权利要求1-45中任一项的形式用于治疗HIV感染的用途。

53. 用于治疗人类中病毒感染的方法,所述方法包括向有此需要的人施用治疗有效量的权利要求1-47中任一项的形式。

54. 权利要求53所述的用于治疗人类中病毒感染的方法,其中所述病毒感染由HIV引起。

55. 权利要求1-45中任一项的形式,其用于治疗由HIV引起的感染的方法中。

56. 替诺福韦艾拉酚胺香草酸盐;或

替诺福韦艾拉酚胺双昔萘酸盐。

57. 权利要求56的结晶形式,其中所述结晶形式是替诺福韦艾拉酚胺香草酸盐。

58. 权利要求57所述的结晶形式,其特征在于X射线粉末衍射图谱在约6.6°,9.3°,14.2°,15.2°,19.0°和22.8° $2-\theta \pm 0.2^{\circ} 2-\theta$ 处具有峰。

59. 权利要求57所述的结晶形式,其特征在于X射线粉末衍射图谱在约10.8°,12.3°,18.4°,19.8°,22.1°,25.0°和32.4° $2-\theta \pm 0.2^{\circ} 2-\theta$ 处具有峰。

60. 权利要求56-59中任一项所述的结晶形式,其特征在于X射线粉末衍射(XRPD)图谱基本上如图15中所示。

61. 权利要求56-60中任一项所述的结晶形式,其特征在于差示扫描量热(DSC)图谱基本上如图16中所示。

62. 权利要求56的结晶形式,其中所述结晶形式是替诺福韦艾拉酚胺双昔萘酸盐。

63. 权利要求62所述的结晶形式,其特征在于X射线粉末衍射图谱在约4.5°,8.9°,11.2°,14.4°,15.4°,18.8°,21.7°和25.5° $2-\theta \pm 0.2^{\circ} 2-\theta$ 处具有峰。

64. 权利要求62所述的结晶形式,其特征在于X射线粉末衍射图谱在约7.7°,14.7°,21.9°,25.9°,32.9°,33.8°和36.5° $2-\theta \pm 0.2^{\circ} 2-\theta$ 处具有峰。

65. 权利要求62-64中任一项所述的结晶形式,其特征在于X射线粉末衍射(XRPD)图谱基本上如图17中所示。

66. 权利要求62-65中任一项所述的结晶形式,其特征在于差示扫描量热(DSC)图谱基本上如图18中所示。

67. 药物组合物,其包含治疗有效量的权利要求56-66中任一项所述的形式以及药学上可接受的赋形剂。

68. 权利要求67所述的药物组合物,其还包含一种至三种另外的治疗剂。

69. 权利要求68所述的药物组合物,其中所述另外的治疗剂各自具有抗HIV的活性。

70. 权利要求56-66中任一项所述的药物组合物,其中所述药物组合物是在单位剂量形式中。

71. 权利要求70所述的药物组合物,其中所述单位剂量形式是皮下注射剂。

72. 通过将治疗有效量的权利要求56-66中任一项的形式与药学上可接受的赋形剂组合而制备的药物组合物。

73. 权利要求56-66中任一项的形式用于治疗HIV感染的用途。

74. 用于治疗人类中病毒感染的方法,所述方法包括向有此需要的人施用治疗有效量的权利要求56-66中任一项的形式。

75. 权利要求74所述的用于治疗人类中病毒感染的方法,其中所述病毒感染由HIV引起。

76. 权利要求56-66中任一项的形式,其用于治疗由HIV引起的感染的方法中。

替诺福韦艾拉酚胺的结晶形式

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求于2017年1月31日提交的美国临时申请序列号62/452,428的优先权权益,其公开内容通过引用整体并入本文。

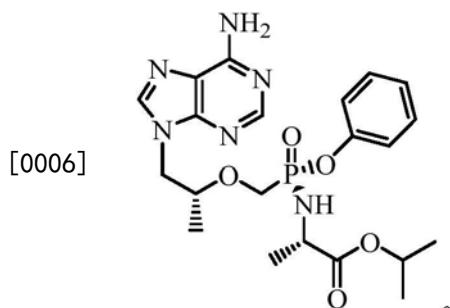
技术领域

[0003] 本发明涉及替诺福韦艾拉酚胺的盐和/或共晶的新结晶形式,及其药物制剂和治疗用途。

背景技术

[0004] 如PCT公开号W02002/008241中所讨论的,替诺福韦艾拉酚胺显示出抗病毒活性。

[0005] 替诺福韦艾拉酚胺具有以下结构:



[0007] 期望具有合适的化学和物理稳定性的替代诺福韦艾拉酚胺的稳定形式。

发明内容

[0008] 在一些实施方式中,本发明涉及替诺福韦艾拉酚胺的盐和/或共晶的新结晶形式。

[0009] 在一些实施方式中,本发明涉及固体替诺福韦艾拉酚胺半双羟萘酸盐(Hemipamoate)。在一些实施方式中,本发明涉及结晶替诺福韦艾拉酚胺半双羟萘酸盐形式I。在一些实施方式中,本发明涉及结晶替诺福韦艾拉酚胺半双羟萘酸盐形式II。

[0010] 在一些实施方式中,本发明涉及固体替诺福韦艾拉酚胺癸二酸盐(Sebacate)。在一些实施方式中,本发明涉及结晶替诺福韦艾拉酚胺癸二酸盐形式I。

[0011] 在一些实施方式中,本发明涉及固体替诺福韦艾拉酚胺萘磺酸盐(Napsylate)。在一些实施方式中,本发明涉及结晶替诺福韦艾拉酚胺萘磺酸盐形式I。

[0012] 在一些实施方式中,本发明涉及固体替诺福韦艾拉酚胺乳清酸盐(Orotate)。在一些实施方式中,本发明涉及结晶替诺福韦艾拉酚胺乳清酸盐形式I。在一些实施方式中,本发明涉及结晶替诺福韦艾拉酚胺乳清酸盐形式II。在一些实施方式中,本发明涉及结晶替诺福韦艾拉酚胺乳清酸盐形式III。

[0013] 在一些实施方式中,本发明涉及固体替诺福韦艾拉酚胺香草酸盐(Vanillate)。在一些实施方式中,本发明涉及结晶替诺福韦艾拉酚胺香草酸盐。

[0014] 在一些实施方式中,本发明涉及固体替诺福韦艾拉酚胺双昔萘酸盐(Bis-

Xinafoate)。在一些实施方式中,本发明涉及结晶替诺福韦艾拉酚胺双昔萘酸盐。

[0015] 在一些实施方式中,本发明涉及通过施用治疗有效量的本文提供的替诺福韦艾拉酚胺的盐和/或共晶而治疗HIV感染的方法。

[0016] 在一些实施方式中,本发明涉及本文提供的替诺福韦艾拉酚胺的盐和/或共晶,其用于治疗HIV感染的方法中。

[0017] 在一些实施方式中,本发明涉及本文提供的替诺福韦艾拉酚胺的盐和/或共晶在制备用于治疗HIV感染的药物中的用途。

附图说明

- [0018] 图1显示了替诺福韦艾拉酚胺半双羟萘酸盐形式I的XRPD图谱。
- [0019] 图2显示了替诺福韦艾拉酚胺半双羟萘酸盐形式I的DSC热谱图。
- [0020] 图3显示了替诺福韦艾拉酚胺半双羟萘酸盐形式II的XRPD图谱。
- [0021] 图4显示了替诺福韦艾拉酚胺半双羟萘酸盐形式II的DSC热谱图。
- [0022] 图5显示了替诺福韦艾拉酚胺癸二酸盐形式I的XRPD图谱。
- [0023] 图6显示了替诺福韦艾拉酚胺癸二酸盐形式I的DSC热谱图。
- [0024] 图7显示了替诺福韦艾拉酚胺萘磺酸盐形式I的XRPD图谱。
- [0025] 图8显示了替诺福韦艾拉酚胺萘磺酸盐形式I的DSC热谱图。
- [0026] 图9显示了替诺福韦艾拉酚胺乳清酸盐形式I的XRPD图谱。
- [0027] 图10显示了替诺福韦艾拉酚胺乳清酸盐形式I的DSC热谱图。
- [0028] 图11显示了替诺福韦艾拉酚胺乳清酸盐形式II的XRPD图谱。
- [0029] 图12显示了替诺福韦艾拉酚胺乳清酸盐形式II的DSC热谱图。
- [0030] 图13显示了替诺福韦艾拉酚胺乳清酸盐形式III的XRPD图谱。
- [0031] 图14显示了替诺福韦艾拉酚胺乳清酸盐形式III的DSC热谱图。
- [0032] 图15显示了替诺福韦艾拉酚胺香草酸盐的XRPD图谱。
- [0033] 图16显示了替诺福韦艾拉酚胺香草酸盐的DSC热谱图。
- [0034] 图17显示了替诺福韦艾拉酚胺双昔萘酸盐的XRPD图谱。
- [0035] 图18显示了替诺福韦艾拉酚胺双昔萘酸盐的DSC热谱图。

具体实施方式

[0036] 在以下描述中,阐述了某些具体细节以便提供对本发明各种实施方式的透彻理解。然而,本领域技术人员将理解,可以在没有这些细节的情况下实践本发明。以下对若干实施方式的描述是在理解本公开被视为所要求保护的主题的示例的情况下进行的,并且无意于将所附权利要求限制于所示的特定实施方式。贯穿本公开使用的标题仅是为了方便而提供的,不应被解释为以任何方式限制权利要求。在任何标题下示出的实施方式可以与在任何其他标题下示出的实施方式组合。

[0037] 定义

[0038] 除非上下文另有要求,否则在整个说明书和权利要求书中,词语“包括”及其变体,例如“包含”和“含有”应以开放的、包含性的含义来解释,即“包括但不仅限于”。

[0039] 整个本说明书中对“一个实施方式”或“一实施方式”的引用意味着结合该实施方

式描述的特定特征、结构或特性包括在本发明的至少一个实施方式中。因此，贯穿本说明书在各个地方出现的短语“在一个实施方式中”或“在一实施方式中”不一定都指的是同一实施方式。此外，特定特征、结构或特性可以在一个或多个实施方式中以任何适当的方式组合。

[0040] 在整个本说明书中引用“化合物”的实施方式包括本文公开的替诺福韦艾拉酚胺的固体、结晶、盐和共晶形式。

[0041] 出现的短语“化合物”或“本文所述的化合物”是指替诺福韦艾拉酚胺的盐和/或共晶。因此，“替诺福韦艾拉酚胺的盐和/或共晶”包括替诺福韦艾拉酚胺半双羟萘酸盐形式I、替诺福韦艾拉酚胺半双羟萘酸盐形式II、替诺福韦艾拉酚胺癸二酸盐形式I、替诺福韦艾拉酚胺萘磺酸盐形式I、替诺福韦艾拉酚胺乳清酸盐形式I、替诺福韦艾拉酚胺乳清酸盐形式II和替诺福韦艾拉酚胺形式III。

[0042] 此外，“替诺福韦艾拉酚胺的盐和/或共晶”包括替诺福韦艾拉酚胺香草酸盐和替诺福韦艾拉酚胺双昔萘酸盐。

[0043] 本文公开的发明还意图包括通过用具有不同原子质量或质量数的原子取代一个或多个原子而进行同位素标记的替诺福韦艾拉酚胺的所有药学上可接受的盐和/或共晶。可以并入所公开的化合物中的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、氟、氯和碘的同位素，分别例如²H、³H、¹¹C、¹³C、¹⁴C、¹³N、¹⁵N、¹⁵O、¹⁷O、¹⁸O、³¹P、³²P、³⁵S、¹⁸F、³⁶Cl、¹²³I和¹²⁵I。这些放射性标记的化合物可用于帮助确定或测量化合物的有效性，例如，通过表征作用位点或作用方式，或对药理学上重要的作用位点的结合亲和力。某些同位素标记的替诺福韦艾拉酚胺的盐和/或共晶，例如并入放射性同位素的那些，可用于药物和/或底物组织分布研究。考虑到它们易于并入以及现成的检测手段，放射性同位素氚(即³H)以及碳-14(即¹⁴C)特别适用于此目的。

[0044] 用较重的同位素如氚(即³H)取代可以提供由更高的代谢稳定性所导致的某些治疗优势。例如，体内半衰期可能增加或剂量要求可能降低。因此，在一些情况下，较重的同位素可能是优选的。

[0045] 用正电子发射同位素(例如¹¹C、¹⁸F、¹⁵O和¹³N)取代可用于正电子发射断层扫描(PET)研究以检查底物受体占有率。同位素标记的替诺福韦艾拉酚胺的盐和/或共晶的制备通常可通过本领域技术人员已知的常规技术或通过与下文所述的实施例中所述的那些类似的方法，使用适当的同位素标记的试剂代替先前使用的未标记试剂。

[0046] “稳定的化合物”和“稳定的结构”意在是指化合物足够稳固以经受从反应混合物中分离至有用纯度，并配制成有效的治疗剂。

[0047] “任选的”或“任选地”是指随后描述的事件或情况可能发生或可能不发生，并且该描述包括所述事件或情况发生的实例和不发生的实例。例如，“任选取代的芳基”是指芳基可以被取代或不被取代，并且该描述包括取代的芳基和没有取代的芳基二者。

[0048] “药学上可接受的赋形剂”包括但不限于任何佐剂、载体、赋形剂、助流剂、甜味剂、稀释剂、防腐剂、染料/着色剂、增味剂、表面活性剂、润湿剂、分散剂、悬浮剂、稳定剂、等渗剂、溶剂和/或乳化剂，或以上一种或多种的组合，其已被美国食品和药物管理局批准为可接受用于人或家畜。

[0049] “药物组合物”是指本发明化合物(例如，替诺福韦艾拉酚胺的盐和/或共晶)以及

本领域通常接受的用于递送生物活性化合物至哺乳动物(例如人类)的媒介物的制剂。此种媒介物包括为此所有药学上可接受的赋形剂。

[0050] “有效量”或“治疗有效量”是指根据本发明的化合物的量,其当施用至有此需要的患者时,足以实现对于化合物具有效用的疾病状态、病症或障碍的治疗。这样的量将足以引起研究人员或临床医生所寻求的组织系统或患者的生物或医学反应。构成治疗有效量的根据本发明的化合物的量将根据诸如以下的因素而变化:化合物及其生物活性、用于施用的组合物、施用时间、施用途径、化合物排泄速率、治疗持续时间、所治疗的疾病状态或病症的类型及其严重程度、与本发明化合物组合或一致使用的药物、以及患者的年龄、体重、一般健康、性别和饮食。本领域普通技术人员可以根据他们自身的知识、现有技术以及本公开而常规地确定此种治疗有效量。

[0051] 除非另有说明,否则如本文所用的术语“治疗(treating)”是指逆转、减轻、抑制其进展、或预防此术语所适用的障碍或病症,或此种障碍或病症的一种或多种症状。如本文所用的术语“治疗(treatment)”是指治疗的行为,因为“治疗”如上当即所述。在某些实施方式中,术语“治疗”旨在意指施用根据本发明的化合物或组合物以减轻或消除HIV感染的症状和/或减少患者中的病毒载量。在某些实施方式中,如本文所用的术语“治疗”旨在意指施用根据本发明的化合物或组合物以减轻或消除HIV感染的症状和/或减少患者中的病毒载量。在某些实施方式中,如本文所用的术语“治疗”进一步或替代地旨在意指施用根据本发明的化合物或组合物以维持患者中减少的病毒载量。在某些实施方式中,如本文所用的术语“治疗”进一步或替代地旨在意指在个体暴露于病毒后施用根据本发明的化合物或组合物作为一线疗法的后续或另外的疗法(例如,用于维持低病毒载量)。

[0052] “预防”(prevention或preventing)是指导致疾病或病症的临床症状不发展的疾病或病症的任何治疗。术语“预防”还包括在个体暴露于病毒前施用治疗有效量的根据本发明的化合物或组合物(例如,暴露前预防)以预防出现疾病的症状和/或预防病毒在血液中达到可检测的水平。

[0053] 术语“受试者”或“患者”是指已经为或将要为治疗、观察或实验对象的动物,例如哺乳动物(包括人)。本文描述的方法可用于人类治疗和/或兽医应用。在一些实施方式中,受试者是哺乳动物(或患者)。在一些实施方式中,受试者(或患者)是人、家畜(例如狗和猫)、农场动物(例如,牛、马、绵羊、山羊和猪)和/或实验室动物(例如,小鼠、大鼠、仓鼠、豚鼠、猪、兔、狗和猴)。在一些实施方式中,受试者(或患者)是人。“有此需要的人(或患者)”是指可能患有或怀疑患有将受益于某些治疗的疾病或病症的人;例如,根据本申请用本文公开的化合物治疗。

[0054] 如本文所用的术语“抗病毒剂”旨在意指有效抑制病毒在人类中的形成和/或复制的试剂(化合物或生物制剂),包括但不限于干扰在人类中形成和/或复制病毒所必需的宿主或病毒机制的试剂。

[0055] 如本文所用的术语“HIV复制抑制剂”旨在意指能够降低或消除HIV在宿主细胞中复制的能力(无论是体外、离体或体内)的试剂。

[0056] 本文对“约”值或参数的提及包括(并描述)针对该值或参数本身的实施方式。例如,提及“约X”的描述包括“X”的描述。此外,单数形式“一”和“该”包括复数指代,除非上下文另有明确规定。因此,例如,提及“该化合物”包括多种此类化合物,并且提及“该测定”包

括提及一种或多种测定以及本领域技术人员已知的其等同物。

[0057] “药学上可接受的”或“生理学上可接受的”是指可用于制备适用于兽医或人类药物用途的药物组合物的化合物、盐、组合物、剂型和其他物质。

[0058] “单位剂量形式”是适合作为受试者(例如,人类受试者和其他哺乳动物)的单位剂量的物理上离散的单位,每个单位含有预定量的经计算以产生所需的治疗效果的活性物质,连同合适的药用赋形剂。

[0059] 当提及例如XRPD图谱或DSC热谱图时,术语“基本上如...中所示”是指不一定与本文描述的那些相同,但当由本领域普通技术人员考虑时,落入实验误差或偏差的限度内的热谱图或图谱。

[0060] 在一些实施方式中,就化合物的特定结晶形式而言,术语“基本上纯的”或“基本上不含”是指包含该结晶形式的组合物含有小于99%,小于95%,小于90%,小于85%,小于80%,小于75%,小于70%,小于65%,小于60%,小于55%,小于50%,小于40%,小于30%,小于20%,小于15%,小于10%,小于5%,或小于1%重量的其他物质,包括其他结晶形式和/或杂质。在某些实施方式中,“基本上纯的”或“基本上不含”是指不含其他物质(包括其他结晶形式和/或杂质)的物质。例如,杂质可包括副产物或来自化学反应的试剂、污染物、降解产物、其他结晶形式、水和溶剂。

[0061] 替诺福韦艾拉酚胺的盐和/或共晶的结晶形式

[0062] 期望开发替诺福韦艾拉酚胺的盐和/或共晶的结晶形式,其可用于合成替诺福韦艾拉酚胺的盐和/或共晶。替诺福韦艾拉酚胺的盐和/或共晶的结晶形式可以是合成替诺福韦艾拉酚胺的盐和/或共晶的中间体。结晶形式在某些条件下可具有可适用于医学或药学用途的诸如生物利用度、稳定性、纯度和/或可制造性的性质。

[0063] 替诺福韦艾拉酚胺的盐和/或共晶的结晶形式,包括基本上纯的形式,可提供生物利用度和稳定性的优点,适合用作药物组合物中的活性成分。药物物质或活性成分的晶体结构的变化可能影响药物产品或活性成分的溶出速率(其可能影响生物利用度等)、可制造性(例如,易于处理,始终如一地制备已知强度剂量的能力)和稳定性(例如,热稳定性、保质期等)。此类变化可能影响不同剂量或递送形式(例如溶液或固体口服剂型,包括片剂和胶囊)的药物组合物的制备或配制。与诸如非结晶或无定形形式的其他形式相比,结晶形式可提供所需或适当的吸湿性、粒度控制、溶解速率、溶解度、纯度、物理和化学稳定性、可制造性、产率和/或过程控制。因此,替诺福韦艾拉酚胺的盐和/或共晶的结晶形式可提供诸如改进以下的优点:化合物的制备方法、化合物的药物产品形式的稳定性或可储存性、化合物的药物物质的稳定性或可储存性和/或化合物作为活性剂的生物利用度和/或稳定性。

[0064] 已经发现某些溶剂和/或方法的使用产生本文所述的替诺福韦艾拉酚胺的盐和/或共晶的不同结晶形式,其可以表现出上述一种或多种有利特征。以下详细描述制备本文所述结晶形式的方法以及这些结晶形式的表征。

[0065] 本领域技术人员理解,可以使用公认的命名系统和符号来命名或鉴定化合物结构。举例而言,可以用通用名称、系统或非系统名称命名或鉴定化合物。化学领域中普遍认可的命名系统和符号包括但不限于化学文摘服务(CAS)以及国际纯粹与应用化学联合会(IUPAC)。因此,上面提供的替诺福韦艾拉酚胺的化合物结构也可以命名或鉴定为IUPAC和CAS登记号379270-37-8下的(S)-2-(((S)-(((R)-1-(6-氨基-9H-嘌呤-9-基)丙-2-基)氧

基)甲基)(苯氧基)磷酰基)氨基)丙酸异丙酯。

[0066] 在一些实施方式中,公开了替诺福韦艾拉酚胺的固体盐和/或共晶。在一些实施方式中,公开了替诺福韦艾拉酚胺的盐和/或共晶的结晶形式。

[0067] 替诺福韦艾拉酚胺半双羟萘酸盐

[0068] 在一些实施方式中,提供了固体替诺福韦艾拉酚胺半双羟萘酸盐。在一些实施方式中,提供了替诺福韦艾拉酚胺半双羟萘酸盐的结晶形式。在一些实施方式中,提供了结晶替诺福韦艾拉酚胺半双羟萘酸盐形式I。在一些实施方式中,提供了结晶替诺福韦艾拉酚胺半双羟萘酸盐形式II。

[0069] 替诺福韦艾拉酚胺半双羟萘酸盐形式I

[0070] 在一些实施方式中,提供了结晶替诺福韦艾拉酚胺半双羟萘酸盐形式I,其中该结晶结构显示出基本上如图1中所示的X射线粉末衍射(XRPD)图谱。结晶替诺福韦艾拉酚胺半双羟萘酸盐形式I可显示出基本上如图2中所示的差示扫描量热(DSC)热谱图。

[0071] 在一些实施方式中,结晶替诺福韦艾拉酚胺半双羟萘酸盐形式I适用(a) - (b)中的至少一项或两项:(a)结晶替诺福韦艾拉酚胺半双羟萘酸盐形式I具有基本上如图1中所示的XRPD图谱;(b)结晶替诺福韦艾拉酚胺半双羟萘酸盐形式I具有基本上如图2中所示的DSC热谱图。

[0072] 在一些实施方式中,结晶替诺福韦艾拉酚胺半双羟萘酸盐形式I具有以下特性:

[0073] 基本上如图1中所示的XRPD图谱

[0074] 基本上如图2中所示的DSC热谱图

[0075] 在一些实施方式中,结晶替诺福韦艾拉酚胺半双羟萘酸盐形式I具有以最大强度显示至少两个、至少三个、至少四个、至少五个、至少六个、至少七个或至少八个 2θ 反射度的XRPD图谱,如基本上如图1中所示的XRPD图谱。

[0076] 在某些实施方式中,结晶替诺福韦艾拉酚胺半双羟萘酸盐形式I具有包含 7.4° , 8.4° , 10.6° , 14.8° 和 22.3° 处的 2θ 反射度($+-0.2$ 度 2θ)的XRPD图谱。在一些实施方式中,结晶替诺福韦艾拉酚胺半双羟萘酸盐形式I具有包含 7.4° , 8.4° , 10.6° , 14.8° 和 22.3° 处的 2θ 反射度($+-0.2$ 度 2θ)以及 19.0° , 25.7° , 20.1° , 23.8° 和 17.4° 处的一个或多个 2θ 反射度($+-0.2$ 度 2θ)的XRPD图谱。在一些实施方式中,结晶替诺福韦艾拉酚胺半双羟萘酸盐形式I具有包含 7.4° , 8.4° , 10.6° , 14.8° 和 22.3° 处的 2θ 反射度($+-0.2$ 度 2θ)以及 19.0° , 25.7° , 20.1° , 23.8° 和 17.4° 处的一个 2θ 反射度($+-0.2$ 度 2θ)的XRPD图谱。在一些实施方式中,结晶替诺福韦艾拉酚胺半双羟萘酸盐形式I具有包含 7.4° , 8.4° , 10.6° , 14.8° 和 22.3° 处的 2θ 反射度($+-0.2$ 度 2θ)以及 19.0° , 25.7° , 20.1° , 23.8° 和 17.4° 处的两个 2θ 反射度($+-0.2$ 度 2θ)的XRPD图谱。在一些实施方式中,结晶替诺福韦艾拉酚胺半双羟萘酸盐形式I具有包含 7.4° , 8.4° , 10.6° , 14.8° 和 22.3° 处的 2θ 反射度($+-0.2$ 度 2θ)以及 19.0° , 25.7° , 20.1° , 23.8° 和 17.4° 处的三个 2θ 反射度($+-0.2$ 度 2θ)的XRPD图谱。在一些实施方式中,结晶替诺福韦艾拉酚胺半双羟萘酸盐形式I具有包含 7.4° , 8.4° , 10.6° , 14.8° 和 22.3° 处的 2θ 反射度($+-0.2$ 度 2θ)以及 19.0° , 25.7° , 20.1° , 23.8° 和 17.4° 处的四个 2θ 反射度($+-0.2$ 度 2θ)的XRPD图谱。在一些实施方式中,结晶替诺福韦艾拉酚胺半双羟萘酸盐形式I具有包含 7.4° , 8.4° , 10.6° , 14.8° , 22.3° , 19.0° , 25.7° , 20.1° , 23.8° 和 17.4° 处的 2θ 反射度($+-0.2$ 度 2θ)的XRPD图谱。

[0077] 在一些实施方式中,结晶替诺福韦艾拉酚胺半双羟萘酸盐形式I具有包含7.4°,8.4°,10.6°,11.2°,13.1°,13.8°,14.8°,15.8°,17.4°,19.0°,20.1°,21.0°,22.3°,23.8°,25.7°和28.8°处的2θ反射度(+/-0.2度2θ)的XRPD图谱。

[0078] 在一些实施方式中,结晶替诺福韦艾拉酚胺半双羟萘酸盐形式I具有包含7.4°,8.4°,10.6°,14.8°,22.3°,19.0°,25.7°,20.1°,23.8°和17.4°处的2θ反射度(+/-0.2度2θ)以及21.0°,15.8°,11.2°,28.8°,13.1°,30.6°,32.9°和13.8°处的一个或多个2θ反射度(+/-0.2度2θ)的XRPD图谱。在一些实施方式中,结晶替诺福韦艾拉酚胺半双羟萘酸盐形式I具有包含7.4°,8.4°,10.6°,14.8°,22.3°,19.0°,25.7°,20.1°,23.8°和17.4°处的2θ反射度(+/-0.2度2θ)以及21.0°,15.8°,11.2°,28.8°,13.1°,30.6°,32.9°和13.8°处的一个2θ反射度(+/-0.2度2θ)的XRPD图谱。在一些实施方式中,结晶替诺福韦艾拉酚胺半双羟萘酸盐形式I具有包含7.4°,8.4°,10.6°,14.8°,22.3°,19.0°,25.7°,20.1°,23.8°和17.4°处的2θ反射度(+/-0.2度2θ)以及21.0°,15.8°,11.2°,28.8°,13.1°,30.6°,32.9°和13.8°处的两个2θ反射度(+/-0.2度2θ)的XRPD图谱。在一些实施方式中,结晶替诺福韦艾拉酚胺半双羟萘酸盐形式I具有包含7.4°,8.4°,10.6°,14.8°,22.3°,19.0°,25.7°,20.1°,23.8°和17.4°处的2θ反射度(+/-0.2度2θ)以及21.0°,15.8°,11.2°,28.8°,13.1°,30.6°,32.9°和13.8°处的三个2θ反射度(+/-0.2度2θ)的XRPD图谱。在一些实施方式中,结晶替诺福韦艾拉酚胺半双羟萘酸盐形式I具有包含7.4°,8.4°,10.6°,14.8°,22.3°,19.0°,25.7°,20.1°,23.8°和17.4°处的2θ反射度(+/-0.2度2θ)以及21.0°,15.8°,11.2°,28.8°,13.1°,30.6°,32.9°和13.8°处的四个2θ反射度(+/-0.2度2θ)的XRPD图谱。在一些实施方式中,结晶替诺福韦艾拉酚胺半双羟萘酸盐形式I具有包含7.4°,8.4°,10.6°,14.8°,22.3°,19.0°,25.7°,20.1°,23.8°和17.4°处的2θ反射度(+/-0.2度2θ)以及21.0°,15.8°,11.2°,28.8°,13.1°,30.6°,32.9°和13.8°处的五个2θ反射度(+/-0.2度2θ)的XRPD图谱。在一些实施方式中,结晶替诺福韦艾拉酚胺半双羟萘酸盐形式I具有包含7.4°,8.4°,10.6°,14.8°,22.3°,19.0°,25.7°,20.1°,23.8°和17.4°处的2θ反射度(+/-0.2度2θ)以及21.0°,15.8°,11.2°,28.8°,13.1°,30.6°,32.9°和13.8°处的六个2θ反射度(+/-0.2度2θ)的XRPD图谱。在一些实施方式中,结晶替诺福韦艾拉酚胺半双羟萘酸盐形式I具有包含7.4°,8.4°,10.6°,14.8°,22.3°,19.0°,25.7°,20.1°,23.8°和17.4°处的2θ反射度(+/-0.2度2θ)以及21.0°,15.8°,11.2°,28.8°,13.1°,30.6°,32.9°和13.8°处的七个2θ反射度(+/-0.2度2θ)的XRPD图谱。在一些实施方式中,结晶替诺福韦艾拉酚胺半双羟萘酸盐形式I具有包含7.4°,8.4°,10.6°,11.2°,13.1°,13.8°,14.8°,15.8°,17.4°,19.0°,20.1°,21.0°,22.3°,23.8°,25.7°,28.8°,30.6°和32.9°处的2θ反射度(+/-0.2度2θ)的XRPD图谱。在一些实施方式中,结晶替诺福韦艾拉酚胺半双羟萘酸盐形式I具有包含选自以下的任意五个2θ反射度(+/-0.2度2θ)的XRPD图谱:7.4°,8.4°,10.6°,11.2°,13.1°,13.8°,14.8°,15.8°,17.4°,19.0°,20.1°,21.0°,22.3°,23.8°,25.7°,28.8°,30.6°和32.9°。在一些实施方式中,结晶替诺福韦艾拉酚胺半双羟萘酸盐形式I具有包含选自以下的任意七个2θ反射度(+/-0.2度2θ)的XRPD图谱:7.4°,8.4°,10.6°,11.2°,13.1°,13.8°,14.8°,15.8°,17.4°,19.0°,20.1°,21.0°,22.3°,23.8°,25.7°,28.8°,30.6°和32.9°。在一些实施方式中,结晶替诺福韦艾拉酚胺半双羟萘酸盐形式I具有包含选自以下的任意十个2θ反射度(+/-0.2度2θ)的XRPD图谱:7.4°,8.4°,10.6°,11.2°,13.1°,13.8°,14.8°,15.8°,17.4°,19.0°,20.1°,21.0°,22.3°,23.8°,25.7°,

28.8°, 30.6°和32.9°。

[0079] 替诺福韦艾拉酚胺半双羟萘酸盐形式II

[0080] 在一些实施方式中,提供了结晶替诺福韦艾拉酚胺半双羟萘酸盐形式II,其中该结晶结构显示出基本上如图3中所示的X射线粉末衍射(XRPD)图谱。结晶替诺福韦艾拉酚胺半双羟萘酸盐形式II可显示出基本上如图4中所示的差示扫描量热(DSC)热谱图。

[0081] 在一些实施方式中,结晶替诺福韦艾拉酚胺半双羟萘酸盐形式II适用(a) – (b) 中的至少一项或两项: (a) 结晶替诺福韦艾拉酚胺半双羟萘酸盐形式II具有基本上如图3中所示的XRPD图谱; (b) 结晶替诺福韦艾拉酚胺半双羟萘酸盐形式II具有基本上如图4中所示的DSC热谱图。

[0082] 在一些实施方式中,结晶替诺福韦艾拉酚胺半双羟萘酸盐形式II具有以下特性:

[0083] 基本上如图3中所示的XRPD图谱

[0084] 基本上如图4中所示的DSC热谱图

[0085] 在一些实施方式中,结晶替诺福韦艾拉酚胺半双羟萘酸盐形式II具有以最大强度显示至少两个、至少三个、至少四个、至少五个、至少六个、至少七个或至少八个 2θ 反射度的XRPD图谱,如基本上如图3中所示的XRPD图谱。

[0086] 在某些实施方式中,结晶替诺福韦艾拉酚胺半双羟萘酸盐形式II具有包含5.5°, 10.9°, 16.2°, 22.1°和23.2°处的 2θ 反射度(+/-0.2度 2θ)的XRPD图谱。在一些实施方式中,结晶替诺福韦艾拉酚胺半双羟萘酸盐形式II具有包含5.5°, 10.9°, 16.2°, 22.1°和23.2°处的 2θ 反射度(+/-0.2度 2θ)以及24.1°, 27.6°和29.0°处的一个或多个 2θ 反射度(+/-0.2度2 θ)的XRPD图谱。在一些实施方式中,结晶替诺福韦艾拉酚胺半双羟萘酸盐形式II具有包含5.5°, 10.9°, 16.2°, 22.1°和23.2°处的 2θ 反射度(+/-0.2度 2θ)以及24.1°, 27.6°和29.0°处的一个 2θ 反射度(+/-0.2度 2θ)的XRPD图谱。在一些实施方式中,结晶替诺福韦艾拉酚胺半双羟萘酸盐形式II具有包含5.5°, 10.9°, 16.2°, 22.1°和23.2°处的 2θ 反射度(+/-0.2度 2θ)以及24.1°, 27.6°和29.0°处的两个 2θ 反射度(+/-0.2度 2θ)的XRPD图谱。在一些实施方式中,结晶替诺福韦艾拉酚胺半双羟萘酸盐形式II具有包含5.5°, 10.9°, 16.2°, 22.1°, 23.2°和24.1°处的 2θ 反射度(+/-0.2度 2θ)的XRPD图谱。在一些实施方式中,结晶替诺福韦艾拉酚胺半双羟萘酸盐形式II具有包含5.5°, 10.9°, 16.2°, 22.1°, 23.2°, 24.1°, 27.6°和29.0°处的 2θ 反射度(+/-0.2度 2θ)的XRPD图谱。

[0087] 在一些实施方式中,结晶替诺福韦艾拉酚胺半双羟萘酸盐形式II具有包含选自5.5°, 10.9°, 16.2°, 22.1°, 23.2°, 24.1°, 27.6°和29.0°的任意五个 2θ 反射度(+/-0.2度 2θ)的XRPD图谱。在一些实施方式中,结晶替诺福韦艾拉酚胺半双羟萘酸盐形式I具有包含选自5.5°, 10.9°, 16.2°, 22.1°, 23.2°, 24.1°, 27.6°和29.0°的任意七个 2θ 反射度(+/-0.2度 2θ)的XRPD图谱。

[0088] 替诺福韦艾拉酚胺癸二酸盐

[0089] 在一些实施方式中,提供了固体替诺福韦艾拉酚胺癸二酸盐。在一些实施方式中,提供了替诺福韦艾拉酚胺癸二酸盐的结晶形式。在一些实施方式中,提供了结晶替诺福韦艾拉酚胺癸二酸盐形式I。

[0090] 替诺福韦艾拉酚胺癸二酸盐形式I

[0091] 在一些实施方式中,提供了结晶替诺福韦艾拉酚胺癸二酸盐形式I,其中该结晶结

构显示出基本上如图5中所示的X射线粉末衍射(XRPD)图谱。结晶替诺福韦艾拉酚胺癸二酸盐形式I可显示出基本上如图6中所示的差示扫描量热(DSC)热谱图。

[0092] 在一些实施方式中，结晶替诺福韦艾拉酚胺癸二酸盐形式I适用以下(a) - (b) 中的至少一项、至少两项或全部：(a) 结晶替诺福韦艾拉酚胺癸二酸盐形式I具有基本上如图5中所示的XRPD图谱；(b) 结晶替诺福韦艾拉酚胺癸二酸盐形式I具有基本上如图6中所示的DSC热谱图。

[0093] 在一些实施方式中,结晶替诺福韦艾拉酚胺癸二酸盐形式I具有以下特性:

[0094] 基本上如图5中所示的XRPD图谱

[0095] 基本上如图6中所示的DSC热谱图

[0096] 在一些实施方式中,结晶替诺福韦艾拉酚胺癸二酸盐形式I具有以最大强度显示至少两个、至少三个、至少四个、至少五个、至少六个、至少七个或至少八个 2θ 反射度的XRPD图谱,如基本上如图5中所示的XRPD图谱。

[0097] 在某些实施方式中，结晶替诺福韦艾拉酚胺癸二酸盐形式I具有包含 $5.3^\circ, 6.6^\circ, 9.4^\circ, 9.6^\circ$ 和 19.8° 处的 2θ 反射度($+/-0.2$ 度 2θ)的XRPD图谱。在一些实施方式中，结晶替诺福韦艾拉酚胺癸二酸盐形式I具有包含 $5.3^\circ, 6.6^\circ, 9.4^\circ, 9.6^\circ$ 和 19.8° 处的 2θ 反射度($+/-0.2$ 度 2θ)以及 $14.8^\circ, 15.7^\circ, 18.7^\circ, 19.3^\circ$ 和 22.1° 处的一个或多个 2θ 反射度($+/-0.2$ 度 2θ)的XRPD图谱。在一些实施方式中，结晶替诺福韦艾拉酚胺癸二酸盐形式I具有包含 $5.3^\circ, 6.6^\circ, 9.4^\circ, 9.6^\circ$ 和 19.8° 处的 2θ 反射度($+/-0.2$ 度 2θ)以及 $14.8^\circ, 15.7^\circ, 18.7^\circ, 19.3^\circ$ 和 22.1° 处的一个 2θ 反射度($+/-0.2$ 度 2θ)的XRPD图谱。在一些实施方式中，结晶替诺福韦艾拉酚胺癸二酸盐形式I具有包含 $5.3^\circ, 6.6^\circ, 9.4^\circ, 9.6^\circ$ 和 19.8° 处的 2θ 反射度($+/-0.2$ 度 2θ)以及 $14.8^\circ, 15.7^\circ, 18.7^\circ, 19.3^\circ$ 和 22.1° 处的两个 2θ 反射度($+/-0.2$ 度 2θ)的XRPD图谱。在一些实施方式中，结晶替诺福韦艾拉酚胺癸二酸盐形式I具有包含 $5.3^\circ, 6.6^\circ, 9.4^\circ, 9.6^\circ$ 和 19.8° 处的 2θ 反射度($+/-0.2$ 度 2θ)以及 $14.8^\circ, 15.7^\circ, 18.7^\circ, 19.3^\circ$ 和 22.1° 处的三个 2θ 反射度($+/-0.2$ 度 2θ)的XRPD图谱。在一些实施方式中，结晶替诺福韦艾拉酚胺癸二酸盐形式I具有包含 $5.3^\circ, 6.6^\circ, 9.4^\circ, 9.6^\circ$ 和 19.8° 处的 2θ 反射度($+/-0.2$ 度 2θ)以及 $14.8^\circ, 15.7^\circ, 18.7^\circ, 19.3^\circ$ 和 22.1° 处的四个 2θ 反射度($+/-0.2$ 度 2θ)的XRPD图谱。在一些实施方式中，结晶替诺福韦艾拉酚胺癸二酸盐形式I具有包含 $5.3^\circ, 6.6^\circ, 9.4^\circ, 9.6^\circ, 14.8^\circ, 15.7^\circ, 18.7^\circ, 19.3^\circ, 19.8^\circ$ 和 22.1° 处的 2θ 反射度($+/-0.2$ 度 2θ)的XRPD图谱。

[0098] 在一些实施方式中,结晶替诺福韦艾拉酚胺癸二酸盐形式I具有包含 5.3° , 6.6° , 9.4° , 9.6° , 14.8° , 15.7° , 18.7° , 19.3° , 19.8° 和 22.1° 处的 2θ 反射度($+/-0.2$ 度 2θ)以及 11.7° , 12.6° , 20.9° , 23.4° , 23.8° , 26.2° , 28.2° 和 29.0° 处的一个或多个 2θ 反射度($+/-0.2$ 度 2θ)的XRPD图谱。在一些实施方式中,结晶替诺福韦艾拉酚胺癸二酸盐形式I具有包含 5.3° , 6.6° , 9.4° , 9.6° , 14.8° , 15.7° , 18.7° , 19.3° , 19.8° 和 22.1° 处的 2θ 反射度($+/-0.2$ 度 2θ)以及 11.7° , 12.6° , 20.9° , 23.4° , 23.8° , 26.2° , 28.2° 和 29.0° 处的一个 2θ 反射度($+/-0.2$ 度 2θ)的XRPD图谱。在一些实施方式中,结晶替诺福韦艾拉酚胺癸二酸盐形式I具有包含 5.3° , 6.6° , 9.4° , 9.6° , 14.8° , 15.7° , 18.7° , 19.3° , 19.8° 和 22.1° 处的 2θ 反射度($+/-0.2$ 度 2θ)以及 11.7° , 12.6° , 20.9° , 23.4° , 23.8° , 26.2° , 28.2° 和 29.0° 处的两个 2θ 反射度($+/-0.2$ 度 2θ)的XRPD图谱。在一些实施方式中,结晶替诺福韦艾拉酚胺癸二酸盐形式I具有包含 5.3° , 6.6° , 9.4° , 9.6° , 14.8° , 15.7° , 18.7° , 19.3° , 19.8° 和 22.1° 处的 2θ 反射度($+/-0.2$ 度 2θ)

20) 以及 $11.7^\circ, 12.6^\circ, 20.9^\circ, 23.4^\circ, 23.8^\circ, 26.2^\circ, 28.2^\circ$ 和 29.0° 处的三个 2θ 反射度 ($+/ - 0.2$ 度 2θ) 的 XRPD 图谱。在一些实施方式中, 结晶替诺福韦艾拉酚胺癸二酸盐形式 I 具有包含 $5.3^\circ, 6.6^\circ, 9.4^\circ, 9.6^\circ, 14.8^\circ, 15.7^\circ, 18.7^\circ, 19.3^\circ, 19.8^\circ$ 和 22.1° 处的 2θ 反射度 ($+/ - 0.2$ 度 2θ) 以及 $11.7^\circ, 12.6^\circ, 20.9^\circ, 23.4^\circ, 23.8^\circ, 26.2^\circ, 28.2^\circ$ 和 29.0° 处的四个 2θ 反射度 ($+/ - 0.2$ 度 2θ) 的 XRPD 图谱。在一些实施方式中, 结晶替诺福韦艾拉酚胺癸二酸盐形式 I 具有包含 $5.3^\circ, 6.6^\circ, 9.4^\circ, 9.6^\circ, 14.8^\circ, 15.7^\circ, 18.7^\circ, 19.3^\circ, 19.8^\circ$ 和 22.1° 处的 2θ 反射度 ($+/ - 0.2$ 度 2θ) 以及 $11.7^\circ, 12.6^\circ, 20.9^\circ, 23.4^\circ, 23.8^\circ, 26.2^\circ, 28.2^\circ$ 和 29.0° 处的五个 2θ 反射度 ($+/ - 0.2$ 度 2θ) 的 XRPD 图谱。在一些实施方式中, 结晶替诺福韦艾拉酚胺癸二酸盐形式 I 具有包含 $5.3^\circ, 6.6^\circ, 9.4^\circ, 9.6^\circ, 14.8^\circ, 15.7^\circ, 18.7^\circ, 19.3^\circ, 19.8^\circ$ 和 22.1° 处的 2θ 反射度 ($+/ - 0.2$ 度 2θ) 以及 $11.7^\circ, 12.6^\circ, 20.9^\circ, 23.4^\circ, 23.8^\circ, 26.2^\circ, 28.2^\circ$ 和 29.0° 处的六个 2θ 反射度 ($+/ - 0.2$ 度 2θ) 的 XRPD 图谱。在一些实施方式中, 结晶替诺福韦艾拉酚胺癸二酸盐形式 I 具有包含 $5.3^\circ, 6.6^\circ, 9.4^\circ, 9.6^\circ, 14.8^\circ, 15.7^\circ, 18.7^\circ, 19.3^\circ, 19.8^\circ$ 和 22.1° 处的 2θ 反射度 ($+/ - 0.2$ 度 2θ) 以及 $11.7^\circ, 12.6^\circ, 20.9^\circ, 23.4^\circ, 23.8^\circ, 26.2^\circ, 28.2^\circ$ 和 29.0° 处的七个 2θ 反射度 ($+/ - 0.2$ 度 2θ) 的 XRPD 图谱。在一些实施方式中, 结晶替诺福韦艾拉酚胺癸二酸盐形式 I 具有包含 $5.3^\circ, 6.6^\circ, 9.4^\circ, 9.6^\circ, 14.8^\circ, 15.7^\circ, 18.7^\circ, 19.3^\circ, 19.8^\circ$ 和 22.1° 处的 2θ 反射度 ($+/ - 0.2$ 度 2θ) 以及 $11.7^\circ, 12.6^\circ, 20.9^\circ, 23.4^\circ, 23.8^\circ, 26.2^\circ, 28.2^\circ$ 和 29.0° 处的 2θ 反射度 ($+/ - 0.2$ 度 2θ) 的 XRPD 图谱。在一些实施方式中, 结晶替诺福韦艾拉酚胺癸二酸盐形式 I 具有包含 $5.3^\circ, 6.6^\circ, 9.4^\circ, 9.6^\circ, 11.7^\circ, 12.6^\circ, 14.8^\circ, 15.7^\circ, 18.7^\circ, 19.3^\circ, 19.8^\circ, 20.9^\circ, 22.1^\circ, 23.4^\circ, 23.8^\circ, 26.2^\circ, 28.2^\circ$ 和 29.0° 处的 2θ 反射度 ($+/ - 0.2$ 度 2θ) 的 XRPD 图谱。在一些实施方式中, 结晶替诺福韦艾拉酚胺癸二酸盐形式 I 具有包含选自以下的任意五个 2θ 反射度 ($+/ - 0.2$ 度 2θ) 的 XRPD 图谱: $5.3^\circ, 6.6^\circ, 9.4^\circ, 9.6^\circ, 10.5^\circ, 11.7^\circ, 12.6^\circ, 14.0^\circ, 14.8^\circ, 15.7^\circ, 16.9^\circ, 18.7^\circ, 19.3^\circ, 19.8^\circ, 20.9^\circ, 21.6^\circ, 22.1^\circ, 22.9^\circ, 23.4^\circ, 23.8^\circ, 25.3^\circ, 26.2^\circ, 26.5^\circ, 27.4^\circ, 28.2^\circ, 28.7^\circ, 29.0^\circ, 33.3^\circ$ 和 37.9° 。在一些实施方式中, 结晶替诺福韦艾拉酚胺癸二酸盐形式 I 具有包含选自以下的任意七个 2θ 反射度 ($+/ - 0.2$ 度 2θ) 的 XRPD 图谱: $5.3^\circ, 6.6^\circ, 9.4^\circ, 9.6^\circ, 10.5^\circ, 11.7^\circ, 12.6^\circ, 14.0^\circ, 14.8^\circ, 15.7^\circ, 16.9^\circ, 18.7^\circ, 19.3^\circ, 19.8^\circ, 20.9^\circ, 21.6^\circ, 22.1^\circ, 22.9^\circ, 23.4^\circ, 23.8^\circ, 25.3^\circ, 26.2^\circ, 26.5^\circ, 27.4^\circ, 28.2^\circ, 28.7^\circ, 29.0^\circ, 33.3^\circ$ 和 37.9° 。在一些实施方式中, 结晶替诺福韦艾拉酚胺癸二酸盐形式 I 具有包含选自以下的任意十个 2θ 反射度 ($+/ - 0.2$ 度 2θ) 的 XRPD 图谱: $5.3^\circ, 6.6^\circ, 9.4^\circ, 9.6^\circ, 10.5^\circ, 11.7^\circ, 12.6^\circ, 14.0^\circ, 14.8^\circ, 15.7^\circ, 16.9^\circ, 18.7^\circ, 19.3^\circ, 19.8^\circ, 20.9^\circ, 21.6^\circ, 22.1^\circ, 22.9^\circ, 23.4^\circ, 23.8^\circ, 25.3^\circ, 26.2^\circ, 26.5^\circ, 27.4^\circ, 28.2^\circ, 28.7^\circ, 29.0^\circ, 33.3^\circ$ 和 37.9° 。

[0099] 替诺福韦艾拉酚胺癸磺酸盐

[0100] 在一些实施方式中, 提供了固体替诺福韦艾拉酚胺癸磺酸盐。在一些实施方式中, 提供了替诺福韦艾拉酚胺癸磺酸盐的结晶形式。在一些实施方式中, 提供了结晶替诺福韦艾拉酚胺癸磺酸盐形式 I。

[0101] 替诺福韦艾拉酚胺癸磺酸盐形式 I

[0102] 在一些实施方式中, 提供了结晶替诺福韦艾拉酚胺癸磺酸盐形式 I, 其中该结晶结构显示出基本上如图 7 中所示的 X 射线粉末衍射 (XRPD) 图谱。结晶替诺福韦艾拉酚胺癸磺酸盐形式 I 可显示出基本上如图 8 中所示的差示扫描量热 (DSC) 热谱图。

[0103] 在一些实施方式中, 结晶替诺福韦艾拉酚胺癸磺酸盐形式 I 适用以下 (a) - (b) 中的至少一项或全部: (a) 结晶替诺福韦艾拉酚胺癸磺酸盐形式 I 具有基本上如图 7 中所示的 XRPD 图谱; (b) 结晶替诺福韦艾拉酚胺癸磺酸盐形式 I 具有基本上如图 8 中所示的 DSC 热谱

冬。

[0104] 在一些实施方式中,结晶替诺福韦艾拉酚胺素磺酸盐形式I具有以下特性:

[0105] 基本上如图7中所示的XRPD图谱

[0106] 基本上如图8中所示的DSC热谱图

[0107] 在一些实施方式中，结晶替诺福韦艾拉酚胺萘磺酸盐形式I具有以最大强度显示至少两个、至少三个、至少四个、至少五个、至少六个、至少七个或至少八个 2θ 反射度的XRPD图谱，如基本上如图7中所示的XRPD图谱。

[0108] 在某些实施方式中，结晶替诺福韦艾拉酚胺萘磺酸盐形式I具有包含3.9°, 7.8°, 13.6°, 15.3°和19.2°处的2θ反射度(+/-0.2度2θ)的XRPD图谱。在一些实施方式中，结晶替诺福韦艾拉酚胺萘磺酸盐形式I具有包含3.9°, 7.8°, 13.6°, 15.3°和19.2°处的2θ反射度(+/-0.2度2θ)以及19.4°, 19.8°, 20.6°, 23.8°和27.2°处的一个或多个2θ反射度(+/-0.2度2θ)的XRPD图谱。在一些实施方式中，结晶替诺福韦艾拉酚胺萘磺酸盐形式I具有包含3.9°, 7.8°, 13.6°, 15.3°和19.2°处的2θ反射度(+/-0.2度2θ)以及19.4°, 19.8°, 20.6°, 23.8°和27.2°处的一个2θ反射度(+/-0.2度2θ)的XRPD图谱。在一些实施方式中，结晶替诺福韦艾拉酚胺萘磺酸盐形式I具有包含3.9°, 7.8°, 13.6°, 15.3°和19.2°处的2θ反射度(+/-0.2度2θ)以及19.4°, 19.8°, 20.6°, 23.8°和27.2°处的两个2θ反射度(+/-0.2度2θ)的XRPD图谱。在一些实施方式中，结晶替诺福韦艾拉酚胺萘磺酸盐形式I具有包含3.9°, 7.8°, 13.6°, 15.3°和19.2°处的2θ反射度(+/-0.2度2θ)以及19.4°, 19.8°, 20.6°, 23.8°和27.2°处的三个2θ反射度(+/-0.2度2θ)的XRPD图谱。在一些实施方式中，结晶替诺福韦艾拉酚胺萘磺酸盐形式I具有包含3.9°, 7.8°, 13.6°, 15.3°和19.2°处的2θ反射度(+/-0.2度2θ)以及19.4°, 19.8°, 20.6°, 23.8°和27.2°处的四个2θ反射度(+/-0.2度2θ)的XRPD图谱。在一些实施方式中，结晶替诺福韦艾拉酚胺萘磺酸盐形式I具有包含3.9°, 7.8°, 13.6°, 15.3°, 19.2°, 19.4°, 19.8°, 20.6°, 23.8°和27.2°处的2θ反射度(+/-0.2度2θ)的XRPD图谱。

[0109] 在一些实施方式中,结晶替诺福韦艾拉酚胺萘磺酸盐形式I具有包含3.9°,7.8°,13.6°,15.3°,19.2°,19.4°,19.8°,20.6°,23.8°和27.2°处的2θ反射度(+/-0.2度2θ)以及9.8°,13.2°,15.5°,16.5°,17.8°,23.0°,24.1°和26.0°处的一个或多个2θ反射度(+/-0.2度2θ)的XRPD图谱。在一些实施方式中,结晶替诺福韦艾拉酚胺萘磺酸盐形式I具有包含3.9°,7.8°,13.6°,15.3°,19.2°,19.4°,19.8°,20.6°,23.8°和27.2°处的2θ反射度(+/-0.2度2θ)以及9.8°,13.2°,15.5°,16.5°,17.8°,23.0°,24.1°和26.0°处的一个2θ反射度(+/-0.2度2θ)的XRPD图谱。在一些实施方式中,结晶替诺福韦艾拉酚胺萘磺酸盐形式I具有包含3.9°,7.8°,13.6°,15.3°,19.2°,19.4°,19.8°,20.6°,23.8°和27.2°处的2θ反射度(+/-0.2度2θ)以及9.8°,13.2°,15.5°,16.5°,17.8°,23.0°,24.1°和26.0°处的两个2θ反射度(+/-0.2度2θ)的XRPD图谱。在一些实施方式中,结晶替诺福韦艾拉酚胺萘磺酸盐形式I具有包含3.9°,7.8°,13.6°,15.3°,19.2°,19.4°,19.8°,20.6°,23.8°和27.2°处的2θ反射度(+/-0.2度2θ)以及9.8°,13.2°,15.5°,16.5°,17.8°,23.0°,24.1°和26.0°处的三个2θ反射度(+/-0.2度2θ)的XRPD图谱。在一些实施方式中,结晶替诺福韦艾拉酚胺萘磺酸盐形式I具有包含3.9°,7.8°,13.6°,15.3°,19.2°,19.4°,19.8°,20.6°,23.8°和27.2°处的2θ反射度(+/-0.2度2θ)以及9.8°,13.2°,15.5°,16.5°,17.8°,23.0°,24.1°和26.0°处的四个2θ反射度(+/-0.2度2θ)的XRPD图谱。在一些实施方式中,结晶替诺福韦艾拉酚胺萘磺酸盐形式I具有包含

3.9°, 7.8°, 13.6°, 15.3°, 19.2°, 19.4°, 19.8°, 20.6°, 23.8°和27.2°处的2θ反射度(+/-0.2度2θ)以及9.8°, 13.2°, 15.5°, 16.5°, 17.8°, 23.0°, 24.1°和26.0°处的五个2θ反射度(+/-0.2度2θ)的XRPD图谱。在一些实施方式中,结晶替诺福韦艾拉酚胺萘磺酸盐形式I具有包含3.9°, 7.8°, 13.6°, 15.3°, 19.2°, 19.4°, 19.8°, 20.6°, 23.8°和27.2°处的2θ反射度(+/-0.2度2θ)以及9.8°, 13.2°, 15.5°, 16.5°, 17.8°, 23.0°, 24.1°和26.0°处的六个2θ反射度(+/-0.2度2θ)的XRPD图谱。在一些实施方式中,结晶替诺福韦艾拉酚胺萘磺酸盐形式I具有包含3.9°, 7.8°, 13.6°, 15.3°, 19.2°, 19.4°, 19.8°, 20.6°, 23.8°和27.2°处的2θ反射度(+/-0.2度2θ)以及9.8°, 13.2°, 15.5°, 16.5°, 17.8°, 23.0°, 24.1°和26.0°处的七个2θ反射度(+/-0.2度2θ)的XRPD图谱。在一些实施方式中,结晶替诺福韦艾拉酚胺萘磺酸盐形式I具有包含3.9°, 7.8°, 9.8°, 13.2°, 13.6°, 15.3°, 15.5°, 16.5°, 17.8°, 18.2°, 19.2°, 19.4°, 19.8°, 20.1°, 20.6°, 23.0°, 23.3°, 23.8°, 24.1°, 24.5°, 26.0°, 27.2°, 28.3°, 29.5°, 32.2°, 34.3°, 35.2°, 36.9°, 38.2°和39.2°。在一些实施方式中,结晶替诺福韦艾拉酚胺萘磺酸盐形式I具有包含选自以下的任意五个2θ反射度(+/-0.2度2θ)的XRPD图谱:3.9°, 7.8°, 9.8°, 10.3°, 11.6°, 13.2°, 13.6°, 15.3°, 15.5°, 16.5°, 17.8°, 18.2°, 19.2°, 19.4°, 19.8°, 20.1°, 20.6°, 23.0°, 23.3°, 23.8°, 24.1°, 24.5°, 26.0°, 27.2°, 28.3°, 29.5°, 32.2°, 34.3°, 35.2°, 36.9°, 38.2°和39.2°。在一些实施方式中,结晶替诺福韦艾拉酚胺萘磺酸盐形式I具有包含选自以下的任意七个2θ反射度(+/-0.2度2θ)的XRPD图谱:3.9°, 7.8°, 9.8°, 10.3°, 11.6°, 13.2°, 13.6°, 15.3°, 15.5°, 16.5°, 17.8°, 18.2°, 19.2°, 19.4°, 19.8°, 20.1°, 20.6°, 23.0°, 23.3°, 23.8°, 24.1°, 24.5°, 26.0°, 27.2°, 28.3°, 29.5°, 32.2°, 34.3°, 35.2°, 36.9°, 38.2°和39.2°。在一些实施方式中,结晶替诺福韦艾拉酚胺萘磺酸盐形式I具有包含选自以下的任意十个2θ反射度(+/-0.2度2θ)的XRPD图谱:3.9°, 7.8°, 9.8°, 10.3°, 11.6°, 13.2°, 13.6°, 15.3°, 15.5°, 16.5°, 17.8°, 18.2°, 19.2°, 19.4°, 19.8°, 20.1°, 20.6°, 23.0°, 23.3°, 23.8°, 24.1°, 24.5°, 26.0°, 27.2°, 28.3°, 29.5°, 32.2°, 34.3°, 35.2°, 36.9°, 38.2°和39.2°。

[0110] 替诺福韦艾拉酚胺乳清酸盐

[0111] 在一些实施方式中,提供了固体替诺福韦艾拉酚胺乳清酸盐。在一些实施方式中,提供了替诺福韦艾拉酚胺乳清酸盐的结晶形式。在一些实施方式中,提供了结晶替诺福韦艾拉酚胺乳清酸盐形式I。在一些实施方式中,提供了结晶替诺福韦艾拉酚胺乳清酸盐形式II。在一些实施方式中,提供了结晶替诺福韦艾拉酚胺乳清酸盐形式III。

[0112] 替诺福韦艾拉酚胺乳清酸盐形式I

[0113] 在一些实施方式中,提供了结晶替诺福韦艾拉酚胺乳清酸盐形式I,其中该结晶结构显示出基本上如图9中所示的X射线粉末衍射(XRPD)图谱。结晶替诺福韦艾拉酚胺乳清酸盐形式I可显示出基本上如图10中所示的差示扫描量热(DSC)热谱图。

[0114] 在一些实施方式中,结晶替诺福韦艾拉酚胺乳清酸盐形式I适用以下(a) - (b)中的至少一项或全部:(a)结晶替诺福韦艾拉酚胺乳清酸盐形式I具有基本上如图9中所示的XRPD图谱;(b)结晶替诺福韦艾拉酚胺乳清酸盐形式I具有基本上如图10中所示的DSC热谱图。

[0115] 在一些实施方式中,结晶替诺福韦艾拉酚胺乳清酸盐形式I具有以下特性:

[0116] 基本上如图9中所示的XRPD图谱

[0117] 基本上如图10中所示的DSC热谱图

[0118] 在一些实施方式中,结晶替诺福韦艾拉酚胺乳清酸盐形式I具有以最大强度显示至少两个、至少三个、至少四个、至少五个、至少六个、至少七个或至少八个 2θ 反射度的XRPD图谱,如基本上如图9所示的XRPD图谱。

[0119] 在某些实施方式中,结晶替诺福韦艾拉酚胺乳清酸盐形式I具有包含 $3.0^\circ, 5.9^\circ, 8.9^\circ$ 和 11.8° 处的 2θ 反射度($+-0.2$ 度 2θ)的XRPD图谱。在一些实施方式中,结晶替诺福韦艾拉酚胺乳清酸盐形式I具有包含 $3.0^\circ, 5.9^\circ, 8.9^\circ$ 和 11.8° 处的 2θ 反射度($+-0.2$ 度 2θ)以及 $14.8^\circ, 16.0^\circ, 17.7^\circ, 18.7^\circ$ 和 21.5° 处的一个或多个 2θ 反射度($+-0.2$ 度 2θ)的XRPD图谱。在一些实施方式中,结晶替诺福韦艾拉酚胺乳清酸盐形式I具有包含 $3.0^\circ, 5.9^\circ, 8.9^\circ$ 和 11.8° 处的 2θ 反射度($+-0.2$ 度 2θ)以及 $14.8^\circ, 16.0^\circ, 17.7^\circ, 18.7^\circ$ 和 21.5° 处的一个 2θ 反射度($+-0.2$ 度 2θ)的XRPD图谱。在一些实施方式中,结晶替诺福韦艾拉酚胺乳清酸盐形式I具有包含 $3.0^\circ, 5.9^\circ, 8.9^\circ$ 和 11.8° 处的 2θ 反射度($+-0.2$ 度 2θ)以及 $14.8^\circ, 16.0^\circ, 17.7^\circ, 18.7^\circ$ 和 21.5° 处的两个 2θ 反射度($+-0.2$ 度 2θ)的XRPD图谱。在一些实施方式中,结晶替诺福韦艾拉酚胺乳清酸盐形式I具有包含 $3.0^\circ, 5.9^\circ, 8.9^\circ$ 和 11.8° 处的 2θ 反射度($+-0.2$ 度 2θ)以及 $14.8^\circ, 16.0^\circ, 17.7^\circ, 18.7^\circ$ 和 21.5° 处的三个 2θ 反射度($+-0.2$ 度 2θ)的XRPD图谱。在一些实施方式中,结晶替诺福韦艾拉酚胺乳清酸盐形式I具有包含 $3.0^\circ, 5.9^\circ, 8.9^\circ$ 和 11.8° 处的 2θ 反射度($+-0.2$ 度 2θ)以及 $14.8^\circ, 16.0^\circ, 17.7^\circ, 18.7^\circ$ 和 21.5° 处的四个 2θ 反射度($+-0.2$ 度 2θ)的XRPD图谱。在一些实施方式中,结晶替诺福韦艾拉酚胺乳清酸盐形式I具有包含 $3.0^\circ, 5.9^\circ, 8.9^\circ, 11.8^\circ, 14.8^\circ, 16.0^\circ, 17.7^\circ, 18.7^\circ$ 和 21.5° 处的 2θ 反射度($+-0.2$ 度 2θ)的XRPD图谱。

[0120] 在一些实施方式中,结晶替诺福韦艾拉酚胺乳清酸盐形式I具有包含 $3.0^\circ, 3.5^\circ, 5.9^\circ, 8.9^\circ, 11.8^\circ, 14.8^\circ, 16.0^\circ, 17.7^\circ, 18.7^\circ$ 和 21.5° 处的 2θ 反射度($+-0.2$ 度 2θ)以及 $27.2^\circ, 28.7^\circ$ 和 31.5° 处的一个或多个 2θ 反射度($+-0.2$ 度 2θ)的XRPD图谱。在一些实施方式中,结晶替诺福韦艾拉酚胺乳清酸盐形式I具有包含 $3.0^\circ, 3.5^\circ, 5.9^\circ, 8.9^\circ, 11.8^\circ, 14.8^\circ, 16.0^\circ, 17.7^\circ, 18.7^\circ$ 和 21.5° 处的 2θ 反射度($+-0.2$ 度 2θ)以及 $27.2^\circ, 28.7^\circ$ 和 31.5° 处的一个 2θ 反射度($+-0.2$ 度 2θ)的XRPD图谱。在一些实施方式中,结晶替诺福韦艾拉酚胺乳清酸盐形式I具有包含 $3.0^\circ, 3.5^\circ, 5.9^\circ, 8.9^\circ, 11.8^\circ, 14.8^\circ, 16.0^\circ, 17.7^\circ, 18.7^\circ$ 和 21.5° 处的 2θ 反射度($+-0.2$ 度 2θ)以及 $27.2^\circ, 28.7^\circ$ 和 31.5° 处的两个 2θ 反射度($+-0.2$ 度 2θ)的XRPD图谱。在一些实施方式中,结晶替诺福韦艾拉酚胺乳清酸盐形式I具有包含 $3.0^\circ, 3.5^\circ, 5.9^\circ, 8.9^\circ, 11.8^\circ, 14.8^\circ, 16.0^\circ, 17.7^\circ, 18.7^\circ, 21.5^\circ, 27.2^\circ, 28.7^\circ$ 和 31.5° 处的 2θ 反射度($+-0.2$ 度 2θ)的XRPD图谱。在一些实施方式中,结晶替诺福韦艾拉酚胺乳清酸盐形式I具有包含选自以下的任意五个 2θ 反射度($+-0.2$ 度 2θ)的XRPD图谱: $3.0^\circ, 3.5^\circ, 5.9^\circ, 8.9^\circ, 11.8^\circ, 14.8^\circ, 16.0^\circ, 17.7^\circ, 18.7^\circ, 21.5^\circ, 27.2^\circ, 28.7^\circ$ 和 31.5° 。在一些实施方式中,结晶替诺福韦艾拉酚胺乳清酸盐形式I具有包含选自以下的任意七个 2θ 反射度($+-0.2$ 度 2θ)的XRPD图谱: $3.0^\circ, 3.5^\circ, 5.9^\circ, 8.9^\circ, 11.8^\circ, 14.8^\circ, 16.0^\circ, 17.7^\circ, 18.7^\circ, 21.5^\circ, 27.2^\circ, 28.7^\circ$ 和 31.5° 。在一些实施方式中,结晶替诺福韦艾拉酚胺乳清酸盐形式I具有包含选自以下的任意十个 2θ 反射度($+-0.2$ 度 2θ)的XRPD图谱: $3.0^\circ, 3.5^\circ, 5.9^\circ, 8.9^\circ, 11.8^\circ, 14.8^\circ, 16.0^\circ, 17.7^\circ, 18.7^\circ, 21.5^\circ, 27.2^\circ, 28.7^\circ$ 和 31.5° 。

[0121] 替诺福韦艾拉酚胺乳清酸盐形式II

[0122] 在一些实施方式中,提供了结晶替诺福韦艾拉酚胺乳清酸盐形式II,其中该结晶

结构显示出基本上如图11中所示的X射线粉末衍射(XRPD)图谱。结晶替诺福韦艾拉酚胺乳清酸盐形式II可显示出基本上如图12中所示的差示扫描量热(DSC)热谱图。

[0123] 在一些实施方式中,结晶替诺福韦艾拉酚胺乳清酸盐形式II适用以下(a)–(b)中的至少一项或全部:(a)结晶替诺福韦艾拉酚胺乳清酸盐形式II具有基本上如图11中所示的XRPD图谱;(b)结晶替诺福韦艾拉酚胺乳清酸盐形式II具有基本上如图12中所示的DSC热谱图。

[0124] 在一些实施方式中,结晶替诺福韦艾拉酚胺乳清酸盐形式II具有以下特性:

[0125] 基本上如图11中所示的XRPD图谱

[0126] 基本上如图12中所示的DSC热谱图

[0127] 在一些实施方式中,结晶替诺福韦艾拉酚胺乳清酸盐形式II具有以最大强度显示至少两个、至少三个、至少四个、至少五个、至少六个、至少七个或至少八个 2θ 反射度的的XRPD图谱,如基本上如图11中所示的XRPD图谱。

[0128] 在某些实施方式中,结晶替诺福韦艾拉酚胺乳清酸盐形式II具有包含 $3.4^\circ, 3.8^\circ, 6.9^\circ, 10.3^\circ$ 和 13.8° 处的 2θ 反射度($+-0.2$ 度 2θ)的XRPD图谱。在一些实施方式中,结晶替诺福韦艾拉酚胺乳清酸盐形式II具有包含 $3.4^\circ, 6.9^\circ, 10.3^\circ$ 和 13.8° 处的 2θ 反射度($+-0.2$ 度 2θ)以及 $15.4^\circ, 17.3^\circ, 19.0^\circ, 22.8^\circ$ 和 29.0° 处的一个或多个 2θ 反射度($+-0.2$ 度 2θ)的XRPD图谱。在一些实施方式中,结晶替诺福韦艾拉酚胺乳清酸盐形式II具有包含 $3.4^\circ, 6.9^\circ, 10.3^\circ$ 和 13.8° 处的 2θ 反射度($+-0.2$ 度 2θ)以及 $15.4^\circ, 17.3^\circ, 19.0^\circ, 22.8^\circ$ 和 29.0° 处的一个 2θ 反射度($+-0.2$ 度 2θ)的XRPD图谱。在一些实施方式中,结晶替诺福韦艾拉酚胺乳清酸盐形式II具有包含 $3.4^\circ, 6.9^\circ, 10.3^\circ$ 和 13.8° 处的 2θ 反射度($+-0.2$ 度 2θ)以及 $15.4^\circ, 17.3^\circ, 19.0^\circ, 22.8^\circ$ 和 29.0° 处的两个 2θ 反射度($+-0.2$ 度 2θ)的XRPD图谱。在一些实施方式中,结晶替诺福韦艾拉酚胺乳清酸盐形式II具有包含 $3.4^\circ, 6.9^\circ, 10.3^\circ$ 和 13.8° 处的 2θ 反射度($+-0.2$ 度 2θ)以及 $15.4^\circ, 17.3^\circ, 19.0^\circ, 22.8^\circ$ 和 29.0° 处的三个 2θ 反射度($+-0.2$ 度 2θ)的XRPD图谱。在一些实施方式中,结晶替诺福韦艾拉酚胺乳清酸盐形式II具有包含 $3.4^\circ, 6.9^\circ, 10.3^\circ$ 和 13.8° 处的 2θ 反射度($+-0.2$ 度 2θ)以及 $15.4^\circ, 17.3^\circ, 19.0^\circ, 22.8^\circ$ 和 29.0° 处的四个 2θ 反射度($+-0.2$ 度 2θ)的XRPD图谱。在一些实施方式中,结晶替诺福韦艾拉酚胺乳清酸盐形式II具有包含 $3.4^\circ, 6.9^\circ, 10.3^\circ, 13.8^\circ, 15.4^\circ, 17.3^\circ, 19.0^\circ, 22.8^\circ$ 和 29.0° 处的 2θ 反射度($+-0.2$ 度 2θ)以及 $15.4^\circ, 17.3^\circ, 19.0^\circ, 22.8^\circ$ 和 29.0° 处的 2θ 反射度($+-0.2$ 度 2θ)的XRPD图谱。

[0129] 在一些实施方式中,结晶替诺福韦艾拉酚胺乳清酸盐形式II具有包含 $3.4^\circ, 6.9^\circ, 10.3^\circ, 13.8^\circ, 15.4^\circ, 17.3^\circ, 19.0^\circ, 22.8^\circ$ 和 29.0° 处的 2θ 反射度($+-0.2$ 度 2θ)以及 18.4° 和 21.6° 处的一个或多个 2θ 反射度($+-0.2$ 度 2θ)的XRPD图谱。在一些实施方式中,结晶替诺福韦艾拉酚胺乳清酸盐形式II具有包含 $3.4^\circ, 6.9^\circ, 10.3^\circ, 13.8^\circ, 15.4^\circ, 17.3^\circ, 19.0^\circ, 22.8^\circ$ 和 29.0° 处的 2θ 反射度($+-0.2$ 度 2θ)以及 18.4° 和 21.6° 处的一个 2θ 反射度($+-0.2$ 度 2θ)的XRPD图谱。在一些实施方式中,结晶替诺福韦艾拉酚胺乳清酸盐形式II具有包含 $3.4^\circ, 6.9^\circ, 10.3^\circ, 13.8^\circ, 15.4^\circ, 17.3^\circ, 18.4^\circ, 19.0^\circ, 21.6^\circ, 22.8^\circ$ 和 29.0° 处的 2θ 反射度($+-0.2$ 度 2θ)的XRPD图谱。在一些实施方式中,结晶替诺福韦艾拉酚胺乳清酸盐形式II具有包含选自以下的任意五个 2θ 反射度($+-0.2$ 度 2θ)的XRPD图谱: $3.4^\circ, 3.8^\circ, 6.9^\circ, 10.3^\circ, 13.8^\circ, 15.4^\circ, 17.3^\circ, 18.4^\circ, 19.0^\circ, 21.6^\circ, 22.8^\circ$ 和 29.0° 。在一些实施方式中,结晶替诺福韦艾拉酚胺乳清酸盐形式II具有包含选自以下的任意七个 2θ 反射度($+-0.2$ 度 2θ)的XRPD图谱:

3.4°, 3.8°, 6.9°, 10.3°, 13.8°, 15.4°, 17.3°, 18.4°, 19.0°, 21.6°, 22.8° 和 29.0°。在一些实施方式中, 结晶替诺福韦艾拉酚胺乳清酸盐形式II具有包含选自以下的任意十个2θ反射度(+/-0.2度2θ)的XRPD图谱: 3.4°, 3.8°, 6.9°, 10.3°, 13.8°, 15.4°, 17.3°, 18.4°, 19.0°, 21.6°, 22.8° 和 29.0°。

[0130] 替诺福韦艾拉酚胺乳清酸盐形式III

[0131] 在一些实施方式中, 提供了结晶替诺福韦艾拉酚胺乳清酸盐形式III, 其中该结晶结构显示出基本上如图13中所示的X射线粉末衍射(XRPD)图谱。结晶替诺福韦艾拉酚胺乳清酸盐形式III可显示出基本上如图14中所示的差示扫描量热(DSC)热谱图。

[0132] 在一些实施方式中, 结晶替诺福韦艾拉酚胺乳清酸盐形式III适用以下(a) – (b) 中的至少一项或全部: (a) 结晶替诺福韦艾拉酚胺乳清酸盐形式III具有基本上如图13中所示的XRPD图谱; (b) 结晶替诺福韦艾拉酚胺乳清酸盐形式III具有基本上如图14中所示的DSC热谱图。

[0133] 在一些实施方式中, 结晶替诺福韦艾拉酚胺乳清酸盐形式III具有以下特性:

[0134] 基本上如图13中所示的XRPD图谱

[0135] 基本上如图14中所示的DSC热谱图

[0136] 在一些实施方式中, 结晶替诺福韦艾拉酚胺乳清酸盐形式III具有以最大强度显示至少两个、至少三个、至少四个、至少五个、至少六个、至少七个或至少八个2θ反射度的XRPD图谱, 如基本上如图13中所示的XRPD图谱。

[0137] 在某些实施方式中, 结晶替诺福韦艾拉酚胺乳清酸盐形式III具有包含3.8°, 9.4°, 12.4°, 15.7°和19.0°处的2θ反射度(+/-0.2度2θ)的XRPD图谱。在一些实施方式中, 结晶替诺福韦艾拉酚胺乳清酸盐形式III具有包含3.8°, 9.4°, 12.4°, 15.7°和19.0°处的2θ反射度(+/-0.2度2θ)以及8.3°, 16.4°, 24.5°, 26.6°和28.9°处的一个或多个2θ反射度(+/-0.2度2θ)的XRPD图谱。在一些实施方式中, 结晶替诺福韦艾拉酚胺乳清酸盐形式III具有包含3.8°, 9.4°, 12.4°, 15.7°和19.0°处的2θ反射度(+/-0.2度2θ)以及8.3°, 16.4°, 24.5°, 26.6°和28.9°处的一个2θ反射度(+/-0.2度2θ)的XRPD图谱。在一些实施方式中, 结晶替诺福韦艾拉酚胺乳清酸盐形式III具有包含3.8°, 9.4°, 12.4°, 15.7°和19.0°处的2θ反射度(+/-0.2度2θ)以及8.3°, 16.4°, 24.5°, 26.6°和28.9°处的两个2θ反射度(+/-0.2度2θ)的XRPD图谱。在一些实施方式中, 结晶替诺福韦艾拉酚胺乳清酸盐形式III具有包含3.8°, 9.4°, 12.4°, 15.7°和19.0°处的2θ反射度(+/-0.2度2θ)以及8.3°, 16.4°, 24.5°, 26.6°和28.9°处的三个2θ反射度(+/-0.2度2θ)的XRPD图谱。在一些实施方式中, 结晶替诺福韦艾拉酚胺乳清酸盐形式III具有包含3.8°, 9.4°, 12.4°, 15.7°和19.0°处的2θ反射度(+/-0.2度2θ)以及8.3°, 16.4°, 24.5°, 26.6°和28.9°处的四个2θ反射度(+/-0.2度2θ)的XRPD图谱。在一些实施方式中, 结晶替诺福韦艾拉酚胺乳清酸盐形式III具有包含3.8°, 8.3°, 9.4°, 12.4°, 15.7°, 16.4°, 19.0°, 24.5°, 26.6°和28.9°处的2θ反射度(+/-0.2度2θ)的XRPD图谱。

[0138] 在一些实施方式中, 结晶替诺福韦艾拉酚胺乳清酸盐形式III具有包含3.8°, 8.3°, 9.4°, 12.4°, 15.7°, 16.4°, 19.0°, 24.5°, 26.6°和28.9°处的2θ反射度(+/-0.2度2θ)以及6.9°, 22.8°和27.6°处的一个或多个2θ反射度(+/-0.2度2θ)的XRPD图谱。在一些实施方式中, 结晶替诺福韦艾拉酚胺乳清酸盐形式III具有包含3.8°, 8.3°, 9.4°, 12.4°, 15.7°, 16.4°, 19.0°, 24.5°, 26.6°和28.9°处的2θ反射度(+/-0.2度2θ)以及6.9°, 22.8°和27.6°处

的一个 2θ 反射度($+/ -0.2$ 度 2θ)的XRPD图谱。在一些实施方式中,结晶替诺福韦艾拉酚胺乳清酸盐形式III具有包含 $3.8^\circ, 8.3^\circ, 9.4^\circ, 12.4^\circ, 15.7^\circ, 16.4^\circ, 19.0^\circ, 24.5^\circ, 26.6^\circ$ 和 28.9° 处的 2θ 反射度($+/ -0.2$ 度 2θ)以及 $6.9^\circ, 22.8^\circ$ 和 27.6° 处的两个 2θ 反射度($+/ -0.2$ 度 2θ)的XRPD图谱。在一些实施方式中,结晶替诺福韦艾拉酚胺乳清酸盐形式III具有包含 $3.8^\circ, 6.9^\circ, 8.3^\circ, 9.4^\circ, 12.4^\circ, 15.7^\circ, 16.4^\circ, 19.0^\circ, 22.8^\circ, 24.5^\circ, 26.6^\circ, 27.6^\circ$ 和 28.9° 处的 2θ 反射度($+/ -0.2$ 度 2θ)的XRPD图谱。在一些实施方式中,结晶替诺福韦艾拉酚胺乳清酸盐形式III具有包含选自以下的任意五个 2θ 反射度($+/ -0.2$ 度 2θ)的XRPD图谱: $3.8^\circ, 6.9^\circ, 8.3^\circ, 9.4^\circ, 12.4^\circ, 15.7^\circ, 16.4^\circ, 19.0^\circ, 22.8^\circ, 24.5^\circ, 26.6^\circ, 27.6^\circ$ 和 28.9° 。在一些实施方式中,结晶替诺福韦艾拉酚胺乳清酸盐形式III具有包含选自以下的任意七个 2θ 反射度($+/ -0.2$ 度 2θ)的XRPD图谱: $3.8^\circ, 6.9^\circ, 8.3^\circ, 9.4^\circ, 12.4^\circ, 15.7^\circ, 16.4^\circ, 19.0^\circ, 22.8^\circ, 24.5^\circ, 26.6^\circ, 27.6^\circ$ 和 28.9° 。在一些实施方式中,结晶替诺福韦艾拉酚胺乳清酸盐形式III具有包含选自以下的任意十个 2θ 反射度($+/ -0.2$ 度 2θ)的XRPD图谱:

[0139] 替诺福韦艾拉酚胺香草酸盐

[0140] 在一些实施方式中,提供了固体替诺福韦艾拉酚胺香草酸盐。在一些实施方式中,提供了替诺福韦艾拉酚胺香草酸盐的结晶形式。

[0141] 替诺福韦艾拉酚胺香草酸盐

[0142] 在一些实施方式中,提供了结晶替诺福韦艾拉酚胺香草酸盐,其中该结晶结构显示出基本上如图15中所示的XRPD图谱。结晶替诺福韦艾拉酚胺香草酸盐可显示出基本上如图16中所示的DSC热谱图。

[0143] 在一些实施方式中,结晶替诺福韦艾拉酚胺香草酸盐适用以下(a) - (b) 中的至少一项、至少两项或全部:(a) 结晶替诺福韦艾拉酚胺香草酸盐具有基本上如图15中所示的XRPD图谱;(b) 结晶替诺福韦艾拉酚胺香草酸盐具有基本上如图16中所示的DSC热谱图。

[0144] 在一些实施方式中,结晶替诺福韦艾拉酚胺香草酸盐具有以下特性:

[0145] 基本上如图15中所示的XRPD图谱

[0146] 基本上如图16中所示的DSC热谱图。

[0147] 在一些实施方式中,结晶替诺福韦艾拉酚胺香草酸盐具有以最大强度显示至少两个、至少三个、至少四个、至少五个、至少六个、至少七个或至少八个 2θ 反射度的XRPD图谱,如基本上如图15中所示的XRPD图谱。

[0148] 在某些实施方式中,结晶替诺福韦艾拉酚胺香草酸盐具有包含 $6.6^\circ, 9.3^\circ$ 和 22.8° 处的 2θ 反射度($+/ -0.2$ 度 2θ)的XRPD图谱。在一些实施方式中,结晶替诺福韦艾拉酚胺香草酸盐具有包含 $6.6^\circ, 9.3^\circ$ 和 22.8° 处的 2θ 反射度($+/ -0.2$ 度 2θ)以及 $14.2^\circ, 15.2^\circ, 19.0^\circ$ 和 19.8° 处的一个或多个 2θ 反射度($+/ -0.2$ 度 2θ)的XRPD图谱。在一些实施方式中,结晶替诺福韦艾拉酚胺香草酸盐具有包含 $6.6^\circ, 9.3^\circ$ 和 22.8° 处的 2θ 反射度($+/ -0.2$ 度 2θ)以及 $14.2^\circ, 15.2^\circ, 19.0^\circ$ 和 19.8° 处的一个 2θ 反射度($+/ -0.2$ 度 2θ)的XRPD图谱。在一些实施方式中,结晶替诺福韦艾拉酚胺香草酸盐具有包含 $6.6^\circ, 9.3^\circ$ 和 22.8° 处的 2θ 反射度($+/ -0.2$ 度 2θ)以及 $14.2^\circ, 15.2^\circ, 19.0^\circ$ 和 19.8° 处的两个 2θ 反射度($+/ -0.2$ 度 2θ)的XRPD图谱。在一些实施方式中,结晶替诺福韦艾拉酚胺香草酸盐具有包含 $6.6^\circ, 9.3^\circ$ 和 22.8° 处的 2θ 反射度($+/ -0.2$ 度 2θ)以及 $14.2^\circ, 15.2^\circ, 19.0^\circ$ 和 19.8° 处的三个 2θ 反射度($+/ -0.2$ 度 2θ)的XRPD图谱。在一些实施方式中,结晶替诺福韦艾拉酚胺香草酸盐具有包含 $6.6^\circ, 9.3^\circ$ 和 22.8° 处的 2θ 反射度

(+/-0.2度2θ) 以及 14.2°, 15.2°, 19.0° 和 19.8° 处的四个 2θ 反射度 (+/-0.2度2θ) 的 XRPD 图谱。在一些实施方式中, 结晶替诺福韦艾拉酚胺香草酸盐具有包含 6.6°, 9.3°, 14.2°, 15.2°, 19.0°, 19.8° 和 22.8° 处的 2θ 反射度 (+/-0.2度2θ) 的 XRPD 图谱。

[0149] 在一些实施方式中, 结晶替诺福韦艾拉酚胺香草酸盐具有包含 6.6°, 9.3°, 14.2°, 15.2°, 19.0° 和 22.8° 处的 2θ 反射度 (+/-0.2度2θ) 以及 10.8°, 12.3°, 18.4°, 19.8°, 22.1°, 25.0° 和 32.4° 处的一个或多个 2θ 反射度 (+/-0.2度2θ) 的 XRPD 图谱。在一些实施方式中, 结晶替诺福韦艾拉酚胺香草酸盐具有包含 6.6°, 9.3°, 14.2°, 15.2°, 19.0° 和 22.8° 处的 2θ 反射度 (+/-0.2度2θ) 以及 10.8°, 12.3°, 18.4°, 19.8°, 22.1°, 25.0° 和 32.4° 处的一个 2θ 反射度 (+/-0.2度2θ) 的 XRPD 图谱。在一些实施方式中, 结晶替诺福韦艾拉酚胺香草酸盐具有包含 6.6°, 9.3°, 14.2°, 15.2°, 19.0° 和 22.8° 处的 2θ 反射度 (+/-0.2度2θ) 以及 10.8°, 12.3°, 18.4°, 19.8°, 22.1°, 25.0° 和 32.4° 处的两个 2θ 反射度 (+/-0.2度2θ) 的 XRPD 图谱。在一些实施方式中, 结晶替诺福韦艾拉酚胺香草酸盐具有包含 6.6°, 9.3°, 14.2°, 15.2°, 19.0° 和 22.8° 处的 2θ 反射度 (+/-0.2度2θ) 以及 10.8°, 12.3°, 18.4°, 19.8°, 22.1°, 25.0° 和 32.4° 处的三个 2θ 反射度 (+/-0.2度2θ) 的 XRPD 图谱。在一些实施方式中, 结晶替诺福韦艾拉酚胺香草酸盐具有包含 6.6°, 9.3°, 14.2°, 15.2°, 19.0° 和 22.8° 处的 2θ 反射度 (+/-0.2度2θ) 以及 10.8°, 12.3°, 18.4°, 19.8°, 22.1°, 25.0° 和 32.4° 处的四个 2θ 反射度 (+/-0.2度2θ) 的 XRPD 图谱。在一些实施方式中, 结晶替诺福韦艾拉酚胺香草酸盐具有包含 6.6°, 9.3°, 14.2°, 15.2°, 19.0° 和 22.8° 处的 2θ 反射度 (+/-0.2度2θ) 以及 10.8°, 12.3°, 18.4°, 19.8°, 22.1°, 25.0° 和 32.4° 处的五个 2θ 反射度 (+/-0.2度2θ) 的 XRPD 图谱。在一些实施方式中, 结晶替诺福韦艾拉酚胺香草酸盐具有包含 6.6°, 9.3°, 14.2°, 15.2°, 19.0° 和 22.8° 处的 2θ 反射度 (+/-0.2度2θ) 以及 10.8°, 12.3°, 18.4°, 19.8°, 22.1°, 25.0° 和 32.4° 处的六个 2θ 反射度 (+/-0.2度2θ) 的 XRPD 图谱。在一些实施方式中, 结晶替诺福韦艾拉酚胺香草酸盐具有包含 6.6°, 9.3°, 14.2°, 15.2°, 19.0° 和 22.8° 处的 2θ 反射度 (+/-0.2度2θ) 以及 10.8°, 12.3°, 18.4°, 19.8°, 22.1°, 25.0° 和 32.4° 处的七个 2θ 反射度 (+/-0.2度2θ) 的 XRPD 图谱。在一些实施方式中, 结晶替诺福韦艾拉酚胺香草酸盐具有包含 6.6°, 9.3°, 10.8°, 12.3°, 14.2°, 15.2°, 18.4°, 19.0°, 19.8°, 21.6°, 22.1°, 22.8°, 25.0° 和 32.4° 处的 2θ 反射度 (+/-0.2度2θ) 的 XRPD 图谱。在一些实施方式中, 结晶替诺福韦艾拉酚胺香草酸盐具有包含选自以下的任意五个 2θ 反射度 (+/-0.2度2θ) 的 XRPD 图谱: 6.6°, 9.3°, 10.8°, 12.3°, 14.2°, 15.2°, 15.9°, 18.4°, 19.0°, 19.8°, 21.6°, 22.1°, 22.8°, 25.0°, 27.7° 和 32.4°。在一些实施方式中, 结晶替诺福韦艾拉酚胺香草酸盐具有包含选自以下的任意七个 2θ 反射度 (+/-0.2度2θ) 的 XRPD 图谱: 6.6°, 9.3°, 10.8°, 12.3°, 14.2°, 15.2°, 15.9°, 18.4°, 19.0°, 19.8°, 21.6°, 22.1°, 22.8°, 25.0°, 27.7° 和 32.4°。在一些实施方式中, 结晶替诺福韦艾拉酚胺香草酸盐具有包含选自以下的任意十个 2θ 反射度 (+/-0.2度2θ) 的 XRPD 图谱: 6.6°, 9.3°, 10.8°, 12.3°, 14.2°, 15.2°, 15.9°, 18.4°, 19.0°, 19.8°, 21.6°, 22.1°, 22.8°, 25.0°, 27.7° 和 32.4°。

[0150] 替诺福韦艾拉酚胺双昔萘酸盐

[0151] 在一些实施方式中, 提供了固体替诺福韦艾拉酚胺双昔萘酸盐。在一些实施方式中, 提供了替诺福韦艾拉酚胺双昔萘酸盐的结晶形式。

[0152] 替诺福韦艾拉酚胺双昔萘酸盐

[0153] 在一些实施方式中, 提供了结晶替诺福韦艾拉酚胺双昔萘酸盐, 其中该结晶结构

显示出基本上如图17中所示的XRPD图谱。结晶替诺福韦艾拉酚胺双昔萘酸盐可显示出基本上如图18中所示的DSC热谱图。

[0154] 在一些实施方式中,结晶替诺福韦艾拉酚胺双昔萘酸盐适用以下(a) - (b) 中的至少一项、至少两项或全部: (a) 结晶替诺福韦艾拉酚胺双昔萘酸盐具有基本上如图17中所示的XRPD图谱; (b) 结晶替诺福韦艾拉酚胺双昔萘酸盐具有基本上如图18中所示的DSC热谱图。

[0155] 在一些实施方式中,结晶替诺福韦艾拉酚胺双昔萘酸盐具有以下特性:

[0156] 基本上如图17中所示的XRPD图谱

[0157] 基本上如图18中所示的DSC热谱图。

[0158] 在一些实施方式中,结晶替诺福韦艾拉酚胺双昔萘酸盐具有以最大强度显示至少两个、至少三个、至少四个、至少五个、至少六个、至少七个或至少八个 2θ 反射度的XRPD图谱,如基本上如图17所示的XRPD图谱。

[0159] 在某些实施方式中,结晶替诺福韦艾拉酚胺双昔萘酸盐具有包含 $4.5^\circ, 8.9^\circ, 14.4^\circ$ 和 15.4° 处的 2θ 反射度($+/-0.2$ 度 2θ)的XRPD图谱。在一些实施方式中,结晶替诺福韦艾拉酚胺双昔萘酸盐具有包含 $4.5^\circ, 8.9^\circ, 14.4^\circ$ 和 15.4° 处的 2θ 反射度($+/-0.2$ 度 2θ)以及 $7.7^\circ, 11.2^\circ, 18.8^\circ, 21.7^\circ$ 和 25.5° 处的一个或多个 2θ 反射度($+/-0.2$ 度 2θ)的XRPD图谱。在一些实施方式中,结晶替诺福韦艾拉酚胺双昔萘酸盐具有包含 $4.5^\circ, 8.9^\circ, 14.4^\circ$ 和 15.4° 处的 2θ 反射度($+/-0.2$ 度 2θ)以及 $7.7^\circ, 11.2^\circ, 18.8^\circ, 21.7^\circ$ 和 25.5° 处的一个 2θ 反射度($+/-0.2$ 度 2θ)的XRPD图谱。在一些实施方式中,结晶替诺福韦艾拉酚胺双昔萘酸盐具有包含 $4.5^\circ, 8.9^\circ, 14.4^\circ$ 和 15.4° 处的 2θ 反射度($+/-0.2$ 度 2θ)以及 $7.7^\circ, 11.2^\circ, 18.8^\circ, 21.7^\circ$ 和 25.5° 处的两个 2θ 反射度($+/-0.2$ 度 2θ)的XRPD图谱。在一些实施方式中,结晶替诺福韦艾拉酚胺双昔萘酸盐具有包含 $4.5^\circ, 8.9^\circ, 14.4^\circ$ 和 15.4° 处的 2θ 反射度($+/-0.2$ 度 2θ)以及 $7.7^\circ, 11.2^\circ, 18.8^\circ, 21.7^\circ$ 和 25.5° 处的三个 2θ 反射度($+/-0.2$ 度 2θ)的XRPD图谱。在一些实施方式中,结晶替诺福韦艾拉酚胺双昔萘酸盐具有包含 $4.5^\circ, 8.9^\circ, 14.4^\circ$ 和 15.4° 处的 2θ 反射度($+/-0.2$ 度 2θ)以及 $7.7^\circ, 11.2^\circ, 18.8^\circ, 21.7^\circ$ 和 25.5° 处的四个 2θ 反射度($+/-0.2$ 度 2θ)的XRPD图谱。在一些实施方式中,结晶替诺福韦艾拉酚胺双昔萘酸盐具有包含 $4.5^\circ, 8.9^\circ, 11.2^\circ, 14.4^\circ, 15.4^\circ, 18.8^\circ, 21.7^\circ$ 和 25.5° 处的 2θ 反射度($+/-0.2$ 度 2θ)的XRPD图谱。

[0160] 在一些实施方式中,结晶替诺福韦艾拉酚胺双昔萘酸盐具有包含 $4.5^\circ, 8.9^\circ, 11.2^\circ, 14.4^\circ, 15.4^\circ, 18.8^\circ, 21.7^\circ$ 和 25.5° 处的 2θ 反射度($+/-0.2$ 度 2θ)以及 $7.7^\circ, 14.7^\circ, 21.9^\circ, 25.9^\circ, 32.9^\circ, 33.8^\circ$ 和 36.5° 处的一个或多个 2θ 反射度($+/-0.2$ 度 2θ)的XRPD图谱。在一些实施方式中,结晶替诺福韦艾拉酚胺双昔萘酸盐具有包含 $4.5^\circ, 8.9^\circ, 11.2^\circ, 14.4^\circ, 15.4^\circ, 18.8^\circ, 21.7^\circ$ 和 25.5° 处的 2θ 反射度($+/-0.2$ 度 2θ)以及 $7.7^\circ, 18.8^\circ, 21.7^\circ, 21.9^\circ, 25.5^\circ, 25.9^\circ, 32.9^\circ, 33.8^\circ$ 和 36.5° 处的一个 2θ 反射度($+/-0.2$ 度 2θ)的XRPD图谱。在一些实施方式中,结晶替诺福韦艾拉酚胺双昔萘酸盐具有包含 $44.5^\circ, 8.9^\circ, 11.2^\circ, 14.4^\circ, 15.4^\circ, 18.8^\circ, 21.7^\circ$ 和 25.5° 处的 2θ 反射度($+/-0.2$ 度 2θ)以及 $7.7^\circ, 14.7^\circ, 21.9^\circ, 25.9^\circ, 32.9^\circ, 33.8^\circ$ 和 36.5° 处的两个 2θ 反射度($+/-0.2$ 度 2θ)的XRPD图谱。在一些实施方式中,结晶替诺福韦艾拉酚胺双昔萘酸盐具有包含 $4.5^\circ, 8.9^\circ, 11.2^\circ, 14.4^\circ, 15.4^\circ, 18.8^\circ, 21.7^\circ$ 和 25.5° 处的 2θ 反射度($+/-0.2$ 度 2θ)以及 $7.7^\circ, 14.7^\circ, 21.9^\circ, 25.9^\circ, 32.9^\circ, 33.8^\circ$ 和 36.5° 处的三个 2θ 反射度($+/-0.2$ 度 2θ)的XRPD图谱。在一些实施方式中,结晶替诺福韦艾拉酚胺双昔萘酸

盐具有包含4.5°, 8.9°, 11.2°, 14.4°, 15.4°, 18.8°, 21.7°和25.5°处的2θ反射度(+/-0.2度2θ)以及7.7°, 14.7°, 21.9°, 25.9°, 32.9°, 33.8°和36.5°处的四个2θ反射度(+/-0.2度2θ)的XRPD图谱。在一些实施方式中,结晶替诺福韦艾拉酚胺双昔萘酸盐具有包含4.5°, 8.9°, 11.2°, 14.4°, 15.4°, 18.8°, 21.7°和25.5°处的2θ反射度(+/-0.2度2θ)以及7.7°, 14.7°, 21.9°, 25.9°, 32.9°, 33.8°和36.5°处的五个2θ反射度(+/-0.2度2θ)的XRPD图谱。在一些实施方式中,结晶替诺福韦艾拉酚胺双昔萘酸盐具有包含4.5°, 8.9°, 11.2°, 14.4°, 15.4°, 18.8°, 21.7°和25.5°处的2θ反射度(+/-0.2度2θ)以及7.7°, 14.7°, 21.9°, 25.9°, 32.9°, 33.8°和36.5°处的六个2θ反射度(+/-0.2度2θ)的XRPD图谱。在一些实施方式中,结晶替诺福韦艾拉酚胺双昔萘酸盐具有包含4.5°, 8.9°, 11.2°, 14.4°, 15.4°, 18.8°, 21.7°和25.5°处的2θ反射度(+/-0.2度2θ)以及7.7°, 14.7°, 21.9°, 25.9°, 32.9°, 33.8°和36.5°处的七个2θ反射度(+/-0.2度2θ)的XRPD图谱。在一些实施方式中,结晶替诺福韦艾拉酚胺双昔萘酸盐具有包含4.5°, 7.7°, 8.9°, 11.2°, 13.4°, 14.4°, 14.7°, 15.4°, 15.7°, 17.0°, 18.3°, 18.8°, 21.7°, 21.9°, 25.5°, 25.9°, 32.9°, 33.8°和36.5°处的2θ反射度(+/-0.2度2θ)的XRPD图谱。在一些实施方式中,结晶替诺福韦艾拉酚胺双昔萘酸盐具有包含选自以下的任意五个2θ反射度(+/-0.2度2θ)的XRPD图谱:4.5°, 7.7°, 8.9°, 11.2°, 13.4°, 14.4°, 14.7°, 15.4°, 15.7°, 17.0°, 18.3°, 18.8°, 21.7°, 21.9°, 25.5°, 25.9°, 32.9°, 33.8°和36.5°。在一些实施方式中,结晶替诺福韦艾拉酚胺双昔萘酸盐具有包含选自以下的任意七个2θ反射度(+/-0.2度2θ)的XRPD图谱:4.5°, 7.7°, 8.9°, 11.2°, 13.4°, 14.4°, 14.7°, 15.4°, 15.7°, 17.0°, 18.3°, 18.8°, 21.7°, 21.9°, 25.5°, 25.9°, 32.9°, 33.8°和36.5°。在一些实施方式中,结晶替诺福韦艾拉酚胺双昔萘酸盐具有包含选自以下的任意十个2θ反射度(+/-0.2度2θ)的XRPD图谱:4.5°, 7.7°, 8.9°, 11.2°, 13.4°, 14.4°, 14.7°, 15.4°, 15.7°, 17.0°, 18.3°, 18.8°, 21.7°, 21.9°, 25.5°, 25.9°, 32.9°, 33.8°和36.5°。

[0161] 药物组合物

[0162] 出于施用目的,在某些实施方式中,本文所述的化合物作为原料化学品施用或配制成药物组合物。本发明的药物组合物包含治疗有效量的本文提供的替诺福韦艾拉酚胺的盐和/或共晶,以及药学上可接受的赋形剂。替诺福韦艾拉酚胺的盐和/或共晶以有效治疗感兴趣的特定疾病或病症的量存在于组合物中。替诺福韦艾拉酚胺的活性盐和/或共晶可由本领域技术人员确定,例如,如本文所述。本领域技术人员可以容易地确定合适的治疗有效浓度和剂量。在某些实施方式中,替诺福韦艾拉酚胺的盐和/或共晶以约5mg至约1,000mg的量存在于药物组合物中。在某些实施方式中,替诺福韦艾拉酚胺的盐和/或共晶以约5mg至约100mg的量存在于药物组合物中。在某些实施方式中,替诺福韦艾拉酚胺的盐和/或共晶以约20mg至约75mg的量存在于药物组合物中。在某些实施方式中,替诺福韦艾拉酚胺的盐和/或共晶以约25mg至约50mg的量存在于药物组合物中。在某些实施方式中,替诺福韦艾拉酚胺的盐和/或共晶以约25mg的量存在于药物组合物中。在某些实施方式中,替诺福韦艾拉酚胺的盐和/或共晶以约50mg的量存在于药物组合物中。在某些实施方式中,替诺福韦艾拉酚胺的盐和/或共晶以约75mg的量存在于药物组合物中。在某些实施方式中,替诺福韦艾拉酚胺的盐和/或共晶以约100mg的量存在于药物组合物中。在某些实施方式中,替诺福韦艾拉酚胺的盐和/或共晶以约25mg, 28mg, 30mg, 33mg, 35mg, 38mg, 40mg, 43mg, 45mg, 48mg或约50mg的量存在于药物组合物中。

[0163] 在一些实施方式中,所施用的本发明的药物组合物可以是长效制剂。在一些实施方式中,施用于受试者的本发明的药物组合物具有活性至少10天。在一些实施方式中,施用于受试者的本发明的药物组合物具有活性至少15天。在一些实施方式中,施用于受试者的本发明的药物组合物具有活性至少30天。在一些实施方式中,施用于受试者的本发明的药物组合物具有活性至少60天。在一些实施方式中,施用于受试者的本发明的药物组合物具有活性至少90天。在一些实施方式中,施用于受试者的本发明的药物组合物具有活性长达6个月。

[0164] 以纯净形式或在合适的药物组合物中施用本发明化合物可以通过任何可接受的药剂施用方式进行,以提供类似的效用。本发明的药物组合物可以通过将本发明的化合物与适当的药学上可接受的赋形剂组合而制备,并且可以配制成固体、半固体、液体或气体形式的制剂,例如片剂、胶囊剂、粉剂、颗粒剂、软膏剂、溶液剂、栓剂、注射剂、吸入剂、凝胶剂、微球和气溶胶。本发明的药物组合物可以通过将本发明的化合物与适当的药学上可接受的赋形剂组合而制备,并且可以配制成固体、半固体、液体或气体形式的制剂,例如固体分散体和固体溶液。施用此类药物组合物的典型途径包括但不限于口服、局部、透皮、吸入、肠胃外(包括皮下、肌肉内、静脉内、皮内、鞘内和硬膜外)、舌下、口腔、直肠、阴道、鼻内和肺部。在一个具体实施方式中,药物组合物是皮下注射剂。在一个具体实施方式中,药物组合物呈单位剂量形式,其中所述单位剂量形式是皮下注射剂。在一个具体实施方式中,药物组合物是片剂。配制本发明的药物组合物,以便在将组合物施用于患者时使其中含有的活性成分具有生物利用度。将施用于受试者或患者的组合物采取一个或多个剂量单位的形式,其中例如片剂可以是单剂量单位,并且气溶胶形式的本发明化合物的容器可以容纳多个剂量单位。制备此类剂量形式的实际方法对于本领域技术人员而言是已知的或者是显而易见的;例如,参见Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第20版 (Philadelphia College of Pharmacy and Science, 2000)。在任何情况下,待施用的组合物将含有治疗有效量的本发明化合物,用于根据本发明的教导治疗感兴趣的疾病或病症。

[0165] 在一些实施方式中,本发明的药物组合物可以通过肌内注射施用。特别地,提及“活性”包括将浓度最小值(C_{min})维持在高于针对HIV的有效水平。

[0166] 本发明的药物组合物可以通过制药领域熟知的方法制备。例如,旨在通过注射施用的药物组合物可以通过将本发明的化合物与无菌蒸馏水混合以形成溶液来制备。可加入表面活性剂或其它增溶赋形剂以促进均相溶液或悬浮液的形成。表面活性剂是与本发明化合物非共价相互作用以促进化合物在含水递送系统中的溶解或均匀悬浮的化合物。

[0167] 在其他实施方式中,用于口服施用的固体药物组合物的制备可以通过将治疗有效量的本发明化合物与至少一种适当的药学上可接受的赋形剂混合以形成固体预制剂组合物,然后可以容易地将其细分为同样有效的单位剂量形式,例如片剂、丸剂和胶囊剂。因此,在一些实施方式中,提供了药物组合物,其包括治疗有效量的替诺福韦艾拉酚胺的盐和/或共晶化合物以及药学上可接受的赋形剂。

[0168] 本发明的化合物以治疗有效量施用,所述治疗有效量将根据多种因素而变化,包括所用特定化合物的活性;化合物的代谢稳定性和作用时间;患者的年龄、体重、一般健康状况、性别和饮食;施用方式和时间;排泄速率;药物组合;特定疾病或病症的严重程度;以及接受治疗的受试者。在一些实施方式中,本发明的化合物可以单独施用或与其他抗病毒

剂联合施用,一天一次、或一天两次、或一天三次、或一天四次,只要患者受到感染、潜伏感染或以预防感染(例如多年、多月、多周或更多天)。在一些实施方式中,本发明化合物可以每七天一次单独施用或与其它抗病毒剂联合施用。在一些实施方式中,本发明化合物可以每14天一次单独施用或与其它抗病毒剂联合施用。在一些实施方式中,本发明化合物可以每21天一次单独施用或与其它抗病毒剂联合施用。在一些实施方式中,本发明化合物可以每28天一次单独施用或与其它抗病毒剂联合施用。在一些实施方式中,本发明化合物可以每月一次单独施用或与其它抗病毒剂联合施用。

[0169] 还提供了包含如本文所述的替诺福韦艾拉酚胺的盐和/或共晶的组合物。在一个具体实施方式中,提供了包含一种本文所述的替诺福韦艾拉酚胺的盐和/或共晶的组合物。在一个具体实施方式中,提供了包含两种本文所述的替诺福韦艾拉酚胺的盐和/或共晶的组合物。在一个具体实施方式中,提供了包含三种本文所述的替诺福韦艾拉酚胺的盐和/或共晶的组合物。在一个具体实施方式中,提供了包含四种本文所述的替诺福韦艾拉酚胺的盐和/或共晶的组合物。在其他实施方式中,本文所述的组合物可包含基本上纯的结晶形式,或可基本上不含其他结晶形式和/或杂质。

[0170] 在一些实施方式中,组合物包含替诺福韦艾拉酚胺的盐和/或共晶的结晶形式。在某些实施方式中,提供了包含如本文所述的结晶形式的组合物,其中组合物中的替诺福韦艾拉酚胺的盐和/或共晶基本上是纯的(即,基本上纯的本文所述的替诺福韦艾拉酚胺半双羟萘酸盐形式I、替诺福韦艾拉酚胺半双羟萘酸盐形式II、替诺福韦艾拉酚胺癸二酸盐形式I、替诺福韦艾拉酚胺萘磺酸盐形式I、替诺福韦艾拉酚胺乳清酸盐形式I、替诺福韦艾拉酚胺乳清酸盐形式II和替诺福韦艾拉酚胺形式III)。在包含替诺福韦艾拉酚胺的盐和/或共晶的结晶形式的组合物的特定实施方式中,至少约50%,至少约60%,至少约70%,至少约80%,至少约85%,至少约90%,至少约95%,至少约96%,至少约97%,至少约98%或至少约99%的存在于组合物中的替诺福韦艾拉酚胺的盐和/或共晶是本文公开的结晶形式之一。在某些实施方式中,组合物包含至少约50%,至少约60%,至少约70%,至少约80%,至少约85%,至少约90%,至少约95%,至少约96%,至少约97%,至少约98%或至少约99%的替诺福韦艾拉酚胺的盐和/或共晶的结晶形式之一。

[0171] 在某些实施方式中,提供了包含如本文所述的结晶形式的组合物,其中组合物内的替诺福韦艾拉酚胺的盐和/或共晶是基本上纯的如本文所述的替诺福韦艾拉酚胺香草酸盐和/或替诺福韦艾拉酚胺双昔萘酸盐。在包含替诺福韦艾拉酚胺的盐和/或共晶的结晶形式的组合物的特定实施方式中,至少约50%,至少约60%,至少约70%,至少约80%,至少约85%,至少约90%,至少约95%,至少约96%,至少约97%,至少约98%或至少约99%的存在于组合物中的替诺福韦艾拉酚胺的盐和/或共晶是如本文公开的替诺福韦艾拉酚胺香草酸盐或替诺福韦艾拉酚胺双昔萘酸盐。在某些实施方式中,组合物包含至少约50%,至少约60%,至少约70%,至少约80%,至少约85%,至少约90%,至少约95%,至少约96%,至少约97%,至少约98%或至少约99%的如本文公开的替诺福韦艾拉酚胺香草酸盐或替诺福韦艾拉酚胺双昔萘酸盐。

[0172] 在包含本文公开的结晶形式的组合物的其他实施方式中,小于约50%,小于约40%,小于约30%,小于约20%,小于约10%,小于约5%,小于约4%,小于约3%,小于约2%或小于约1%的存在于组合物中替诺福韦艾拉酚胺的盐和/或共晶是替诺福韦艾拉酚胺的

盐和/或共晶的其它无定形或结晶形式和/或杂质。

[0173] 在包含本文公开的结晶形式的组合物的其他实施方式中,相对于存在的结晶形式的质量,杂质占总质量的小于约5%,小于约4%,小于约3%,小于约2%或小于约1%。例如,杂质可包括合成替诺福韦艾拉酚胺的盐和/或共晶的副产物、污染物、降解产物、其他结晶形式、无定形形式、水和溶剂。在某些实施方式中,杂质包括来自合成替诺福韦艾拉酚胺的盐和/或共晶的过程的副产物。在某些实施方式中,杂质包括来自合成替诺福韦艾拉酚胺的盐和/或共晶的过程的污染物。在某些实施方式中,杂质包括替诺福韦艾拉酚胺的盐和/或共晶的降解产物。在某些实施方式中,杂质包括替诺福韦艾拉酚胺的盐和/或共晶的其他结晶形式。在某些实施方式中,杂质包括替诺福韦艾拉酚胺的盐和/或共晶的无定形形式。在某些实施方式中,杂质包括水或溶剂。在包含本文公开的结晶形式的组合物的某些实施方式中,杂质选自来自合成替诺福韦艾拉酚胺的盐和/或共晶的副产物、污染物、降解产物、其他结晶形式、无定形形式、水、溶剂及其组合。

[0174] 组合疗法

[0175] 在某些实施方式中,提供了治疗或预防患有HIV感染或有HIV感染风险的人类中的HIV感染的方法,其包括向所述人类组合施用治疗有效量的本文公开的化合物或其药学上可接受的盐,以及治疗有效量的一种或多种(例如,一种、两种、三种、一种或两种、或一种至三种)另外的治疗剂。在一个实施方式中,提供了治疗患有HIV感染或有HIV感染风险的人类中的HIV感染的方法,其包括向所述人类组合施用治疗有效量的本文公开的化合物或其药学上可接受的盐,以及治疗有效量的一种或多种(例如,一种、两种、三种、一种或两种、或一种至三种)另外的治疗剂。

[0176] 在一个实施方式中,提供了药物组合物,其包含本文公开的化合物或其药学上可接受的盐,以及一种或多种(例如,一种、两种、三种、一种或两种、或一种至三种)另外的治疗剂和药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

[0177] 在某些实施方式中,本公开提供了治疗HIV感染的方法,其包括向有此需要的患者组合施用治疗有效量的本文公开的化合物或其药学上可接受的盐,以及治疗有效量的一种或多种适于治疗HIV感染的另外的治疗剂。

[0178] 在某些实施方式中,本文公开的化合物或其药学上可接受的盐与一种、两种、三种、四种或更多种另外的治疗剂组合。在某些实施方式中,本文公开的化合物或其药学上可接受的盐与两种另外的治疗剂组合。在其他实施方式中,本文公开的化合物或其药学上可接受的盐与三种另外的治疗剂组合。在进一步的实施方式中,本文公开的化合物或其药学上可接受的盐与四种另外的治疗剂组合。所述一种、两种、三种、四种或更多种另外的治疗剂可以是选自相同类别治疗剂的不同的治疗剂,和/或它们可以选自不同类别的治疗剂。

[0179] HIV组合疗法的施用

[0180] 在某些实施方式中,本文公开的化合物与一种或多种另外的治疗剂一起施用。本文公开的化合物与一种或多种另外的治疗剂的共同施用通常是指同时或顺序施用本文公开的化合物以及一种或多种另外的治疗剂,使得治疗有效量的本文公开的化合物以及一种或多种另外的治疗剂均存在于患者的身体内。当顺序施用时,可以以两次或多次施用来施用所述组合。

[0181] 共同施用包括在施用单位剂量的一种或多种另外的治疗剂之前或之后施用单位剂量的本文公开的化合物。例如,本文公开的化合物可以在施用一种或多种另外的治疗剂的数秒、数分钟或数小时内施用。在一些实施方式中,首先施用单位剂量的本文公开的化合物,然后在数秒或数分钟内施用单位剂量的一种或多种另外的治疗剂。或者,首先施用单位剂量的一种或多种另外的治疗剂,然后在数秒或数分钟内施用单位剂量的本文公开的化合物。在其他实施方式中,首先施用单位剂量的本文公开的化合物,然后在数小时时段(例如,1-12小时)后施用单位剂量的一种或多种另外的治疗剂。在其他实施方式中,首先施用单位剂量的一种或多种另外的治疗剂,然后在数小时时段(例如,1-12小时)后施用单位剂量的本文公开的化合物。

[0182] 在某些实施方式中,本文公开的化合物与一种或多种另外的治疗剂以单一剂量形式组合以同时施用于患者,例如作为用于口服施用的固体剂型。

[0183] 在某些实施方式中,将式(I)的化合物配制成片剂,所述片剂可任选地含有一种或多种用于治疗HIV的其他化合物。在某些实施方式中,片剂可以含有用于治疗HIV的另外的活性成分,例如HIV蛋白酶抑制剂、HIV逆转录酶的非核昔或非核昔酸抑制剂、HIV逆转录酶的核昔或核昔酸抑制剂、HIV整合酶抑制剂、HIV非催化位点(或变构)整合酶抑制剂、药代动力学增强剂及其组合。

[0184] 在某些实施方式中,此类片剂适合每日一次给药。

[0185] HIV组合疗法

[0186] 在上述实施方式中,所述另外的治疗剂可以是抗HIV药剂。HIV蛋白酶抑制剂、HIV逆转录酶的非核昔或非核昔酸抑制剂、HIV逆转录酶的核昔或核昔酸抑制剂、HIV整合酶抑制剂、HIV非催化位点(或变构)整合酶抑制剂、HIV进入抑制剂、HIV成熟抑制剂、免疫调节剂、免疫治疗剂、抗体-药物缀合物,基因修饰物、基因编辑物(如CRISPR/Cas9、锌指核酸酶、归巢核酸酶、合成核酸酶、TALEN)、细胞疗法(如嵌合抗原受体T细胞(CAR-T)和工程化T细胞受体(TCR-T))、潜伏期逆转剂、靶向HIV衣壳的化合物、基于免疫的疗法、磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)抑制剂、HIV抗体、双特异性抗体和“抗体样”治疗蛋白、HIV p17基质蛋白抑制剂、IL-13拮抗剂、肽基-脯氨酰顺-反异构酶A调节剂、蛋白二硫键异构酶抑制剂、补体C5a受体拮抗剂、DNA甲基转移酶抑制剂、HIV vif基因调节剂、Vif二聚化拮抗剂、HIV-1病毒感染因子抑制剂、TAT蛋白抑制剂、HIV-1Nef调节剂、Hck酪氨酸激酶调节剂、混合谱系激酶-3(MLK-3)抑制剂、HIV-1剪接抑制剂、Rev蛋白抑制剂、整合素拮抗剂、核蛋白抑制剂、剪接因子调节剂、含COMM结构域蛋白1调节剂、HIV核糖核酸酶H抑制剂、retrocyclin调节剂、CDK-9抑制剂、树突状ICAM-3捕获非整合素1抑制剂、HIV GAG蛋白抑制剂、HIV POL蛋白抑制剂、补体因子H调节剂、泛素连接酶抑制剂、脱氧胞苷激酶抑制剂、细胞周期蛋白依赖的激酶抑制剂、前蛋白转化酶PC9刺激剂、ATP依赖的RNA解旋酶DDX3X抑制剂、逆转录酶启动复合物抑制剂、G6PD和NADH-氧化酶抑制剂、药代动力学增强剂、HIV基因疗法、HIV疫苗,以及它们的组合。

[0187] 在一些实施方式中,所述另外的治疗剂选自:用于HIV的组合药物、用于治疗HIV的其他药物、HIV蛋白酶抑制剂、HIV逆转录酶抑制剂、HIV整合酶抑制剂、HIV非催化位点(或变构)整合酶抑制剂、HIV进入(融合)抑制剂、HIV成熟抑制剂、潜伏期逆转剂、衣壳抑制剂、基于免疫的疗法、PI3K抑制剂、HIV抗体、双特异性抗体和“抗体样”治疗性蛋白,以及它们的组合。

[0188] HIV组合药物

[0189] 组合药物的实例包括 **ATRIPLA**[®] (依法韦仑, 替诺福韦地索普西富马酸盐和恩曲他滨); **COMPLERA**[®] (利匹韦林, 替诺福韦地索普西富马酸盐和恩曲他滨); **STRIBILD**[®] (埃替格韦, 可比司他、替诺福韦地索普西富马酸盐和恩曲他滨); **TRUVADA**[®] (替诺福韦地索普西富马酸盐和恩曲他滨; TDF+FTC); **DESCOVY**[®] (替诺福韦艾拉酚胺和恩曲他滨); **ODEFSEY**[®] (替诺福韦艾拉酚胺, 恩曲他滨和利匹韦林); **GENVOYA**[®] (替诺福韦艾拉酚胺, 恩曲他滨, 可比司他和埃替格韦); 地瑞那韦, 替诺福韦艾拉酚胺半富马酸盐, 恩曲他滨和可比司他; 依法韦仑, 拉米夫定和替诺福韦地索普西富马酸盐; 拉米夫定和替诺福韦地索普西富马酸盐; 替诺福韦和拉米夫定; 替诺福韦艾拉酚胺和恩曲他滨; 替诺福韦艾拉酚胺半富马酸盐和恩曲他滨; 替诺福韦艾拉酚胺半富马酸盐, 恩曲他滨, 和利匹韦林; 替诺福韦艾拉酚胺半富马酸盐, 恩曲他滨, 可比司他和埃替格韦; **COMBIVIR**[®] (齐多夫定和拉米夫定; AZT+3TC); **EPZICOM**[®] (**LIVEXA**[®]; 硫酸阿巴卡韦和拉米夫定; ABC+3TC); **KALETRA**[®] (**ALUVIA**[®]; 洛匹那韦和利托那韦); **TRIUMEQ**[®] (度鲁特韦, 阿巴卡韦和拉米夫定); **TRIZIVIR**[®] (硫酸阿巴卡韦, 齐多夫定和拉米夫定; ABC+AZT+3TC); 阿扎那韦和可比司他; 硫酸阿扎那韦和可比司他; 硫酸阿扎那韦和利托那韦; 地瑞那韦和可比司他; 度鲁特韦和利匹韦林; 度鲁特韦和利匹韦林盐酸盐; cabotegravir 和利匹韦林; cabotegravir 和利匹韦林盐酸盐; 度鲁特韦, 硫酸阿巴卡韦和拉米夫定; 拉米夫定, 奈韦拉平和齐多夫定; 雷特格韦和拉米夫定; 多拉韦林, 拉米夫定和替诺福韦地索普西富马酸盐; 多拉韦林, 拉米夫定和替诺福韦地索普西; 度鲁特韦+拉米夫定; 拉米夫定+阿巴卡韦+齐多夫定; 拉米夫定+阿巴卡韦, 拉米夫定+替诺福韦地索普西富马酸盐, 拉米夫定+齐多夫定+奈韦拉平, 洛匹那韦+利托那韦, 洛匹那韦+利托那韦+阿巴卡韦+拉米夫定, 洛匹那韦+利托那韦+齐多夫定+拉米夫定, 替诺福韦+拉米夫定; 替诺福韦地索普西富马酸盐+恩曲他滨+盐酸利匹韦林, 洛匹那韦, 利托那韦, 齐多夫定和拉米夫定; Vacc-4x 和罗米地辛; 以及APH-0812。

[0190] 其他HIV药物

[0191] 用于治疗HIV的其他药物的实例包括乙酰吗啉、阿拉泊韦、BanLec、去铁酮 (deferiprone)、Gammimune、metenkefalin、纳曲酮、Prolastin、REP 9、RPI-MN、VSSP、H1viral、SB-728-T、1,5-二咖啡酰奎宁酸、rHIV7-sh1-TAR-CCR5RZ、AAV-eCD4-Ig基因疗法、MazF基因疗法、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以及VIR-576。

[0192] HIV蛋白酶抑制剂

[0193] HIV蛋白酶抑制剂的实例包括安普那韦、阿扎那韦、brecanavir、地瑞那韦、夫沙那韦、夫沙那韦钙、茚地那韦、硫酸茚地那韦、洛匹那韦、奈非那韦、甲磺酸奈非那韦、利托那韦、沙奎那韦、甲磺酸沙奎那韦、替拉那韦、DG-17、TMB-657 (PPL-100)、T-169、BL-008和TMC-

310911。

[0194] HIV逆转录酶抑制剂

[0195] HIV逆转录酶的非核苷或非核苷酸抑制剂的实例包括达匹维林、地拉夫定、甲磺酸地拉夫定、多拉韦林、依法韦仑、依曲韦林、香菇多糖、奈韦拉平、利匹韦林、AIC-292、KM-023和VM-1500。

[0196] HIV逆转录酶核苷或核苷酸抑制剂的实例包括阿德福韦、阿德福韦酯、阿兹夫定、恩曲他滨、替诺福韦、替诺福韦艾拉酚胺、替诺福韦艾拉酚胺富马酸盐、替诺福韦艾拉酚胺半富马酸盐、替诺福韦地索普西、替诺福韦地索普西富马酸盐、替诺福韦地索普西半富马酸盐、VIDEX[®]和VIDEX EC[®] (地达诺新,dd1)、阿巴卡韦、硫酸阿巴卡韦、阿洛夫定、阿普瑞西他滨、censavudine、地达诺新、艾夫他滨、festinavir、磷夫定酯 (fisalvudine tidoxil)、CMX-157、达匹韦林、多拉韦林、依曲韦林、0CR-5753、替诺福韦地索普西乳清酸盐、福齐夫定替酯、拉米夫定、phosphazid、司他夫定、扎西他滨、齐多夫定、GS-9131、GS-9148和KP-1461。

[0197] HIV整合酶抑制剂

[0198] HIV整合酶抑制剂的实例包括埃替格韦、姜黄素、姜黄素衍生物、菊苣酸、菊苣酸衍生物、3,5-二咖啡酰奎宁酸、3,5-二咖啡酰奎宁酸衍生物、金精三羧酸、金精三羧酸衍生物、咖啡酸苯乙酯、咖啡酸苯乙酯衍生物、酪氨酸磷酸化抑制剂、酪氨酸磷酸化抑制剂衍生物、槲皮素、槲皮素衍生物、雷特格韦、度鲁特韦、JTK-351、bictegravir、AVX-15567、cabotegravir (长效可注射)、二酮喹啉-4-1衍生物、整合酶-LEDGF抑制剂、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和cabotegravir。

[0199] HIV非催化位点或变构整合酶抑制剂 (NCINI) 的实例包括CX-05045、CX-05168和CX-14442。

[0200] HIV进入抑制剂

[0201] HIV进入 (融合) 抑制剂的实例包括赛尼克韦罗 (cenicriviroc)、CCR5抑制剂、gp41抑制剂、CD4附着抑制剂、gp120抑制剂和CXCR4抑制剂。

[0202] CCR5抑制剂的实例包括阿普韦罗、维克韦罗、马拉韦罗、赛尼克韦罗、PRO-140、adaptavir (RAP-101)、尼非韦罗 (TD-0232)、抗GP120/CD4或CCR5双特异性抗体、B-07、MB-66、多肽C25P、TD-0680和vMIP (Haimipu)。

[0203] gp41抑制剂的实例包括艾博韦肽、恩夫韦肽、BMS-986197、恩夫韦肽改良生物药 (biobetter)、恩夫韦肽生物仿制药 (biosimilar)、HIV-1融合抑制剂 (P26-Bapc)、ITV-1、ITV-2、ITV-3、ITV-4、PIE-12三聚体和西夫韦肽。

[0204] CD4附着抑制剂的实例包括伊巴利珠单抗和CADA类似物。

[0205] gp120抑制剂的实例包括Radha-108 (receptol) 3B3-PE38、BanLec、基于膨润土的纳米药物、磷坦姆沙韦氨丁三醇、IQP-0831和BMS-663068。

[0206] CXCR4抑制剂的实例包括普乐沙福、ALT-1188、N15肽和vMIP (Haimipu)。

[0207] HIV成熟抑制剂

[0208] HIV成熟抑制剂的实例包括BMS-955176和GSK-2838232。

[0209] 潜伏期逆转剂

[0210] 潜伏期逆转剂的实例包括组蛋白脱乙酰酶 (HDAC) 抑制剂、诸如硼替佐米 (velcade) 的蛋白酶体抑制剂、蛋白激酶C (PKC) 活化剂、BET-溴结构域4 (BRD4) 抑制剂、离子霉素、PMA、SAHA (辛二酰苯胺异羟肟酸, 或辛二酰、苯胺、以及异羟肟酸) 、IL-15、JQ1、双硫仑、两性霉素B、泛素抑制剂如拉格唑拉类似物, 以及GSK-343。

[0211] HDAC抑制剂的实例包括罗米地辛、伏立诺他和帕比司他。

[0212] PKC活化剂的实例包括吲哚内酰胺、prostratin、巨大戟醇B和DAG-内酯。

[0213] 衣壳抑制剂

[0214] 衣壳抑制剂的实例包括衣壳聚合抑制剂或破坏衣壳的化合物、HIV核衣壳p7 (NCp7) 抑制剂如偶氮二甲酰胺、HIV p24衣壳蛋白抑制剂、AVI-621、AVI-101、AVI-201、AVI-301和AVI-CAN1-15系列。

[0215] 基于免疫的疗法

[0216] 基于免疫的疗法的实例包括toll样受体调节剂例如tlr1、tlr2、tlr3、tlr4、tlr5、tlr6、tlr7、tlr8、tlr9、tlr10、tlr11、tlr12和tlr13；程序性细胞死亡蛋白1 (Pd-1) 调节剂；程序性死亡-配体1 (Pd-L1) 调节剂；IL-15激动剂；DermaVir；白细胞介素-7；奎宁(羟氯喹)；白细胞介素(阿地白介素, IL-2)；干扰素 α ；干扰素 α -2b；干扰素 α -n3；聚乙二醇化干扰素 α ；干扰素 γ ；羟基脲；吗替麦考酚酯 (MPA) 及其酯衍生物吗替麦考酚酯 (MMF)；利巴韦林；rintatolimod, 聚合物聚乙烯亚胺 (PEI)；gepon；rintatolimod；IL-12；WF-10；VGV-1；MOR-22；BMS-936559；CYT-107，白细胞介素-15/Fc融合蛋白, normferon, 聚乙二醇干扰素 α -2a, 聚乙二醇干扰素 α -2b, 重组白细胞介素-15, RPI-MN, GS-9620和IR-103。

[0217] 磷脂酰肌醇3-激酶 (PI3K) 抑制剂

[0218] PI3K抑制剂的实例包括艾代拉里斯、alpelisib、buparlisib、CAI乳清酸盐、copanlisib、duvelisib、gedatolisib、奈拉替尼、panulisib、哌立福辛、pictilisib、pilaralisib、puquitinib甲磺酸盐、rigosertib、rigosertib钠、sonolisib、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和ZSTK-474。

[0219] α -4/ β -7拮抗剂

[0220] 整联蛋白 α -4/ β -7拮抗剂的实例包括PTG-100、TRK-170、阿布鲁马单抗、etrolizumab、carotegrast甲酯和vedolizumab。

[0221] HIV抗体、双特异性抗体和“抗体样”治疗性蛋白

[0222] HIV抗体、双特异性抗体和“抗体样”治疗性蛋白的实例包括DARTs[®]、DUOBODIES[®]、BITES[®]、XmAbs[®]、TandAbs[®]、Fab衍生物、bnAB (广泛中和HIV-1抗体)、BMS-936559、TMB-360以及靶向HIV gp120或gp41的那些、靶向HIV的抗体-招募分子、抗CD63单克隆抗体、抗GB病毒C抗体、抗GP120/CD4、CCR5双特异性抗体、抗nef单结构域抗体、抗Rev抗体、骆驼科动物衍生的抗CD18抗体、骆驼科动物衍生的抗ICAM-1抗体、DCVax-001、gp140靶向抗体、基于gp41的HIV治疗性抗体、人重组单克隆抗体 (PGT-121)、伊巴利珠单抗、Immuglo、MB-66。

[0223] 以此种方式靶向HIV的那些抗体的实例包括巴维昔单抗、UB-421、C2F5、C2G12、

C4E10、C2F5+C2G12+C4E10、3-BNC-117、PGT145、PGT121、MDX010(伊匹单抗)、VRC01、A32、7B2、10E8、VRC-07-523、VRC-HIVMA080-00-AB、MGD-014和VRC07。

[0224] 药代动力学增强剂

[0225] 药代动力学增强剂的实例包括可比司他和利托那韦。

[0226] 另外的治疗剂

[0227] 另外的治疗剂的实例包括在以下中公开的化合物:WO 2004/096286(吉利德科学公司)、WO 2006/015261(吉利德科学公司)、WO 2006/110157(吉利德科学公司)、WO 2012/003497(吉利德科学公司))、WO 2012/003498(吉利德科学公司)、WO 2012/145728(吉利德科学公司)、WO 2013/006738(吉利德科学公司)、WO 2013/159064(吉利德科学公司)、WO 2014/100323(吉利德科学公司)、US 2013/0165489(宾夕法尼亚大学)、US 2014/0221378(日本烟草公司)、US 2014/0221380(日本烟草公司)、WO 2009/062285(勃林格殷格翰公司)、WO 2010/130034(勃林格殷格翰公司)、WO 2013/006792(Pharma Resources)、US 2014/0221356(吉利德科学公司)、US 2010/0143301(吉利德科学公司)以及WO 2013/091096(勃林格殷格翰公司)。

[0228] HIV疫苗

[0229] HIV疫苗的实例包括肽疫苗、重组亚单位蛋白疫苗、活载体疫苗、DNA疫苗、CD4衍生肽疫苗、疫苗组合、rgp120(AIDSVAx)、ALVAC HIV(vCP1521)/AIDSVAx B/E(gp120)(RV144)、单体gp120HIV-1亚型C疫苗、Remune、ITV-1、Contre Vir、Ad5-ENVA-48、DCVax-001(CDX-2401)、Vacc-4x、Vacc-C5、VAC-3S、多分支(multiclade)DNA重组腺病毒-5(rAd5)、Pennvax-G、Pennvax-GP、HIV-TriMix-mRNA疫苗、HIV-LAMP-vax、Ad35、Ad35-GRIN、NAcGM3/VSSP ISA-51、聚-ICLC含佐剂的疫苗、TatImmune、GTU-multiHIV(FIT-06)、gp140[8]V2.TV1+MF-59、rVSVIN HIV-1gag疫苗、SeV-Gag疫苗、AT-20、DNK-4、ad35-Grin/ENV、TBC-M4、HIVAX、HIVAX-2、NYVAC-HIV-PT1、NYVAC-HIV-PT4、DNA-HIV-PT123、rAAV1-PG9DP、GOVX-B11、GOVX-B21、TVI-HIV-1、Ad-4(Ad4-env Clade C+Ad4-mGag)、EN41-UGR7C、EN41-FPA2、PreVaxTat、AE-H、MYM-V101、CombiHIVvac、ADVAX、MYM-V201、MVA-CMDR、DNA-Ad5gag/pol/nef/nev(HVTN505)、MVATG-17401、ETV-01、CDX-1401、rcAD26.MOS1.HIV-Env、Ad26.Mod.HIV疫苗、AGS-004、AVX-101、AVX-201、PEP-6409、SAV-001、ThV-01、TL-01、TUTI-16、VGX-3300、IHV-001,以及病毒样颗粒疫苗如假病毒颗粒疫苗、CombiVICHvac、LFn-p24B/C融合疫苗、基于GTU的DNA疫苗、HIVgag/pol/nef/env DNA疫苗、抗TAT HIV疫苗、缀合多肽疫苗、树突状细胞疫苗、基于gag的DNA疫苗、GI-2010、gp41HIV-1疫苗、HIV疫苗(PIKA佐剂)、Ii-key/MHC II类表位杂合肽疫苗、ITV-2、ITV-3、ITV-4、LIPO-5、多分支Env疫苗、MVA疫苗、Pennvax-GP、pp71缺陷型HCMV载体HIV gag疫苗、重组肽疫苗(HIV感染)、NCI、rgp160HIV疫苗、RNActive HIV疫苗、SCB-703、Tat 0yi疫苗、TBC-M4、治疗性HIV疫苗、UBI HIV gp120、Vacc-4x+罗米地辛、变体gp120多肽疫苗、rAd5gag-pol env A/B/C疫苗。

[0230] HIV组合疗法

[0231] 在一个具体实施方式中,将本文公开的化合物或其药学上可接受的盐与一种、两种、三种、四种或更多种选自以下的另外的治疗剂组合:**ATRIPLA[®]**(依法韦仑,替诺福韦地索普西富马酸盐和恩曲他滨);**COMPLERA[®]**(**EVIPLERA[®]**;利匹韦林,替诺福

韦地索普西富马酸盐和恩曲他滨) ; **STRIBILD[®]** (埃替格韦, 可比司他, 替诺福韦地索普西富马酸盐和恩曲他滨) ; **TRUVADA[®]** (替诺福韦地索普西富马酸盐和恩曲他滨; TDF+ FTC) ; **DESCOVY[®]** (替诺福韦艾拉酚胺和恩曲他滨) ; **ODEFSEY[®]** (替诺福韦艾拉酚胺, 恩曲他滨和利匹韦林) ; **GENVOYA[®]** (替诺福韦艾拉酚胺, 恩曲他滨, 可比司他和埃替格韦) ; 阿德福韦; 阿德福韦酯; 可比司他; 恩曲他滨; 替诺福韦; 替诺福韦地索普西; 替诺福韦地索普西富马酸盐; 替诺福韦艾拉酚胺; 替诺福韦艾拉酚胺半富马酸盐; **TRIUMEQ[®]** (度鲁特韦, 阿巴卡韦和拉米夫定) ; 度鲁特韦, 硫酸阿巴卡韦和拉米夫定; 拉替拉韦; 雷特格韦和拉米夫定; 马拉韦罗; 恩夫韦; **ALUVIA[®] (KALETRA[®])**; 洛匹那韦和利托那韦) ; **COMBIVIR[®]** (齐多夫定和拉米夫定; AZT+3TC) ; **EPZICOM[®]** (**LIVEXA[®]**; 硫酸阿巴卡韦和拉米夫定; ABC+3TC) ; **TRIZIVIR[®]** (硫酸阿巴卡韦, 齐多夫定和拉米夫定; ABC+AZT+3TC) ; 利匹韦林; 盐酸利匹韦林; 硫酸阿扎那韦和可比司他; 阿扎那韦和可比司他; 地瑞那韦和可比司他; 阿扎那韦; 硫酸阿扎那韦; 度鲁特韦; 埃替拉韦; 利托那韦; 硫酸阿扎那韦和利托那韦; 达芦那韦; 拉米夫定; prolastin; 福沙那韦; 福沙那韦钙依法韦仑; 依曲韦林; 奈非那韦; 奈非那韦甲磺酸盐; 干扰素; 地达诺新; 司他夫定; 茚地那韦; 茚地那韦硫酸盐; 替诺福韦和拉米夫定; 齐多夫定; 奈韦拉平; 沙奎那韦; 沙奎那韦甲磺酸盐; 阿地白介素; 扎西他滨; 替拉那韦; 安普那韦; 地拉夫定; 甲磺酸地拉夫定; Radha-108 (receptol) ; 拉米夫定和替诺福韦地索普西富马酸盐; 依法韦仑, 拉米夫定和替诺福韦地索普西富马酸盐; phosphazid; 拉米夫定, 奈韦拉平和齐多夫定; 阿巴卡韦; 和硫酸阿巴卡韦。

[0232] 本领域技术人员将会理解, 上文列出的另外的治疗剂可包括在上文列出的一种以上的类别中。具体类别并不是为了限制那些类中列出的那些化合物的功能。

[0233] 在一个具体实施方式中, 本文公开的化合物或其药学上可接受的盐与HIV逆转录酶的核苷或核苷酸抑制剂和HIV逆转录酶的非核苷抑制剂组合。在另一具体实施方式中, 本文公开的化合物或其药学上可接受的盐与HIV逆转录酶的核苷或核苷酸抑制剂和抑制HIV蛋白酶的化合物组合。在另外的实施方式中, 本文公开的化合物或其药学上可接受的盐与HIV逆转录酶的核苷或核苷酸抑制剂、HIV逆转录酶的非核苷抑制剂和药代动力学增强剂组合。在某些实施方式中, 本文公开的化合物或其药学上可接受的盐与至少一种HIV逆转录酶的核苷抑制剂、整合酶抑制剂和药代动力学增强剂组合。在另一个实施方式中, 本文公开的化合物或其药学上可接受的盐与两种HIV逆转录酶的核苷或核苷酸抑制剂组合。

[0234] 在一个具体实施方式中, 本文公开的化合物或其药学上可接受的盐与硫酸阿巴卡韦、替诺福韦、替诺福韦地索普西、替诺福韦地索普西富马酸盐、替诺福韦地索普西半富马酸盐、替诺福韦艾拉酚胺或替诺福韦艾拉酚胺半富马酸盐组合。

[0235] 在一个具体实施方式中, 本文公开的化合物或其药学上可接受的盐与替诺福韦、替诺福韦地索普西、替诺福韦地索普西富马酸盐、替诺福韦艾拉酚胺或替诺福韦艾拉酚胺半富马酸盐组合。

[0236] 在一个具体实施方式中, 本文公开的化合物或其药学上可接受的盐与选自硫酸阿巴卡韦、替诺福韦、替诺福韦地索普西、替诺福韦地索普西富马酸盐、替诺福韦艾拉酚胺和

替诺福韦艾拉酚胺半富马酸盐的第一种另外的治疗剂以及选自恩曲他滨和拉米夫定的第二种另外的治疗剂组合。

[0237] 在一个具体实施方式中,本文公开的化合物或其药学上可接受的盐与选自替诺福韦、替诺福韦地索普西、替诺福韦地索普西富马酸盐、替诺福韦艾拉酚胺和替诺福韦艾拉酚胺半富马酸盐的第一种另外的治疗剂以及第二种另外的治疗剂组合,其中所述第二种另外的治疗剂是恩曲他滨。

[0238] 如本文公开的化合物(例如,替诺福韦艾拉酚胺的盐和/或共晶)可以与一种或多种另外的治疗剂以本文公开的化合物的任何剂量(例如,1mg至500mg的替诺福韦艾拉酚胺的盐和/或共晶)组合。

[0239] 在某些实施方式中,本文公开的化合物或其药学上可接受的盐与5-30mg替诺福韦艾拉酚胺富马酸盐、替诺福韦艾拉酚胺半富马酸盐或替诺福韦艾拉酚胺,以及200mg恩曲他滨组合。在某些实施方式中,本文公开的化合物或其药学上可接受的盐与5-10、5-15、5-20、5-25、25-30、20-30、15-30或10-30mg替诺福韦艾拉酚胺富马酸盐、替诺福韦艾拉酚胺半富马酸盐或替诺福韦艾拉酚胺,以及200mg恩曲他滨组合。在某些实施方式中,本文公开的化合物或其药学上可接受的盐与10mg替诺福韦艾拉酚胺富马酸盐、替诺福韦艾拉酚胺半富马酸盐或替诺福韦艾拉酚胺,以及200mg恩曲他滨组合。在某些实施方式中,本文公开的化合物或其药学上可接受的盐与25mg替诺福韦艾拉酚胺富马酸盐、替诺福韦艾拉酚胺半富马酸盐或替诺福韦艾拉酚胺,以及200mg恩曲他滨组合。如本文公开的化合物(例如式(I)的化合物)可以以所述化合物的任何剂量(例如,1mg至500mg的化合物)与本文提供的药剂组合,就如同每种剂量组合被具体地和单独地列出一样。

[0240] 在某些实施方式中,本文公开的化合物或其药学上可接受的盐与200-400mg替诺福韦地索普西富马酸盐、替诺福韦地索普西半富马酸盐或替诺福韦地索普西,以及200mg恩曲他滨组合。在某些实施方式中,本文公开的化合物或其药学上可接受的盐与200-250、200-300、200-350、250-350、250-400、350-400、300-400或250-400mg替诺福韦地索普西富马酸盐、替诺福韦地索普西半富马酸盐或替诺福韦地索普西,以及200mg恩曲他滨组合。在某些实施方式中,本文公开的化合物或其药学上可接受的盐与300mg替诺福韦地索普西富马酸盐、替诺福韦地索普西半富马酸盐或替诺福韦地索普西,以及200mg恩曲他滨组合。如本文公开的化合物(例如式(I)的化合物)可以以所述化合物的任何剂量(例如,1mg至500mg的化合物)与本文提供的药剂组合,就如同每种剂量组合被具体地和单独地列出一样。

[0241] 在一个实施方式中,提供了包含本文公开的化合物或其药学上可接受的盐,以及一种或多种(例如一种、二种、三种、一或两种、或一至三种)另外的治疗剂的试剂盒。

[0242] 生育控制(避孕)组合疗法

[0243] 用于生育控制(避孕)的治疗剂包括醋酸环丙孕酮,去氧孕烯,地诺孕素,屈螺酮,戊酸雌二醇,乙炔雌二醇,炔诺醇,依托孕烯,左旋甲基四氢叶酸(levomefolate),左炔诺孕酮,利奈孕酮,醋酸甲羟孕酮,美雌醇,米非司酮,米索前列醇,醋酸诺美孕酮,诺孕曲明,炔诺酮,异炔诺酮,肟炔诺酯,奥美昔芬,醋酸segestersone,醋酸乌利司他及其任何组合。

[0244] 在一个实施方式中,提供了包含本文公开的化合物或其药学上可接受的盐与一种或多种(例如,一种、两种、三种、一种或两种、或一种至三种)另外的治疗剂组合的试剂盒。

[0245] 基因疗法和细胞疗法

[0246] 基因疗法和细胞疗法,包括沉默基因的遗传修饰;直接杀灭受感染细胞的遗传方法;旨在取代大部分患者自身的免疫系统以增强对受感染细胞的免疫反应,或激活患者自身的免疫系统以杀死受感染细胞,或发现并杀灭受感染细胞的免疫细胞输注;改变细胞活性以进一步改变针对感染的内源免疫应答的遗传方法。

[0247] 树突细胞疗法的实例包括AGS-004。

[0248] 基因编辑物

[0249] 基因组编辑系统选自:CRISPR/Cas9系统,锌指核酸酶系统,TALEN系统,归巢内切核酸酶系统和大范围核酸酶系统。

[0250] HIV靶向CRISPR/Cas9系统的实例包括EBT101。

[0251] CAR-T细胞疗法

[0252] 经工程改造以表达嵌合抗原受体(CAR)的免疫效应细胞群,其中CAR包含HIV抗原结合结构域。HIV抗原包含HIV包膜蛋白或其部分, gp120或其部分, gp120上的CD4结合位点, gp120上的CD4诱导结合位点, gp120上的N聚糖, gp120的V2, gp41上的膜近端区域。免疫效应细胞是T细胞或NK细胞。在一些实施方式中, T细胞是CD4+T细胞, CD8+T细胞或其组合。

[0253] HIV CAR-T的实例包括VC-CAR-T。

[0254] TCR-T细胞疗法

[0255] TCR-T细胞经工程改造以靶向存在于病毒感染细胞表面的HIV衍生肽。

[0256] HBV组合

[0257] 在某些实施方式中,提供了用于治疗或预防患有感染或具有感染风险的人中的HBV感染的方法,其包括向所述人组合施用治疗有效量的本文公开的化合物或其药学上可接受的盐,以及治疗有效量的一种或多种(例如,一种、两种、三种、四种、一种或两种、一种至三种或一种至四种)另外的治疗剂。在一个实施方式中,提供了用于治疗患有感染或具有感染风险的人中的HBV感染的方法,其包括向所述人组合施用治疗有效量的本文公开的化合物或其药学上可接受的盐,以及治疗有效量的一种或多种(例如,一种、两种、三种、四种、一种或两种、一种至三种或一种至四种)另外的治疗剂。

[0258] 在某些实施方式中,本公开提供了用于治疗HBV感染的方法,其包括向有此需要的患者组合施用治疗有效量的本文公开的化合物或其药学上可接受的盐,以及治疗有效量的一种或多种更多(例如,一种、两种、三种、四种、一种或两种、一种至三种或一种至四种)适用于治疗HBV感染的另外的治疗剂。

[0259] 在某些实施方式中,将本文公开的化合物或其药学上可接受的盐与一种、两种、三种、四种或更多种另外的治疗剂组合。在某些实施方式中,将本文公开的化合物或其药学上可接受的盐与两种另外的治疗剂组合。在其他实施方式中,将本文公开的化合物或其药学上可接受的盐与三种另外的治疗剂组合。在进一步的实施方式中,将本文公开的化合物或其药学上可接受的盐与四种另外的治疗剂组合。所述一种、两种、三种、四种或更多种另外的治疗剂可以是选自相同类别的治疗剂的不同治疗剂,和/或它们可以选自不同类别的治疗剂。

[0260] HBV组合疗法的施用

[0261] 在某些实施方式中,当本文公开的化合物与如上所述的一种或多种另外的治疗剂组合时,组合物的组分以同时或顺序方案施用。当顺序施用时,该组合可以以两次或多次施

用的方式施用。

[0262] 本文公开的化合物与一种或多种另外的治疗剂的共同施用通常是指同时或顺序施用本文公开的化合物和一种或多种另外的治疗剂,使得治疗有效量的每种药剂存在于患者体内。

[0263] 共同施用包括在施用单位剂量的一种或多种另外的治疗剂之前或之后施用单位剂量的本文公开的化合物。本文公开的化合物可以在施用一种或多种另外的治疗剂的数秒、数分钟或数小时内施用。例如,在一些实施方式中,首先施用单位剂量的本文公开的化合物,然后在数秒或数分钟内施用单位剂量的一种或多种另外的治疗剂。或者,在其它实施方式中,首先施用单位剂量的一种或多种另外的治疗剂,然后在数秒或数分钟内施用单位剂量的本文公开的化合物。在一些实施方式中,首先施用单位剂量的本文公开的化合物,然后在数小时时段(例如,1-12小时)后施用单位剂量的一种或多种另外的治疗剂。在其它实施方式中,首先施用单位剂量的一种或多种另外的治疗剂,然后在数小时时段(例如,1-12小时)后施用单位剂量的本文公开的化合物。

[0264] 在某些实施方式中,本文公开的化合物与一种或多种另外的治疗剂以单一剂量形式组合以同时施用于患者,例如作为用于口服施用的固体剂型。

[0265] 在某些实施方式中,将本文公开的化合物配制成片剂,其可任选地含有一种或多种可用于治疗HBV的其他化合物。在某些实施方式中,片剂可含有另一种用于治疗HBV的活性成分。

[0266] 在某些实施方式中,此类片剂适用于每天一次给药。

[0267] HBV组合疗法

[0268] 在以上实施方式中,所述另外的治疗剂可以是抗HBV剂。例如,另外的治疗剂可以选自HBV组合药物,用于治疗HBV的其他药物,3-双加氧酶(IDO)抑制剂,靶向病毒mRNA的反义寡核苷酸,载脂蛋白A1调节剂,精氨酸酶抑制剂,B-和T-淋巴细胞减毒剂抑制剂,Bruton酪氨酸激酶(BTK)抑制剂,CCR2趋化因子拮抗剂,CD137抑制剂,CD160抑制剂,CD305抑制剂,CD4激动剂和调节剂,靶向HBcAg的化合物,靶向乙型肝炎核心抗原(HBcAg)的化合物,共价闭合环状DNA(cccDNA)抑制剂,亲环蛋白抑制剂,细胞因子,细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4(ipi4)抑制剂,DNA聚合酶抑制剂,核酸内切酶调节剂,表观遗传修饰剂,法尼醇X受体激动剂,基因修饰剂或编辑物,HBsAg抑制剂,HBsAg分泌或组装抑制剂,HBV抗体,HBV DNA聚合酶抑制剂,HBV复制抑制剂,HBV RNA酶抑制剂,HBV疫苗,HBV病毒进入抑制剂,HBx抑制剂,乙型肝炎大包膜蛋白调节剂,乙型肝炎大包膜蛋白刺激剂,乙型肝炎结构蛋白调节剂,乙型肝炎表面抗原(HBsAg)抑制剂,乙型肝炎表面抗原(HBsAg)分泌或组装抑制剂,乙型肝炎病毒E抗原抑制剂,乙型肝炎病毒复制抑制剂,肝炎病毒结构蛋白抑制剂,HIV-1逆转录酶抑制剂,透明质酸酶抑制剂,IAP抑制剂,IL-2激动剂,IL-7激动剂,免疫球蛋白激动剂,免疫球蛋白G调节剂,免疫调节剂,吲哚胺-2,核糖核苷酸还原酶抑制剂,干扰素激动剂,干扰素 α 1配体,干扰素 α 2配体,干扰素 α 5配体调节剂,干扰素 α 配体,干扰素 α 配体调节剂,干扰素 α 受体配体,干扰素 β 配体,干扰素配体,干扰素受体调节剂,白介素-2配体,ipi4抑制剂,赖氨酸脱甲酶抑制剂,组蛋白脱甲酶抑制剂,KDM5抑制剂,KDM1抑制剂,杀伤细胞凝集素样受体亚家族G成员1抑制剂,淋巴细胞活化基因3抑制剂,淋巴毒素 β 受体激活剂,微RNA(miRNA)基因治疗剂,Ax1调节剂,B7-H3调节剂,B7-H4调节剂,CD160调节剂,CD161调节剂,CD27调节剂,CD47调节

剂,CD70调节剂,GITR调节剂,HEVEM调节剂,ICOS调节剂,Mer调节剂,NKG2A调节剂,NKG2D调节剂,OX40调节剂,SIRPa调节剂,TIGIT调节剂,Tim-4调节剂,Tyro调节剂,Na⁺-牛磺酸盐协同转运多肽(NTCP)抑制剂,天然杀伤细胞受体2B4抑制剂,NOD2基因刺激剂,核蛋白抑制剂,核蛋白调节剂,PD-1抑制剂,PD-L1抑制剂,PEG-干扰素λ,肽基脯氨酰异构酶抑制剂,磷脂酰肌醇-3激酶(PI3K)抑制剂,重组清道夫受体A(SRA)蛋白,重组胸腺素α-1,维甲酸诱导基因1刺激物,逆转录酶抑制剂,核糖核酸酶抑制剂,RNA DNA聚合酶抑制剂,短干扰RNA(siRNA),短合成分发夹RNA(sshRNA),SLC10A1基因抑制剂,SMAC模拟物,Src酪氨酸激酶抑制剂,干扰素基因刺激物(STING)激动剂,NOD1刺激物,T细胞表面糖蛋白CD28抑制剂,T细胞表面糖蛋白CD8调节剂,胸腺素激动剂,胸腺素α1配体,Tim-3抑制剂,TLR-3激动剂,TLR-7激动剂,TLR-9激动剂,TLR9基因刺激剂,toll样受体(TLR)调节剂,病毒核糖核苷酸还原酶抑制剂,锌指核酸酶或合成核酸酶(TALEN)及其组合。

[0269] 在某些实施方式中,将本文公开的化合物配制成片剂,其可任选地含有一种或多种用于治疗HBV的其他化合物。在某些实施方式中,片剂可含有另一种用于治疗HBV的活性成分,例如3-双加氧酶(IDO)抑制剂,载脂蛋白A1调节剂,精氨酸酶抑制剂,B-和T-淋巴细胞减毒剂抑制剂,布鲁顿酪氨酸激酶(BTK)抑制剂,CCR2趋化因子拮抗剂,CD137抑制剂,CD160抑制剂,CD305抑制剂,CD4激动剂和调节剂,靶向HBcAg的化合物,靶向乙型肝炎核心抗原(HBcAg)的化合物,核心蛋白质变构调节剂,共价闭合环状DNA(cccDNA)抑制剂,亲环蛋白抑制剂,细胞毒性T-淋巴细胞相关蛋白4(ipi4)抑制剂,DNA聚合酶抑制剂,核酸内切酶调节剂,表观遗传修饰剂,法尼醇X受体激动剂,HBsAg抑制剂,HBsAg分泌或组装抑制剂,HBV DNA聚合酶抑制剂,HBV复制抑制剂,HBV RNA酶抑制剂,HBV病毒进入抑制剂,HBx抑制剂,乙型肝炎大包膜蛋白调节剂,肝炎B大包膜蛋白刺激剂,乙型肝炎结构蛋白调节剂,乙型肝炎表面抗原(HBsAg)抑制剂,乙型肝炎表面抗原(HBsAg)分泌或组装抑制剂,乙型肝炎病毒E抗原抑制剂,乙型肝炎病毒复制抑制剂,肝炎病毒结构蛋白抑制剂,HIV-1逆转录酶抑制剂,透明质酸酶抑制剂,IAP抑制剂,IL-2激动剂,IL-7激动剂,免疫调节剂,吲哚胺-2抑制剂,核糖核苷酸还原酶抑制剂,白细胞介素-2配体,ipi4抑制剂,赖氨酸脱羧酶抑制剂,组蛋白去甲基抑制剂,KDM1抑制剂,KDM5抑制剂,杀伤细胞凝集素样受体亚家族G成员1抑制剂,淋巴细胞活化基因3抑制剂,淋巴毒素β受体激活剂,Ax1调节剂,B7-H3调节剂,B7-H4调节剂,CD160调节剂,CD161调节剂,CD27调节剂,CD47调节剂,CD70调节剂,GITR调节剂,HEVEM调节剂,ICOS调节剂,Mer调节剂,NKG2A调节剂,NKG2D调节剂,OX40调节剂,SIRPa调节剂,TIGIT调节剂,Tim-4调节剂,Tyro调节剂,Na⁺-牛磺酸盐协同转运多肽(NTCP)抑制剂,天然杀伤细胞受体2B4抑制剂,NOD2基因刺激物,核蛋白抑制剂,核蛋白调节剂,PD-1抑制剂,PD-L1抑制剂,肽基脯氨酰异构酶抑制剂,磷脂酰肌醇-3激酶(PI3K)抑制剂,维甲酸诱导基因1刺激剂,逆转录酶抑制剂,核糖核酸酶抑制剂,RNA DNA聚合酶抑制剂,SLC10A1基因抑制剂,SMAC模拟物,Src酪氨酸激酶抑制剂,干扰素基因刺激因子(STING)激动剂,NOD1刺激物,T细胞表面糖蛋白CD28抑制剂,T细胞表面糖蛋白CD8调节剂,胸腺素激动剂,胸腺素α1配体,Tim-3抑制剂,TLR-3激动剂,TLR-7激动剂,TLR-9激动剂,TLR9基因刺激物,toll样受体(TLR)调节剂,病毒核糖核苷酸还原酶抑制剂及其组合。

[0270] 在某些实施方式中,本公开的化合物或其药学上可接受的盐与一种、两种、三种、四种或更多种选自以下的另外的治疗剂组合:HBV组合药物,HBV疫苗,HBV DNA聚合酶抑制

剂,免疫调节剂,toll样受体(TLR)调节剂,干扰素 α 受体配体,透明质酸酶抑制剂,乙型肝炎表面抗原(HBsAg)抑制剂,细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4(ipi4)抑制剂,亲环蛋白抑制剂,HBV病毒进入抑制剂,靶向病毒mRNA的反义寡核苷酸,短干扰RNA(siRNA)和ddRNAi核酸内切酶调节剂,核糖核苷酸还原酶抑制剂,HBV E抗原抑制剂,共价闭合环状DNA(cccDNA)抑制剂,法尼醇X受体激动剂,HBV抗体,CCR2趋化因子拮抗剂,胸腺素激动剂,细胞因子,核蛋白调节剂,视黄酸可诱导基因1刺激物,NOD2刺激物,磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)抑制剂,吲哚胺-2,3-双加氧酶(IDO)途径抑制剂,PD-1抑制剂,PD-L1抑制剂,重组胸腺素 α -1,布鲁顿酪氨酸激酶(BTK)抑制剂,KDM抑制剂,HBV复制抑制剂,精氨酸酶抑制剂和其他HBV药物。

[0271] HBV组合药物

[0272] 用于治疗HBV的组合药物的实例包括**TRUVADA**[®](替诺福韦地索普西富马酸盐和恩曲他滨);ABX-203,拉米夫定和PEG-IFN- α ;ABX-203阿德福韦和PEG-IFNa;和INO-1800(INO-9112和RG7944)。其他HBV药物

[0273] 用于治疗HBV的其他药物的实例包括 α -羟基托酚酮,氨多索韦, β -羟基胞嘧啶核苷,CCC-0975,依鲁替尼,依泽替米贝,环孢菌素A,龙胆苦甙(龙胆苦苷),JNJ-56136379,硝唑尼特,birinapant,NOV-205(molixan,BAM-205),oligotide,mivotilate,feron,GST-HG-131,左旋咪唑,Ka Shu Ning,alloferon,WS-007,Y-101(Ti Fen Tai),rSIFN-co,PEG-IIFNm,KW-3,BP-Inter-014,齐墩果酸,HepB-nRNA,cTP-5(rTP-5),HSK-II-2,HEISCO-106-1,HEISCO-106,Hepbarna,IBPB-006IA,Hepuyinfen,DasKloster 0014-01,ISA-204,Jiangantai(Ganxikang),MIV-210,OB-AI-004,PF-06,胡黄甙,DasKloster-0039,hepulantai,IMB-2613,TCM-800B,还原型谷胱甘肽,RO-6864018,RG-7834,UB-551和ZH-2N以及US20150210682(罗氏),US 2016/0122344(罗氏),W02015173164,W02016023877,US2015252057A(罗氏),W016128335A1(罗氏),W016120186A1(罗氏),US2016237090A(罗氏),W016107833A1(罗氏),W016107832A1(罗氏),US2016176899A(罗氏),W016102438A1(罗氏),W016012470A1(罗氏),US2016220586A(罗氏)和US2015031687A(罗氏)中公开的化合物。

[0274] HBV疫苗

[0275] HBV疫苗包括预防性和治疗性疫苗。HBV预防性疫苗的实例包括Vaxelis,Hexaxim,Heplisav,Mosquirix,DTwP-HBV疫苗,Bio-Hep-B,D/T/P/HBV/M(LBVP-0101;LBVW-0101),DTwP-HepB-Hib-IPV疫苗,Heberpenta L,DTwP-HepB-Hib,V-419,CVI-HBV-001,Tetrabhay,乙型肝炎预防性疫苗(Advax Super D),Hepatrol-07,GSK-223192A,ENGERIX B[®],重组乙型肝炎疫苗(肌肉注射,康泰生物制品),重组乙型肝炎疫苗(Hansenual多态酵母,肌肉注射,华兰生物工程),重组乙型肝炎表面抗原疫苗,Bimmugen,Euforavac,Eutravac,anrix-DTaP-IPV-Hep B,HBAI-20,Infanrix-DTaP-IPV-Hep B-Hib,Pentabio Vaksin DTP-HB-Hib,Comvac 4,Twinrix,Euvax-B,Tritanrix HB,Infanrix Hep B,Comvax,DTP-Hib-HBV疫苗,DTP-HBV疫苗,Yi Tai,Heberbiovac HB,Trivac HB,GeVax,DTwP-Hep B-Hib疫苗,Bilive,Hepavax-Gene,SUPERVAX,Comvac5,Shanvac-B,Hebsulin,Recombivax HB,Revac B mcf,Revac B+,Fendrix,DTwP-HepB-Hib,DNA-001,Shan6,rhHBsAG疫苗和DTaP-rHB-Hib疫苗。

[0276] HBV治疗性疫苗的实例包括HBsAG-HBIG复合物, ARB-1598, Bio-Hep-B, NASVAC, abi-HB(静脉内), ABX-203, Tetrabhay, GX-110E, GS-4774, 肽疫苗(epsilonPA-44), Hepatrol-07, NASVAC(NASTERAP), IMP-321, BEVAC, Revac B mcf, Revac B+, MGN-1333, KW-2, CVI-HBV-002, AltraHepB, VGX-6200, FP-02, FP-02.2, TG-1050, NU-500, HBVax, im/ TriGrid/抗原疫苗, Mega-CD40L佐剂化疫苗, HepB-v, RG7944 (IN0-1800), 基于重组VLP的治疗性疫苗(HBV感染, VLP Biotech), AdTG-17909, AdTG-17910AdTG-18202, ChronVac-B, TG-1050和Lm HBV。

[0277] HBV DNA聚合酶抑制剂

[0278] HBV DNA聚合酶抑制剂的实例包括阿德福韦(HEPSERA[®]), 恩曲他滨(EMTRIVA[®]), 替诺福韦地索普西富马酸盐(VIREAD[®]), 替诺福韦艾拉酚胺, 替诺福韦, 替诺福韦地索普西, 替诺福韦艾拉酚胺富马酸盐, 替诺福韦艾拉酚胺半富马酸盐, 替诺福韦酯, 替诺福韦酯富马酸盐, 替诺福韦十八烷氧基乙基酯, CMX-157, 贝西福韦, 恩替卡韦(BARACLUDE[®]), 恩替卡韦马来酸盐, 替比夫定(TYZEKA[®]), 普拉福韦, 克拉夫定, 利巴韦林, 拉米夫定(EPIVIR-HBV[®]), 磷酰胺, 泛昔洛韦, fusolin, 美他卡韦, SNC-019754, FMCA, AGX-1009, AR-II-04-26, HIP-1302, 替诺福韦地索普西天冬氨酸盐, 替诺福韦地索普西乳清酸盐和HS-10234。

[0279] 免疫调节剂

[0280] 免疫调节剂的实例包括林塔托利(rintatolimod), 盐酸咪唑, ingaron, dermaVir, plaqueenil(羟基氯喹), proleukin, 羟基脲, 麦考酚酸(MPA)及其酯衍生物麦考酚酸莫酯(MMF), WF-10, 利巴韦林, IL-12, IN0-9112, 聚合物聚乙烯亚胺(PEI), Gepon, VGV-1, MOR-22, BMS-936559, R0-7011785, R0-6871765和IR-103。

[0281] Toll-样受体(TLR)调节剂

[0282] TLR调节剂包括TLR1, TLR2, TLR3, TLR4, TLR5, TLR6, TLR7, TLR8, TLR9, TLR10, TLR11, TLR1 2和TLR1 3的调节剂。TLR3调节剂的实例包括林塔托利, 聚-ICLC, RIBOXXON[®], Apoxim, RIBOXXIM[®], IPH-33, MCT-465, MCT-475和ND-1.1。

[0283] TLR7调节剂的实例包括GS-9620, GSK-2245035, 咪喹莫特, 瑞喹莫德, DSR-6434, DSP-3025, IMO-4200, MCT-465, MEDI-9197, 3M-051, SB-9922, 3M-052, Limtop, TMX-30X, TMX-202, RG-7863, RG-7795以及US20100143301(吉利德科学公司)、US20110098248(吉利德科学公司)和US20090047249(吉利德科学公司)中公开的化合物。

[0284] TLR8调节剂的实例包括motolimod, 瑞喹莫德, 3M-051, 3M-052, MCT-465, IMO-4200, VTX-763, VTX-1463以及US20140045849(杨森), US20140073642(杨森), WO2014/056953(杨森), WO2014/076221(杨森), WO2014/128189(杨森), US20140350031(杨森), WO2014/023813(杨森), US20080234251(阵列生物制药), US20080306050(阵列生物制药), US20100029585(文蒂雷克斯药品公司), US20110092485(文蒂雷克斯药品公司), US20110118235(文蒂雷克斯药品公司), US20120082658(文蒂雷克斯药品公司), US20120219615(文蒂雷克斯药品公司), US20140066432(文蒂雷克斯药品公司), US20140088085(文蒂雷克斯药品公司), US20140275167(Novira Therapeutics)和

US20130251673 (Novira Therapeutics) 中公开的化合物。

[0285] TLR9调节剂的实例包括BB-001, BB-006, CYT-003, IMO-2055, IMO-2125, IMO-3100, IMO-8400, IR-103, IMO-9200, agatolimod, DIMS-9054, DV-1079, DV-1179, AZD-1419, 左奥利莫德 (MGN-1703), 利尼莫德和CYT-003-QbG10。

[0286] 干扰素 α 受体配体

[0287] 干扰素 α 受体配体的实例包括干扰素 α -2b (INTRON A[®]), 聚乙二醇化干扰素 α -2a (PEGASYS[®]), PEG化干扰素 α -1b, 干扰素 α 1b (HAPGEN[®]), Veldona, Infradure, 罗干扰素-A, YPEG-干扰素 α -2a (YPEG-rhIFNa-2a), P-1101, Algeron, Alfarona, Ingaron (干扰素 γ), rSIFN-co (重组超级复合干扰素), Ypeg干扰素 α -2b (YPEG-rhIFNa-2b), MOR-22, peg干扰素 α -2b (PEG-INTRON[®]), Bioferon, Novaferon, Inmutag (Inferon), MULTIFERON[®], 干扰素 α -n1 (HUMOferon[®]), 干扰素 β -1a (AVONEX[®]), Shaferon, 干扰素 α -2b (Axxo), Alfaferone, 干扰素 α -2b (BioGeneric Pharma), 干扰素- α 2 (CJ), Laferonum, VIPEG, BLAUFERON-A, BLAUFERON-B, Intermax Alpha, Realdiron, Lanstion, Pegaferon, PDferon-B PDferon-B, 干扰素 α -2b (IFN, Laboratorios Bioprofarma), α 干扰素 α 2b, Kalferon, Pegnano, Feronsure, PegiHep, 干扰素 α 2b (Zydus-Cadila), 干扰素 α 2a, Optipeg A, Realfa 2B, Reliferon, 干扰素 α -2b (Amega), 干扰素 α -2b (Virchow), ropeg干扰素 α -2b, rHSA-IFNa-2a (重组人血清白蛋白干扰素 α 2a融合蛋白), rHSA-IFNa2b, 重组人干扰素 α - (1b, 2a, 2b), peg干扰素 α -2b (Amega), peg干扰素 α -2a, Reaferon-EC, Proquiferon, Uniferon, Urifron, 干扰素 α -2b (长春生物制品研究所), 安达芬, Shanferon, Layfferon, Shang Sheng Lei Tai, INTEFEN, SINOGEN, Fukangtai, Pegstat, rHSA-IFNa-2b和Interapo (Interapa)。

[0288] 透明质酸酶抑制剂

[0289] 透明质酸酶抑制剂的实例包括astodrimer。

[0290] 乙型肝炎表面抗原 (HBsAg) 抑制剂

[0291] HBsAg抑制剂的实例包括HBF-0259, PBHBV-001, PBHBV-2-15, PBHBV-2-1, REP-9AC, REP-9C, REP-9, REP-2139, REP-2139-Ca, REP-2165, REP-2055, REP-2163, REP-2165, REP-2053, REP-2031和REP-006和REP-9AC'。

[0292] HBsAg分泌抑制剂的实例包括BM601。

[0293] 细胞毒性T-淋巴细胞相关蛋白4 (ipi4) 抑制剂

[0294] 细胞毒性T-淋巴细胞相关蛋白4 (ipi4) 抑制剂的实例包括AGEN-2041, AGEN-1884, ipilimumab, 贝拉西普 (belatacept), PSI-001, PRS-010, Probody mAb, tremelimumab和JHL-1155。

[0295] 亲环蛋白抑制剂

[0296] 亲环蛋白抑制剂的实例包括CPI-431-32, EDP-494, OCB-030, SCY-635, NVP-015, NVP-018, NVP-019, STG-175以及US8513184 (吉利德科学公司), US20140030221 (吉利德科学公司), US20130344030 (吉利德科学公司) 和US20130344029 (吉利德科学公司) 中公开的化合物。

- [0297] HBV病毒进入抑制剂
- [0298] HBV病毒进入抑制剂的实例包括Myrcludex B。
- [0299] 靶向病毒mRNA的反义寡核苷酸
- [0300] 靶向病毒mRNA的反义寡核苷酸的实例包括ISIS-HBVRx, IONIS-HBVRx, IONIS-GSK6-LRx, GSK-3389404。
- [0301] 短干扰RNA (siRNA) 和ddRNAi
- [0302] siRNA的实例包括TKM-HBV (TKM-HepB) , ALN-HBV, SR-008, HepB-nRNA和ARC-520, ARC-521, ARB-1740, ARB-1467。
- [0303] DNA-导向RNA干扰 (ddRNAi) 的实例包括BB-HB-331。
- [0304] 核酸内切酶调节剂
- [0305] 核酸内切酶调节剂的实例包括PGN-514。
- [0306] 核糖核苷酸还原酶抑制剂
- [0307] 核糖核苷酸还原酶抑制剂的实例包括Trimidox。
- [0308] HBV E抗原抑制剂
- [0309] HBV E抗原抑制剂的实例包括汉黄芩素。
- [0310] 共价闭合环状DNA (cccDNA) 抑制剂
- [0311] cccDNA抑制剂的实例包括BSBI-25和CHR-101。
- [0312] 法尼醇X受体激动剂
- [0313] 法尼醇x受体激动剂的实例例如为EYP-001。
- [0314] HBV抗体
- [0315] 靶向乙型肝炎病毒表面抗原的HBV抗体的实例包括GC-1102, XTL-17, XTL-19, KN-003, IV Hepabulin SN和全人单克隆抗体疗法(乙型肝炎病毒感染, Humabs BioMed)。
- [0316] 包括单克隆抗体和多克隆抗体的HBV抗体的实例包括Zutectra, Shang Sheng Gan Di, Uman Big (乙型肝炎超免疫) , Omri-Hep-B, Nabi-HB, Hepatect CP, HepaGam B, anigantibe, Niuliva, CT-P24, 乙型肝炎免疫球蛋白(静脉注射, pH4, HBV感染, 上海RAAS血液制品) 和Fovepta (BT-088)。
- [0317] 全人单克隆抗体例如为HBC-34。
- [0318] CCR2趋化因子拮抗剂
- [0319] CCR2趋化因子拮抗剂的实例包括丙帕锗 (propagermanium)。
- [0320] 胸腺素激动剂
- [0321] 胸腺素激动剂的实例包括胸腺法新, 重组胸腺素 α 1 (GeneScience)。
- [0322] 细胞因子
- [0323] 细胞因子的实例包括重组IL-7, CYT-107, 白介素-2 (IL-2, Immunex) , 重组人白介素-2 (Shenzhen Neptunus) , IL-15, IL-21, IL-24和西莫白介素。
- [0324] 核蛋白调节剂
- [0325] 核蛋白调节剂可以是HBV核或衣壳蛋白抑制剂。核蛋白调节剂的实例包括AT-130, GLS4, NVR-1221, NVR-3778, BAY 41-4109, 甲磺酸莫非赛定, JNJ-379和DVR-23。衣壳组装抑制剂例如为AB-423。
- [0326] 衣壳抑制剂的实例包括以下中公开的化合物: US20140275167 (Novira

Therapeutics), US20130251673 (Novira Therapeutics), US20140343032 (罗氏), WO2014037480 (罗氏), US20130267517 (罗氏), WO2014131847 (杨森), WO2014033176 (杨森), WO2014033170 (杨森), WO2014033167 (杨森), WO2015/059212 (杨森), WO2015118057 (杨森), WO2015011281 (杨森), WO2014184365 (杨森), WO2014184350 (杨森), WO2014161888 (杨森), WO2013096744 (Novira), US20150225355 (Novira), US20140178337 (Novira), US20150315159 (Novira), US20150197533 (Novira), US20150274652 (Novira), US20150259324, (Novira), US20150132258 (Novira), US9181288 (Novira), WO2014184350 (杨森), WO2013144129 (罗氏)。视黄酸可诱导基因1刺激物

[0327] 视黄酸可诱导基因1的刺激物的实例包括SB-9200,SB-40,SB-44,ORI-7246,ORI-9350,ORI-7537,ORI-9020,ORI-9198和ORI-7170,RGT-100。

[0328] NOD2刺激物

[0329] NOD2的刺激物的实例包括SB-9200。

[0330] 磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)抑制剂

[0331] PI3K抑制剂的实例包括艾代拉里斯(idelalisib), ACP-319, AZD-8186, AZD-8835, buparlisib, CDZ-173, CLR-457, pictilisib, neratinib, rigosertib, rigosertib钠, EN-3342, TGR-1202, alpelisib, duvelisib, IPI-549, UCB-5857, taselisib, XL-765, gedatolisib, ME-401, VS-5584, copanlisib, CAI乳清酸盐, 味立福辛, RG-7666, GSK-2636771, DS-7423, panulisisb, GSK-2269557, GSK-2126458, CUDC-907, PQR-309, INCB-40093, pilaralisib, BAY-1082439, mequitinib甲磺酸盐, SAR-245409, AMG-319, RP-6530, ZSTK-474, MLN-1117, SF-1126, RV-1729, sonolisib, LY-3023414, SAR-260301, TAK-117, HMPL-689, tenalisib, voxtalisib和CLR-1401。

[0332] 吲哚胺-2,3-双加氧酶(IDO)途径抑制剂

[0333] IDO抑制剂的实例包括epacadostat (INCB24360), resminostat (4SC-201), 吲哚莫德, F-001287, SN-35837, NLG-919, GDC-0919, GBV-1028, GBV-1012, NKTR-218以及US20100015178 (因塞特), US2016137652 (Flexus生物科学公司), WO2014073738 (Flexus生物科学公司) 和WO2015188085 (Flexus生物科学公司) 中公开的化合物。

[0334] PD-1抑制剂

[0335] PD-1抑制剂的实例包括纳武单抗, 派姆单抗, pidilizumab, BGB-108, SHR-1210, PDR-001, PF-06801591, IBI-308, GB-226, STI-1110和mDX-400。

[0336] PD-L1抑制剂

[0337] PD-L1抑制剂的实例包括阿特朱单抗, avelumab, AMP-224, MEDI-0680, RG-7446, GX-P2, 度伐单抗, KY-1003, KD-033, MSB-0010718C, TSR-042, ALN-PDL, STI-A1014, CX-072和BMS-936559。

[0338] 重组胸腺素α-1

[0339] 重组胸腺素α-1的实例包括NL-004和PEG化胸腺素α-1。

[0340] Bruton酪氨酸激酶(BTK)抑制剂

[0341] BTK抑制剂的实例包括ABBV-105, acalabrutinib (ACP-196), ARQ-531, BMS-986142, 达沙替尼, 依鲁替尼, GDC-0853, PRN-1008, SNS-062, ONO-4059, BGB-3111, ML-319, MSC-2364447, RDX-022, X-022, AC-058, RG-7845, spebrutinib, TAS-5315, TP-0158, TP-

4207, HM-71224, KBP-7536, M-2951, TAK-020, AC-0025以及US20140330015(小野制药株式会社), US20130079327(小野制药株式会社)和US20130217880(小野制药株式会社)中公开的化合物。

[0342] KDM抑制剂

[0343] KDM5抑制剂的实例包括以下中公开的化合物: W02016057924(基因泰克/星座制药公司), US20140275092(基因泰克/星座制药公司), US20140371195(Epitherapeutics)和US20140371214(Epitherapeutics), US20160102096(Epitherapeutics), US20140194469(Quanticel), US20140171432, US20140213591(Quanticel), US20160039808(Quanticel), US20140275084(Quanticel), W02014164708(Quanticel)。

[0344] KDM1抑制剂的实例包括US9186337B2(Oryzon Genomics)中公开的化合物以及GSK-2879552, RG-6016, ORY-2001。

[0345] HBV复制抑制剂

[0346] 乙型肝炎病毒复制抑制剂的实例包括异噻氟定, IQP-HBV, RM-5038和Xingantie。

[0347] 精氨酸酶抑制剂

[0348] 精氨酸酶抑制剂的实例包括CB-1158, C-201和resminostat。

[0349] HBV组合疗法

[0350] 在一个具体实施方式中, 将本文公开的化合物或其药学上可接受的盐与一种、两种、三种或四种选自以下的另外的治疗剂组合: 阿德福韦(HEPSERA®), 替诺福韦地索普西富马酸盐(VIREAD®), 替诺福韦艾拉酚胺, 替诺福韦, 替诺福韦地索普西, 替诺福韦艾拉酚胺富马酸盐, 替诺福韦艾拉酚胺半富马酸盐, 恩替卡韦(BARACLUDE®), 替比夫定(TYZEKA®)或拉米夫定(EPIVIR-HBV®)。在一个具体实施方式中, 将本文公开的化合物或其药学上可接受的盐与选自以下的第一种另外的治疗剂组合: 阿德福韦(HEPSERA®), 替诺福韦地索普西富马酸盐(VIREAD®), 替诺福韦艾拉酚胺, 替诺福韦, 替诺福韦地索普西, 替诺福韦艾拉酚胺富马酸盐, 替诺福韦艾拉酚胺半富马酸盐, 恩替卡韦(BARACLUDE®), 替比夫定(TYZEKA®)或拉米夫定

(EPIVIR-HBV®)。在一个实施方式中, 提供了药物组合物, 其包含本文公开的化合物或其药学上可接受的盐, 相组合的一种或多种(例如, 一种、两种、三种、四种、一种或两种、或一种至三种、或一种至四种)另外的治疗剂以及药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

[0351] HBV DNA聚合酶抑制剂组合疗法

[0352] 在一个具体实施方式中, 将本文公开的化合物或其药学上可接受的盐与HBV DNA聚合酶抑制剂组合。在另一具体实施方式中, 将本文公开的化合物或其药学上可接受的盐与HBV DNA聚合酶抑制剂以及至少一种选自以下的另外的治疗剂组合: 免疫调节剂, TLR调节剂, 干扰素α受体配体, 透明质酸酶抑制剂, 重组IL-7, HBsAg抑制剂, HBsAg分泌或组装抑制剂, 靶向HBcAg的化合物, 亲环蛋白抑制剂, HBV疫苗, HBV病毒进入抑制剂, NTCP抑制剂, 靶向病毒mRNA的反义寡核苷酸, siRNA, miRNA基因治疗剂, 核酸内切酶调节剂, 核糖核苷酸还原酶的抑制剂, 乙型肝炎病毒E抗原抑制剂, 重组SRA蛋白, src激酶抑制剂, HBx抑制剂,

cccDNA抑制剂, sshRNA, HBV抗体, 包括靶向乙型肝炎病毒表面抗原的HBV抗体和双特异性抗体和“抗体样”治疗性蛋白质(例如 DARTs[®], DUOBODIES[®], BITES[®], XmAbs[®], TandAbs[®], Fab衍生物或TCR样抗体), CCR2趋化因子拮抗剂, 胸腺素激动剂, 细胞因子, 核蛋白调节剂(HBV核或衣壳蛋白调节剂), 视黄酸可诱导基因1刺激物, RIG-I样受体刺激物, NOD2刺激物, NOD1刺激物, 精氨酸酶抑制剂, STING激动剂, PI3K抑制剂, 淋巴毒素β受体激活剂, 自然杀伤细胞受体2B4抑制剂, 淋巴细胞激活基因3抑制剂, CD160抑制剂, 细胞毒性T-淋巴细胞相关蛋白4(ipi4)抑制剂, CD137抑制剂, 杀伤细胞凝集素样受体亚家族G成员1抑制剂, TIM-3抑制剂, B-和T-淋巴细胞减毒剂抑制剂, CD305抑制剂, PD-1抑制剂, PD-L1抑制剂, PEG-干扰素λ, 重组胸腺素α-1, BTK抑制剂, TIGIT调节剂, CD47调节剂, SIRPa调节剂, ICOS调节剂, CD27调节剂, CD70调节剂, OX40调节剂, 表观遗传修饰物, NKG2D调节剂, Tim-4调节剂, B7-H4调节剂, B7-H3调节剂, NKG2A调节剂, GITR调节剂, CD160调节剂, HEVEM调节剂, CD161调节剂, Ax1调节剂, Mer调节剂, Tyro调节剂, 基因修饰物或编辑物如CRISPR(包括CRISPR Cas9), 锌指核酸酶或合成核酸酶(TALEN), IAP抑制剂, SMAC模拟物, KDM5抑制剂, IDO抑制剂和乙型肝炎病毒复制抑制剂。

[0353] 在另一具体实施方式中, 将本文公开的化合物或其药学上可接受的盐与HBV DNA聚合酶抑制剂、一种或两种选自免疫调节剂, TLR调节剂, HBsAg抑制剂, HBsAg分泌或组装抑制剂, HBV治疗性疫苗, HBV抗体, 包括靶向乙型肝炎病毒表面抗原的HBV抗体和双特异性抗体以及“抗体样”治疗性蛋白质(例如 DARTs[®], DUOBODIES[®],

BITES[®], XmAbs[®], TandAbs[®], Fab衍生物或TCR样抗体), 亲环蛋白抑制剂, 视黄酸可诱导基因1刺激物, RIG-I样受体刺激物, PD-1抑制剂, PD-L1抑制剂, 精氨酸酶抑制剂, PI3K抑制剂, IDO抑制剂和NOD2刺激剂的另外的治疗剂, 以及一种或两种选自HBV病毒进入抑制剂, NTCP抑制剂, HBx抑制剂, cccDNA抑制剂, 靶向乙型肝炎病毒表面抗原的HBV抗体, siRNA, miRNA基因治疗剂, sshRNA, KDM5抑制剂和核蛋白调节剂(HBV核或衣壳蛋白调节剂)的另外的治疗剂组合。

[0354] 在另一具体实施方式中, 将本文公开的化合物或其药学上可接受的盐与HBV DNA聚合酶抑制剂以及至少第二种选自以下的另外的治疗剂组合: 免疫调节剂, TLR调节剂, HBsAg抑制剂, HBV治疗性疫苗, HBV抗体, 包括靶向乙型肝炎病毒表面抗原的HBV抗体和双特异性抗体和“抗体样”治疗性蛋白质(例如 DARTs[®], DUOBODIES[®], BITES[®], XmAbs[®], TandAbs[®], Fab衍生物或TCR样抗体), 亲环蛋白抑制剂, 视黄酸可诱导基因1刺激物, RIG-I样受体刺激物, PD-1抑制剂, PD-L1抑制剂, 精氨酸酶抑制剂, PI3K抑制剂, IDO抑制剂和NOD2刺激剂。

[0355] 在另一具体实施方式中, 将本文公开的化合物或其药学上可接受的盐与HBV DNA聚合酶抑制剂以及至少第二种选自以下的另外的治疗剂组合: HBV病毒进入抑制剂, NTCP抑制剂, HBx抑制剂, cccDNA抑制剂, 靶向乙型肝炎病毒表面抗原的HBV抗体, siRNA, miRNA基因治疗剂, sshRNA, KDM5抑制剂和核蛋白调节剂(HBV核或衣壳蛋白抑制剂)。

[0356] HBV药物组合疗法

[0357] 在一个具体实施方式中, 将本文公开的化合物或其药学上可接受的盐与第一种另

外的治疗剂以及至少第二种另外的治疗剂组合,所述第一种另外的治疗剂选自:阿德福韦(HEPSERA[®]),替诺福韦地索普西富马酸盐(VIREAD[®]),替诺福韦艾拉酚胺,替诺福韦,替诺福韦地索普西,替诺福韦艾拉酚胺富马酸盐,替诺福韦艾拉酚胺半富马酸盐,恩替卡韦(BARACLUDE[®]),替比夫定(TYZEKA[®])或拉米夫定(EPIVIR-HBV[®]),所述至少第二种另外的治疗剂选自:免疫调节剂,TLR调节剂,干扰素 α 受体配体,透明质酸酶抑制剂,重组IL-7,HBsAg抑制剂,HBsAg分泌或组装抑制剂,靶向HBcAg的化合物,亲环蛋白抑制剂,HBV疫苗,HBV病毒进入抑制剂,NTCP抑制剂,靶向病毒mRNA的反义寡核苷酸,siRNA,miRNA基因治疗剂,核酸内切酶调节剂,核糖核酸还原酶抑制剂,乙型肝炎病毒E抗原抑制剂,重组SRA蛋白,src激酶抑制剂,HBx抑制剂,cccDNA抑制剂,sshRNA,HBV抗体,包括靶向乙型肝炎病毒表面抗原的HBV抗体和双特异性抗体和“抗体样”治疗蛋白质(例如DARTs[®],DUOBODIES[®],BITES[®],XmAbs[®],TandAbs[®],Fab衍生物和TCR样抗体),CCR2趋化因子拮抗剂,胸腺素激动剂,细胞因子,核蛋白调节剂(HBV核或衣壳蛋白调节剂),视黄酸可诱导基因1刺激物,RIG-I样受体刺激物,NOD2刺激物,NOD1刺激物,IDO抑制剂,重组胸腺素 α -1,精氨酸酶抑制剂,STING激动剂,PI3K抑制剂,淋巴毒素 β 受体激活剂,天然杀伤细胞受体2B4抑制剂,淋巴细胞活化基因3抑制剂,CD160抑制剂,ipi4抑制剂,CD137抑制剂,杀伤细胞凝集素样受体亚家族G成员1抑制剂,TIM-3抑制剂,B-和T-淋巴细胞减毒剂抑制剂,表观遗传修饰剂,CD305抑制剂,PD-1抑制剂,PD-L1抑制剂,PEG-干扰素 λ ,BTK抑制剂,TIGIT调节剂,CD47调节剂,SIRP α 调节剂,ICOS调节剂,CD27调节剂,CD70调节剂,OX40调节剂,NKG2D调节剂,Tim-4调节剂,B7-H4调节剂,B7-H3调节剂,NKG2A调节剂,GITR调节剂,CD160调节剂,HEVEM调节剂,CD161调节剂,Ax1调节剂,Mer调节剂,Tyro调节剂,基因修饰剂或编辑物如CRISPR(包括CRISPR Cas9),锌指核酸酶或合成核酸酶(TALEN),IAP抑制剂,SMAC模拟物,KDM5抑制剂和乙型肝炎病毒复制抑制剂。

[0358] 在一个具体实施方式中,将本文公开的化合物或其药学上可接受的盐与第一种另外的治疗剂以及至少第二种另外的治疗剂组合,所述第一种另外的治疗剂选自:阿德福韦(HEPSERA[®]),替诺福韦地索普西富马酸盐(VIREAD[®]),替诺福韦艾拉酚胺,替诺福韦,替诺福韦地索普西,替诺福韦艾拉酚胺富马酸盐,替诺福韦艾拉酚胺半富马酸盐,恩替卡韦(BARACLUDE[®]),替比夫定(TYZEKA[®])或拉米夫定(EPIVIR-HBV[®]),且所述至少第二种另外的治疗剂选自:聚乙二醇干扰素 α -2b(PEG-INTRON[®]),MULTIFERON[®],干扰素 α 1b(HAPGEN[®]),干扰素 α -2b(INTRON A[®]),聚乙二醇化干扰素 α -2a(PEGASYS[®]),干扰素 α -n 1(HUMOferon[®]),利巴韦林,干扰素 β -1a(AVONEX[®]),Bioferon,Ingaron,Inmutag(Inferon),Algeron,罗干扰素-A,Oligotide,Zutectra,Shaferon,干扰素 α -2b(AXXO),Alfaferone,干扰素 α -2b(BioGeneric Pharma),Feron,干扰素- α 2(CJ),BEVAC,Laferonum,VIPEG,BLAUFERON-B,BLAUFERON-A,Intermax Alpha,Realdiron,Lanstion,Pegaferon,PDferon-B,干扰素 α -2b(IFN,Laboratorios Bioprofarma), α 干扰素 α 2b,

Kalferon, Pegnano, Feronsure, PegiHep, 干扰素 α 2b (Zydus-Cadila), Optipeg A, Realfa 2B, Reliferon, 干扰素 α -2b (Amega), 干扰素 α -2b (Virchow), 聚乙二醇干扰素 α -2b (Amega), Reaferon-EC, Proquiferon, Uniferon, Urifron, 干扰素 α -2b (长春生物制品研究所), Anterferon, Shanferon, MOR-22, 白介素-2 (IL-2, Immunex), 重组人白介素-2 (Shenzhen Neptunus), Layfferon, Ka Shu Ning, Shang Sheng Lei Tai, INTEFEN, SINOGEN, Fukangtai, Alloferon 和 celmoleukin。

[0359] 在一个具体实施方式中,将本文公开的化合物或其药学上可接受的盐与第一种另外的治疗剂以及至少第二种另外的治疗剂组合,所述第一种另外的治疗剂选自:阿德福韦 (HEPSERA[®]), 替诺福韦地索普西富马酸盐 (VIREAD[®]), 替诺福韦艾拉酚胺, 替诺福韦, 替诺福韦地索普西, 替诺福韦艾拉酚胺富马酸盐, 替诺福韦艾拉酚胺半富马酸盐, 恩替卡韦 (BARACLUDE[®]), 替比夫定 (TYZEKA[®]) 或 拉米夫定 (EPIVIR-HBV[®]), 且所述至少第二种另外的治疗剂选自:免疫调节剂, TLR调节剂, HBsAg抑制剂, HBsAg分泌或组装抑制剂, HBV治疗性疫苗, HBV抗体, 包括靶向乙型肝炎病毒表面抗原的HBV抗体和双特异性抗体和“抗体样”治疗蛋白 (例如 DARTs[®], DUOBODIES[®],

BITES[®], XmAbs[®], TandAbs[®], Fab衍生物或TCR样抗体), 亲环蛋白抑制剂, 视黄酸可诱导基因1刺激物, RIG-I样受体刺激物, 精氨酸酶抑制剂, PI3K抑制剂, PD-1抑制剂, PD-L1抑制剂, IDO抑制剂和NOD2刺激剂。

[0360] 在一个具体实施方式中,将本文公开的化合物或其药学上可接受的盐与第一种另外的治疗剂以及至少第二种另外的治疗剂组合,所述第一种另外的治疗剂选自:阿德福韦 (HEPSERA[®]), 替诺福韦地索普西富马酸盐 (VIREAD[®]), 替诺福韦艾拉酚胺, 替诺福韦, 替诺福韦地索普西, 替诺福韦艾拉酚胺富马酸盐, 替诺福韦艾拉酚胺半富马酸盐, 恩替卡韦 (BARACLUDE[®]), 替比夫定 (TYZEKA[®]) 或 拉米夫定 (EPIVIR-HBV[®]), 且所述至少第二种另外的治疗剂选自:HBV病毒进入抑制剂, NTCP抑制剂, HBx抑制剂, cccDNA抑制剂, 靶向乙型肝炎病毒表面抗原的HBV抗体, siRNA, miRNA基因治疗剂, sshRNA, KDM5抑制剂和核蛋白调节剂 (HBV核或衣壳蛋白调节剂)。

[0361] 在一个具体实施方式中,将本文公开的化合物或其药学上可接受的盐与以下组合:第一种另外的治疗剂,其选自阿德福韦 (HEPSERA[®]), 替诺福韦地索普西富马酸盐 (VIREAD[®]), 替诺福韦艾拉酚胺, 替诺福韦, 替诺福韦地索普西, 替诺福韦艾拉酚胺富马酸盐, 替诺福韦艾拉酚胺半富马酸盐, 恩替卡韦 (BARACLUDE[®]), 替比夫定 (TYZEKA[®]) 或 拉米夫定 (EPIVIR-HBV[®]);一种、两种或三种另外的治疗剂,其选自免疫调节剂, TLR调节剂, HBsAg抑制剂, HBsAg分泌或组装抑制剂, HBV治疗性疫苗, HBV抗体, 包括靶向乙型肝炎病毒表面抗原的HBV抗体和双特异性抗体和“抗体样”治疗蛋白 (例如 DARTs[®], DUOBODIES[®], BITES[®], XmAbs[®], TandAbs[®], Fab衍生物或

TCR样抗体),亲环蛋白抑制剂,视黄酸可诱导基因1刺激物,RIG-I样受体刺激物,PD-1抑制剂,PD-L1抑制剂,精氨酸酶抑制剂,PI3K抑制剂,IDO抑制剂和NOD2刺激物;以及一种或两种另外的治疗剂,其选自HBV病毒进入抑制剂,NTCP抑制剂,HBx抑制剂,cccDNA抑制剂,靶向乙型肝炎病毒表面抗原的HBV抗体,siRNA,miRNA基因治疗剂,sshRNA,KDM5抑制剂和核蛋白调节剂(HBV核或衣壳蛋白调节剂)。

[0362] 在一个具体实施方式中,将本文公开的化合物或其药学上可接受的盐与以下组合:第一种另外的治疗剂,其选自阿德福韦(HEPSERA[®]),替诺福韦地索普西富马酸盐(VIREAD[®]),替诺福韦艾拉酚胺,替诺福韦,替诺福韦地索普西,替诺福韦艾拉酚胺富马酸盐,替诺福韦艾拉酚胺半富马酸盐,恩替卡韦(BARACLUDE[®]),替比夫定(TYZEKA[®])或拉米夫定(EPIVIR-HBV[®]);一种或两种另外的治疗剂,其选自免疫调节剂,TLR调节剂,HBsAg抑制剂,HBsAg分泌或组装抑制剂,HBV治疗性疫苗,HBV抗体,包括靶向乙型肝炎病毒表面抗原的HBV抗体和双特异性抗体和“抗体样”治疗蛋白(例如DARTs[®], DUOBODIES[®], BITES[®], XmAbs[®], TandAbs[®], Fab衍生物或TCR样抗体),亲环蛋白抑制剂,视黄酸可诱导基因1刺激物,RIG-I样受体刺激物,PD-1抑制剂,PD-L1抑制剂,精氨酸酶抑制剂,PI3K抑制剂,IDO抑制剂和NOD2刺激物;以及一种或两种另外的治疗剂,其选自HBV病毒进入抑制剂,NTCP抑制剂,HBx抑制剂,cccDNA抑制剂,靶向乙型肝炎病毒表面抗原的HBV抗体,siRNA,miRNA基因治疗剂,sshRNA,KDM5抑制剂和核蛋白调节剂(HBV核或衣壳蛋白调节剂)。

[0363] 在一个具体实施方式中,将本文公开的化合物或其药学上可接受的盐与以下组合:第一种另外的治疗剂,其选自阿德福韦(HEPSERA[®]),替诺福韦地索普西富马酸盐(VIREAD[®]),替诺福韦艾拉酚胺,替诺福韦,替诺福韦地索普西,替诺福韦艾拉酚胺富马酸盐,替诺福韦艾拉酚胺半富马酸盐,恩替卡韦(BARACLUDE[®]),替比夫定(TYZEKA[®])或拉米夫定(EPIVIR-HBV[®]);以及一种、两种、三种或四种另外的治疗剂,其选自免疫调节剂,TLR7调节剂,TLR8调节剂,HBsAg抑制剂,HBsAg分泌或组装抑制剂,HBV治疗性疫苗,HBV抗体,包括靶向乙型肝炎病毒表面抗原的HBV抗体和双特异性抗体和“抗体样”治疗蛋白(例如DARTs[®], DUOBODIES[®], BITES[®],

XmAbs[®], TandAbs[®], Fab衍生物或TCR样抗体),亲环蛋白抑制剂,视黄酸可诱导基因1刺激物,RIG-I样受体刺激物,PD-1抑制剂,PD-L1抑制剂,精氨酸酶抑制剂,PI3K抑制剂,IDO抑制剂,NOD2刺激物,HBV病毒进入抑制剂,NTCP抑制剂,HBx抑制剂,cccDNA抑制剂,siRNA,miRNA基因治疗剂,sshRNA,KDM5抑制剂和核蛋白调节剂(HBV核或衣壳蛋白调节剂)。

[0364] 在一个具体实施方式中,将本文公开的化合物或其药学上可接受的盐与化合物组合,所述化合物例如以下中所公开的化合物:U.S.公开号2010/0143301(吉利德科学公司),U.S.公开号2011/0098248(吉利德科学公司),U.S.公开号2009/0047249(吉利德科学公

司),U.S.专利号8722054(吉利德科学公司),U.S.公开号2014/0045849(杨森),U.S.公开号2014/0073642(杨森),W02014/056953(杨森),W02014/076221(杨森),W02014/128189(杨森),U.S.公开号2014/0350031(杨森),W02014/023813(杨森),U.S.公开号2008/0234251(阵列生物制药),U.S.公开号2008/0306050(阵列生物制药),U.S.公开号2010/0029585(Ventirx Pharma),U.S.公开号2011/0092485(Ventirx Pharma),US2011/0118235(Ventirx Pharma),U.S.公开号2012/0082658(Ventirx Pharma),U.S.公开号2012/0219615(Ventirx Pharma),U.S.公开号2014/0066432(Ventirx Pharma),U.S.公开号2014/0088085(Ventirx Pharma),U.S.公开号2014/0275167(Novira Therapeutics),U.S.公开号2013/0251673(Novira Therapeutics),U.S.专利号8513184(吉利德科学公司),U.S.公开号2014/0030221(吉利德科学公司),U.S.公开号2013/0344030(吉利德科学公司),U.S.公开号2013/0344029(吉利德科学公司),US20140275167(Novira Therapeutics),US20130251673(Novira Therapeutics),U.S.公开号2014/0343032(罗氏),W02014037480(罗氏),U.S.公开号2013/0267517(罗氏),W02014131847(杨森),W02014033176(杨森),W02014033170(杨森),W02014033167(杨森),W02015/059212(杨森),W02015118057(杨森),W02015011281(杨森),W02014184365(杨森),W02014184350(杨森),W02014161888(杨森),W02013096744(Novira),US20150225355(Novira),US20140178337(Novira),US20150315159(Novira),US20150197533(Novira),US20150274652(Novira),US20150259324,(Novira),US20150132258(Novira),US9181288(Novira),W02014184350(杨森),W02013144129(罗氏),US20100015178(因塞特),US2016137652(Flexus生物科学公司),W02014073738(Flexus生物科学公司),W02015188085(Flexus生物科学公司),U.S.公开号2014/0330015(小野制药株式会社),U.S.公开号2013/0079327(小野制药株式会社),U.S.公开号2013/0217880(小野制药株式会社),W02016057924(基因泰克/星座制药公司),US20140275092(基因泰克/星座制药公司),US20140371195(Epitherapeutics)和US20140371214(Epitherapeutics),US20160102096(Epitherapeutics),US20140194469(Quanticel),US20140171432,US20140213591(Quanticel),US20160039808(Quanticel),US20140275084(Quanticel),W02014164708(Quanticel),US9186337B2(Oryzon Genomics),以及用于治疗HBV的其他药物,以及它们的组合。

[0365] 在某些实施方式中,如本文公开的化合物(例如,替诺福韦艾拉酚胺的任何盐和/或共晶)可以与一种或多种(例如,一种、两种、三种、四种、一种或两种、一种至三种或一种至四种)另外的治疗剂以本文公开的化合物的任何剂量(例如,10mg至1000mg的替诺福韦艾拉酚胺的任何盐和/或共晶)组合。

[0366] 在某些实施方式中,将本文公开的化合物或其药学上可接受的盐与5-30mg替诺福韦艾拉酚胺富马酸盐,替诺福韦艾拉酚胺半富马酸盐或替诺福韦艾拉酚胺组合。在某些实施方式中,将本文公开的化合物或其药学上可接受的盐与5-10;5-15;5-20;5-25;25-30;20-30;15-30;或10-30mg替诺福韦艾拉酚胺富马酸盐,替诺福韦艾拉酚胺半富马酸盐或替诺福韦艾拉酚胺组合。在某些实施方式中,将本文公开的化合物或其药学上可接受的盐与10mg替诺福韦艾拉酚胺富马酸盐,替诺福韦艾拉酚胺半富马酸盐或替诺福韦艾拉酚胺组合。在某些实施方式中,将本文公开的化合物或其药学上可接受的盐与25mg替诺福韦艾拉酚胺富马酸盐,替诺福韦艾拉酚胺半富马酸盐或替诺福韦艾拉酚胺组合。如本文公开的化

合物(例如,替诺福韦艾拉酚胺的盐和/或共晶)可以以任何化合物剂量(例如,50mg至500mg的化合物)与本文提供的药剂组合,如同各种剂量组合被具体且单独地列出一样。

[0367] 在某些实施方式中,将本文公开的化合物或其药学上可接受的盐与100-400mg替诺福韦地索普西富马酸盐、替诺福韦地索普西半富马酸盐或替诺福韦地索普西组合。在某些实施方式中,将本文公开的化合物或其药学上可接受的盐与100-150;100-200,100-250;100-300;100-350;150-200;150-250;150-300;150-350;150-400;200-250;200-300;200-350;200-400;250-350;250-400;350-400或300-400mg替诺福韦地索普西富马酸盐、替诺福韦地索普西半富马酸盐或替诺福韦地索普西组合。在某些实施方式中,将本文公开的化合物或其药学上可接受的盐与300mg替诺福韦地索普西富马酸盐、替诺福韦地索普西半富马酸盐或替诺福韦地索普西组合。在某些实施方式中,将本文公开的化合物或其药学上可接受的盐与250mg替诺福韦地索普西富马酸盐、替诺福韦地索普西半富马酸盐或替诺福韦地索普西组合。在某些实施方式中,将本文公开的化合物或其药学上可接受的盐与150mg替诺福韦地索普西富马酸盐、替诺福韦地索普西半富马酸盐或替诺福韦地索普西组合。如本文公开的化合物(例如,替诺福韦艾拉酚胺的盐和/或共晶)可以以任何化合物剂量(例如,50mg至500mg的化合物)与本文提供的药剂组合,如同各种剂量组合被具体且单独地列出一样。

[0368] 在一个实施方式中,提供了试剂盒,其包含本文公开的化合物或其药学上可接受的盐,并组合有一种或多种(例如,一种、两种、三种、四种、一种或两种、或一种至三种、或一种至四种)另外的治疗剂。

[0369] XRPD数据

[0370] 在某些实施方式中,结晶形式的特征在于由X射线粉末衍射图谱(XRPD)确定的晶间面间隔。XRPD的衍射图通常由绘制峰的强度与峰的位置的图表示,即以度为单位的衍射角 2θ ($2-\theta$)。可以根据峰位置及其相对强度来选择给定XRPD的特征峰,以方便地将该晶体结构与其他晶体结构区分开。

[0371] 在环境条件下,在以下实验设置下,在PANalytical XPERT-PRO衍射仪上收集XRPD图谱:45KV,40mA, $K\alpha 1=1.5406 \text{ \AA}$,扫描范围2至40°,步长0.0084或0.0167°,测量时间:5分钟。

[0372] 本领域技术人员认识到,相同化合物的给定结晶形式的XRPD峰位置和/或强度的测量值将在误差范围内变化。20度的值允许适当的误差范围。通常,误差范围用“±”表示。例如,约“ 8.7 ± 0.3 ”的20度表示约 8.7 ± 0.3 (即约9.0)至约 $8.7-0.3$ (即约8.4)的范围。取决于样品制备技术、应用于仪器的校准技术、人类操作变化等,本领域技术人员认识到XRPD的适当的误差范围可为±0.5;±0.4;±0.3;±0.2;±0.1;±0.05;或更小。在本发明的某些实施方式中,XRPD误差范围是±0.05。在本发明的某些实施方式中,XRPD误差范围是±0.1。在本发明的某些实施方式中,XRPD误差范围是±0.2。在本发明的某些实施方式中,XRPD误差范围是±0.5。

[0373] 用于XRPD分析的方法和设备的另外的细节在实施例部分中描述。

[0374] 结晶替诺福韦艾拉酚胺半双羟萘酸盐形式I的XRPD峰在以下表1A中。

[0375] 表1A:结晶替诺福韦艾拉酚胺半双羟萘酸盐形式I的XRPD峰

替诺福韦艾拉酚胺半双羟萘酸盐形式 I	
峰位置 [$^{\circ}2\theta$]	相对强度 [%]
[0376]	7.4
	8.4
	10.6
	11.2
	13.1
	13.8
	14.8
[0377]	15.8
	17.4
	19.0
	20.1
	21.0
	22.3
	23.8
	25.7
	28.8
	30.6
	32.9

[0378] 结晶替诺福韦艾拉酚胺半双羟萘酸盐形式II的XRPD峰在以下表1B中。

[0379] 表1B: 结晶替诺福韦艾拉酚胺半双羟萘酸盐形式II的XRPD峰

[0380]

替诺福韦艾拉酚胺半 双羟萘酸盐形式 II	
峰位置 [$^{\circ}2\theta$]	相对强度 [%]
5.5	100
10.9	5
16.2	5
22.1	14
23.2	7
24.1	3
27.6	2
29.0	4

[0381] 结晶替诺福韦艾拉酚胺癸二酸盐形式I的XRPD峰在以下表1C中。

[0382] 表1C:结晶替诺福韦艾拉酚胺癸二酸盐形式I的XRPD峰

[0383]

替诺福韦艾拉酚胺癸二酸盐形式 I	
峰位置 [$^{\circ}2\theta$]	相对强度 [%]
5.3	14
6.6	100
9.4	70
9.6	76
10.5	5
11.7	29
12.6	10
14.0	6
14.8	41
15.7	38
16.9	9
18.7	51
19.3	44
19.8	57
20.9	11
21.6	7
22.1	38
22.9	7
23.4	22
23.8	22
25.3	7
26.2	18
26.5	9

[0384]

27.4	7
28.2	12
28.7	5
29.0	11
33.3	6
37.9	6

[0385]

结晶替诺福韦艾拉酚胺萘磺酸盐形式I的XRPD峰在以下表1D中。

[0386]

表1D: 结晶替诺福韦艾拉酚胺萘磺酸盐形式I的XRPD峰

[0387]

替诺福韦艾拉酚胺萘磺酸盐形式 I	
峰位置 [$^{\circ}2\theta$]	相对强度 [%]
3.9	50
7.8	94
9.8	26
10.3	13
11.6	9
13.2	25
13.6	49
15.3	52
15.5	32
16.5	21
17.8	24
18.2	6
19.2	100
19.4	60
19.8	65
20.1	19

[0388]

20.6	43
23.0	36
23.3	19
23.8	49
24.1	42
24.5	19
26.0	36
27.2	99
28.3	16
29.5	6
32.2	20
34.3	5
35.2	16
36.9	9
38.2	6
39.2	13

[0389] 结晶替诺福韦艾拉酚胺乳清酸盐形式I的XRPD峰在以下表1E中。

[0390] 表1E: 结晶替诺福韦艾拉酚胺乳清酸盐形式I的XRPD峰

[0391]

替诺福韦艾拉酚胺乳清酸盐形式 I	
峰位置 [$^{\circ}2\theta$]	相对强度 [%]
3.0	100
3.5	21
5.9	6
8.9	21
11.8	7
14.8	2

[0392]

16.0	3
17.7	3
18.7	4
21.5	3
27.2	2
28.7	2
31.5	2

[0393] 结晶替诺福韦艾拉酚胺乳清酸盐形式II的XRPD峰在以下表1F中。

[0394] 表1F: 结晶替诺福韦艾拉酚胺乳清酸盐形式II的XRPD峰

[0395]

替诺福韦艾拉酚 胺乳清酸盐形式 II	
峰位 置 [$^{\circ}2\theta$]	相对 强度 [%]
3.4	100
3.8	31
6.9	13
10.3	28
13.8	42
15.4	16
17.3	10
18.4	7
19.0	8
21.6	4
22.8	9
29.0	7

[0396] 结晶替诺福韦艾拉酚胺乳清酸盐形式III的XRPD峰在以下表1G中。

[0397] 表1G: 结晶替诺福韦艾拉酚胺乳清酸盐形式III的XRPD峰

[0398]

替诺福韦艾拉酚 胺乳清酸盐形式 III	
峰位 置 $[\text{°}2\theta]$	相 对强度 [%]
3.8	100
6.9	9
8.3	12
9.4	14
12.4	20
15.7	28
16.4	14
19.0	27
22.8	7
24.5	11
26.6	11
27.6	5
28.9	14

[0399]

结晶替诺福韦艾拉酚胺香草酸盐的XRPD峰在以下表1H中。

[0400]

表1H:结晶替诺福韦艾拉酚胺香草酸盐的XRPD峰

[0401]

替诺福韦艾拉酚胺香 草酸盐	
峰位置 $[\text{°}2\theta]$	相对强度 [%]
6.6	53
8.1	10
9.3	37
10.8	20

[0402]	12.3	19
	13.0	14
	14.2	29
	15.2	99
	15.9	28
	18.4	50
	19.0	75
	19.8	49
	21.6	24
	22.1	47
	22.8	100
	25.0	30
	26.2	14
	27.1	16
	27.7	18
	29.1	7
	30.2	8
	31.6	6
	32.4	38
	34.7	2
	36.6	8
	37.2	10
	39.1	7

[0403] 结晶替诺福韦艾拉酚胺双昔萘酸盐的XRPD峰在以下表1I中。

[0404] 表1I: 结晶替诺福韦艾拉酚胺双昔萘酸盐的XRPD峰

[0405]

替诺福韦艾拉酚胺双昔 萘酸盐	
位置[°2θ]	相对强度

	[%]
4.5	8
6.4	3
7.7	5
8.9	12
11.2	18
12.7	4
13.4	7
14.4	100
14.7	23
15.4	72
15.7	8
17.0	6
18.3	9
18.8	21
21.7	32
21.9	16
23.3	3
24.1	4
25.5	17
25.9	14
27.5	4
29.5	4
32.9	11
33.8	5
36.5	7
38.1	4

[0406]

结晶形式的制备

[0408] 一种合成替诺福韦艾拉酚胺的方法先前已在于2001年7月20日提交的PCT公开号

WO2002/008241中描述。该参考文献在此通过引用整体(特别是关于替诺福韦艾拉酚胺的合成)并入本文。

[0409] 例如,在一个方面中,提供了一种生产包含替诺福韦艾拉酚胺的盐和/或共晶的一种或多种结晶形式的组合物的方法,其中该方法包括将替诺福韦艾拉酚胺的盐和/或共晶与适当的溶剂或适当的溶剂的混合物组合以产生包含替诺福韦艾拉酚胺的盐和/或共晶的一种或多种结晶形式的组合物。在另一方面中,提供了生产包含替诺福韦艾拉酚胺的盐和/或共晶的一种或多种结晶形式的组合物的另一种方法,其中该方法包括将替诺福韦艾拉酚胺的盐和/或共晶与适当的溶剂或适当的溶剂的混合物组合。

[0410] 特定溶剂或溶剂组合的选择或组合溶剂的方法影响相对另一结晶形式有利于一种结晶形式的替诺福韦艾拉酚胺的形成。适用于晶体形成的溶剂可包括,例如:四氢呋喃、丙酮、乙醇、乙腈、异丙醇、甲基乙基酮、二氯甲烷、2-甲基四氢呋喃、乙酸乙酯、甲基叔丁基醚、甲苯、水、及其任何混合物。

[0411] 杂质的存在可能影响相对另一结晶形式有利于一种结晶形式的替诺福韦艾拉酚胺的形成。在一些实施方式中,该形式是通过包含具有杂质的替诺福韦艾拉酚胺的方法制备的。在另一个实施方式中,该形式通过包含基本上纯的替诺福韦艾拉酚胺的方法制备的。

[0412] 在另一个方面中,还提供了根据本文所述的任何方法生产的替诺福韦艾拉酚胺的一种或多种结晶形式。在另一个方面中,还提供了根据本文所述的任何方法生产的替诺福韦艾拉酚胺的盐和/或共晶的一种或多种结晶形式。

[0413] 应当理解,与在实验室规模产生的制备替诺福韦艾拉酚胺的方法相比,本文所述的制备结晶形式的方法可产生数量和质量差异。

[0414] 替诺福韦艾拉酚胺半双羟萘酸盐

[0415] 在一些实施方式中,提供了一种制备替诺福韦艾拉酚胺半双羟萘酸盐的方法,其中该方法包括将替诺福韦艾拉酚胺与双羟萘酸组合。在一些实施方式中,提供了一种制备替诺福韦艾拉酚胺半双羟萘酸盐的方法,其中该方法包括将替诺福韦艾拉酚胺与双羟萘酸以及四氢呋喃组合。在一些实施方式中,提供了一种制备替诺福韦艾拉酚胺半双羟萘酸盐的方法,其中该方法包括在约50至60℃下将替诺福韦艾拉酚胺与双羟萘酸以及四氢呋喃组合。在一些实施方式中,提供了一种制备替诺福韦艾拉酚胺半双羟萘酸盐的方法,其中该方法包括在约50至60℃下,在自然蒸发的敞口小瓶中将替诺福韦艾拉酚胺与双羟萘酸以及四氢呋喃组合。

[0416] 替诺福韦艾拉酚胺半双羟萘酸盐形式I

[0417] 在一些实施方式中,提供了一种生产包含结晶替诺福韦艾拉酚胺半双羟萘酸盐形式I的组合物的方法,其中该方法包括将替诺福韦艾拉酚胺半双羟萘酸盐与溶剂组合。在一些实施方式中,生产包含结晶替诺福韦艾拉酚胺半双羟萘酸盐形式I的组合物的方法包括将替诺福韦艾拉酚胺半双羟萘酸盐与选自以下的溶剂组合:水、乙醇、乙腈、丙酮、异丙醇、甲基乙基酮、二氯甲烷、2-甲基四氢呋喃、乙酸乙酯、甲基叔丁基醚和甲苯,以及它们的任何混合物。

[0418] 提供了通过将替诺福韦艾拉酚胺半双羟萘酸盐和溶剂组合而生产的结晶替诺福韦艾拉酚胺半双羟萘酸盐形式I。提供了通过将替诺福韦艾拉酚胺半双羟萘酸盐和溶剂组合而生产的结晶替诺福韦艾拉酚胺半双羟萘酸盐形式I,其中溶剂选自水、乙醇、乙腈、丙

酮、异丙醇、甲基乙基酮、二氯甲烷、2-甲基四氢呋喃、乙酸乙酯、甲基叔丁基醚和甲苯,以及它们的任何混合物。

[0419] 替诺福韦艾拉酚胺半双羟萘酸盐形式II

[0420] 在一些实施方式中,提供了一种生产包含结晶替诺福韦艾拉酚胺半双羟萘酸盐形式II的组合物的方法,其中该方法包括将替诺福韦艾拉酚胺半双羟萘酸盐与溶剂组合。在一些实施方式中,生产包含结晶替诺福韦艾拉酚胺半双羟萘酸盐形式II的组合物的方法包括将替诺福韦艾拉酚胺半双羟萘酸盐与二氯甲烷组合。

[0421] 提供了通过将替诺福韦艾拉酚胺半双羟萘酸盐和溶剂组合而生产的结晶替诺福韦艾拉酚胺半双羟萘酸盐形式II。提供了通过将替诺福韦艾拉酚胺半双羟萘酸盐和二氯甲烷组合而生产的结晶替诺福韦艾拉酚胺半双羟萘酸盐形式II。

[0422] 替诺福韦艾拉酚胺癸二酸盐

[0423] 在一些实施方式中,提供了一种制备替诺福韦艾拉酚胺癸二酸盐的方法,其中该方法包括将替诺福韦艾拉酚胺与癸二酸组合。在一些实施方式中,提供了一种制备替诺福韦艾拉酚胺癸二酸盐的方法,其中该方法包括将替诺福韦艾拉酚胺与癸二酸和丙酮组合。在一些实施方式中,提供了一种制备替诺福韦艾拉酚胺癸二酸盐的方法,其中该方法包括在自然蒸发的敞口小瓶中将替诺福韦艾拉酚胺与癸二酸和丙酮组合。

[0424] 替诺福韦艾拉酚胺癸二酸盐形式I

[0425] 在一些实施方式中,提供了一种生产包含结晶替诺福韦艾拉酚胺癸二酸盐形式I的组合物的方法,其中该方法包括将替诺福韦艾拉酚胺癸二酸盐与溶剂组合。在一些实施方式中,生产包含结晶替诺福韦艾拉酚胺癸二酸盐形式I的组合物的方法包括将替诺福韦艾拉酚胺癸二酸盐与选自以下的溶剂组合:四氢呋喃和庚烷,以及它们的任何混合物。

[0426] 提供了通过将替诺福韦艾拉酚胺癸二酸盐和溶剂组合而生产的结晶替诺福韦艾拉酚胺癸二酸盐形式I。提供了通过将替诺福韦艾拉酚胺癸二酸盐和选自以下的溶剂组合而生产的结晶替诺福韦艾拉酚胺癸二酸盐形式I:四氢呋喃和庚烷,以及它们的任何混合物。

[0427] 替诺福韦艾拉酚胺萘磺酸盐

[0428] 在一些实施方式中,提供了一种制备替诺福韦艾拉酚胺萘磺酸盐的方法,其中该方法包括将替诺福韦艾拉酚胺与2-萘磺酸组合。在一些实施方式中,提供了一种制备替诺福韦艾拉酚胺萘磺酸盐的方法,其中该方法包括将替诺福韦艾拉酚胺与2-萘磺酸和丙酮组合。

[0429] 替诺福韦艾拉酚胺萘磺酸盐形式I

[0430] 在一些实施方式中,提供了一种生产包含结晶替诺福韦艾拉酚胺萘磺酸盐形式I的组合物的方法,其中该方法包括在自然蒸发的敞口小瓶中将替诺福韦艾拉酚胺与2-萘磺酸和丙酮组合。

[0431] 提供了通过在自然蒸发的敞口小瓶中将替诺福韦艾拉酚胺与2-萘磺酸和丙酮组合而生产的结晶替诺福韦艾拉酚胺萘磺酸盐形式I。

[0432] 替诺福韦艾拉酚胺乳清酸盐

[0433] 在一些实施方式中,提供了一种制备替诺福韦艾拉酚胺乳清酸盐的方法,其中该方法包括将替诺福韦艾拉酚胺与乳清酸组合。在一些实施方式中,提供了一种制备替诺福

韦艾拉酚胺乳清酸盐的方法,其中该方法包括将替诺福韦艾拉酚胺与乳清酸和丙酮组合。

[0434] 替诺福韦艾拉酚胺乳清酸盐形式I

[0435] 在一些实施方式中,提供了一种生产包含结晶替诺福韦艾拉酚胺乳清酸盐形式I的组合物的方法,其中该方法包括将替诺福韦艾拉酚胺与乳清酸和丙酮组合。

[0436] 提供了通过将替诺福韦艾拉酚胺与乳清酸和丙酮组合而生产的结晶替诺福韦艾拉酚胺萘磺酸盐形式I。

[0437] 替诺福韦艾拉酚胺乳清酸盐形式II

[0438] 在一些实施方式中,提供了一种生产包含结晶替诺福韦艾拉酚胺乳清酸盐形式II的组合物的方法,其中该方法包括将替诺福韦艾拉酚胺乳清酸盐形式I与溶剂组合。在一些实施方式中,生产包含结晶替诺福韦艾拉酚胺乳清酸盐形式II的组合物的方法包括将替诺福韦艾拉酚胺乳清酸盐形式I与选自以下的溶剂组合:异丙醇、四氢呋喃、乙酸乙酯、甲苯,或其组合。在一些实施方式中,生产包含结晶替诺福韦艾拉酚胺乳清酸盐形式II的组合物的方法包括将替诺福韦艾拉酚胺乳清酸盐形式I与溶剂组合,其中所述溶剂是异丙醇。在一些实施方式中,生产包含结晶替诺福韦艾拉酚胺乳清酸盐形式II的组合物的方法包括将替诺福韦艾拉酚胺乳清酸盐形式I与溶剂组合,其中所述溶剂是四氢呋喃。在一些实施方式中,生产包含结晶替诺福韦艾拉酚胺乳清酸盐形式II的组合物的方法包括将替诺福韦艾拉酚胺乳清酸盐形式I与溶剂组合,其中所述溶剂是乙酸乙酯。在一些实施方式中,生产包含结晶替诺福韦艾拉酚胺乳清酸盐形式II的组合物的方法包括将替诺福韦艾拉酚胺乳清酸盐形式I与溶剂组合,其中所述溶剂是甲苯。

[0439] 提供了通过将替诺福韦艾拉酚胺乳清酸盐形式I和溶剂组合而生产的结晶替诺福韦艾拉酚胺乳清酸盐形式II。提供了通过将替诺福韦艾拉酚胺乳清酸盐形式I和选自以下的溶剂组合而生产的结晶替诺福韦艾拉酚胺乳清酸盐形式II:异丙醇、四氢呋喃、乙酸乙酯、甲苯,或其组合。提供了通过将替诺福韦艾拉酚胺乳清酸盐形式I和溶剂组合而生产的结晶替诺福韦艾拉酚胺乳清酸盐形式II,其中所述溶剂是异丙醇。提供了通过将替诺福韦艾拉酚胺乳清酸盐形式I和溶剂组合而生产的结晶替诺福韦艾拉酚胺乳清酸盐形式II,其中所述溶剂是四氢呋喃。提供了通过将替诺福韦艾拉酚胺乳清酸盐形式I和溶剂组合而生产的结晶替诺福韦艾拉酚胺乳清酸盐形式II,其中所述溶剂是乙酸乙酯。提供了通过将替诺福韦艾拉酚胺乳清酸盐形式I和溶剂组合而生产的结晶替诺福韦艾拉酚胺乳清酸盐形式II,其中所述溶剂是甲苯。

[0440] 替诺福韦艾拉酚胺乳清酸盐形式II

[0441] 在一些实施方式中,提供了一种生产包含结晶替诺福韦艾拉酚胺乳清酸盐形式III的组合物的方法,其中该方法包括将替诺福韦艾拉酚胺乳清酸盐形式I与溶剂组合。在一些实施方式中,生产包含结晶替诺福韦艾拉酚胺乳清酸盐形式III的组合物的方法包括将替诺福韦艾拉酚胺乳清酸盐形式I与溶剂组合,其中所述溶剂是水。

[0442] 提供了通过将替诺福韦艾拉酚胺乳清酸盐形式I和溶剂组合而生产的结晶替诺福韦艾拉酚胺乳清酸盐形式III。提供了通过将替诺福韦艾拉酚胺乳清酸盐形式I和溶剂组合而生产的结晶替诺福韦艾拉酚胺乳清酸盐形式III,其中所述溶剂是水。

[0443] 替诺福韦艾拉酚胺香草酸盐

[0444] 在一些实施方式中,提供了一种制备替诺福韦艾拉酚胺香草酸盐的方法,其中该

方法包括将替诺福韦艾拉酚胺与香草酸组合。在一些实施方式中,提供了一种制备替诺福韦艾拉酚胺香草酸盐的方法,其中该方法包括将替诺福韦艾拉酚胺与香草酸和丙酮组合。在一些实施方式中,提供了一种制备替诺福韦艾拉酚胺香草酸盐的方法,其中该方法包括在约50°C的温度下将替诺福韦艾拉酚胺与香草酸和丙酮组合。

[0445] 替诺福韦艾拉酚胺香草酸盐

[0446] 在一些实施方式中,提供了一种生产包含结晶替诺福韦艾拉酚胺香草酸盐的组合物的方法,其中该方法包括将替诺福韦艾拉酚胺与香草酸和溶剂组合。在一些实施方式中,提供了一种生产包含结晶替诺福韦艾拉酚胺香草酸盐的组合物的方法,其中该方法包括将替诺福韦艾拉酚胺与香草酸和丙酮组合。

[0447] 本文提供了通过将替诺福韦艾拉酚胺与香草酸和丙酮组合而生产的结晶替诺福韦艾拉酚胺香草酸盐。

[0448] 替诺福韦艾拉酚胺双昔萘酸盐

[0449] 在一些实施方式中,提供了一种制备替诺福韦艾拉酚胺双昔萘酸盐的方法,其中该方法包括将替诺福韦艾拉酚胺与1-羟基-2-萘甲酸和溶剂组合。在一些实施方式中,提供了一种制备替诺福韦艾拉酚胺双昔萘酸盐的方法,其中该方法包括将替诺福韦艾拉酚胺与1-羟基-2-萘甲酸在四氢呋喃中组合。在一些实施方式中,提供了一种制备替诺福韦艾拉酚胺双昔萘酸盐的方法,其中该方法包括将替诺福韦艾拉酚胺与1-羟基-2-萘甲酸在四氢呋喃中组合,并且其中将所述四氢呋喃蒸发并用第二种溶剂替代。在一些实施方式中,提供了一种制备替诺福韦艾拉酚胺双昔萘酸盐的方法,其中该方法包括将替诺福韦艾拉酚胺与1-羟基-2-萘甲酸在四氢呋喃中组合,并且其中将所述四氢呋喃蒸发并用二氯甲烷替代。在一些实施方式中,提供了一种制备替诺福韦艾拉酚胺双昔萘酸盐的方法,其中该方法包括将替诺福韦艾拉酚胺与1-羟基-2-萘甲酸在四氢呋喃(THF)中组合,其中将所述四氢呋喃蒸发并用二氯甲烷替代,并且其中将所述二氯甲烷蒸发。

[0450] 替诺福韦艾拉酚胺双昔萘酸盐

[0451] 在一些实施方式中,提供了一种生产包含结晶替诺福韦艾拉酚胺双昔萘酸盐的组合物的方法,其中该方法包括将替诺福韦艾拉酚胺与1-羟基-2-萘甲酸以及一溶剂或溶剂的混合物组合。在一些实施方式中,提供了一种生产包含结晶替诺福韦艾拉酚胺双昔萘酸盐的组合物的方法,其中该方法包括将替诺福韦艾拉酚胺与1-羟基-2-萘甲酸和THF组合。在一些实施方式中,提供了一种生产包含结晶替诺福韦艾拉酚胺双昔萘酸盐的组合物的方法,其中该方法包括将替诺福韦艾拉酚胺与1-羟基-2-萘甲酸和THF组合,然后蒸发THF。在一些实施方式中,提供了一种生产包含结晶替诺福韦艾拉酚胺双昔萘酸盐的组合物的方法,其中该方法包括将替诺福韦艾拉酚胺与1-羟基-2-萘甲酸和THF组合,蒸发所述THF,加入二氯甲烷,并蒸发所述二氯甲烷。在一些实施方式中,提供了一种生产包含结晶替诺福韦艾拉酚胺双昔萘酸盐的组合物的方法,其中该方法包括将替诺福韦艾拉酚胺与1-羟基-2-萘甲酸和THF组合的第一步骤,蒸发所述THF的第二步骤,加入二氯甲烷的第三步骤,以及蒸发所述二氯甲烷的第四步骤。在一些实施方式中,提供了一种生产包含结晶替诺福韦艾拉酚胺双昔萘酸盐的组合物的方法,其中该方法包括通过将替诺福韦艾拉酚胺与1-羟基-2-萘甲酸在THF中组合而生成替诺福韦艾拉酚胺双昔萘酸盐晶种,其中然后将所述替诺福韦艾拉酚胺双昔萘酸盐晶种用于在选自以下的溶剂中引晶1-羟基-2-萘甲酸的溶液:甲醇,乙

醇,丙酮,异丙醇,甲基异丁基酮(MIBK),乙酸乙酯,乙酸异丙酯,甲苯或其混合物。在一些实施方式中,提供了一种生产包含结晶替诺福韦艾拉酚胺双昔萘酸盐的组合物的方法,其中该方法包括将替诺福韦艾拉酚胺与1-羟基-2-萘甲酸和丙酮组合。在一些实施方式中,提供了一种生产包含结晶替诺福韦艾拉酚胺双昔萘酸盐的组合物的方法,其中该方法包括将替诺福韦艾拉酚胺与1-羟基-2-萘甲酸和丙酮组合,然后蒸发所述丙酮。

[0452] 制造药物产品的用途

[0453] 还提供了本文所述的结晶形式在制造药物产品中的用途。本文所述的一种或多种结晶形式(例如,本文所述的化合物)可用于制造过程中以生产药物产品。本文所述的一种或多种结晶形式(例如,本文所述的化合物)可用作制造过程中的中间体以生产药物产品。

[0454] 在某些实施方式中,替诺福韦艾拉酚胺的结晶盐和/或共晶用于制造活性药物成分。在某些实施方式中,替诺福韦艾拉酚胺半双羟萘酸盐形式I用于制造活性药物成分。在某些实施方式中,替诺福韦艾拉酚胺半双羟萘酸盐形式II用于制造活性药物成分。在某些实施方式中,替诺福韦艾拉酚胺癸二酸盐形式I用于制造活性药物成分。在某些实施方式中,替诺福韦艾拉酚胺癸二酸盐形式II用于制造活性药物成分。在某些实施方式中,替诺福韦艾拉酚胺癸二酸盐形式III用于制造活性药物成分。

[0455] 在某些实施方式中,替诺福韦艾拉酚胺香草酸盐用于制造活性药物成分。在某些实施方式中,替诺福韦艾拉酚胺双昔萘酸盐用于制造活性药物成分。

[0456] 制品和试剂盒

[0457] 可以制备包含一种或多种本文所述的结晶形式(例如,本文所述的化合物)并在一种或多种药物上可接受的赋形剂或其他成分中配制的组合物,将其置于合适的容器中,并标记用于治疗指定的病症。因此,还考虑了一种制品,例如包含本文所述的一种或多种结晶形式的剂量形式以及含有该化合物的使用说明的标签的容器。

[0458] 在一些实施方式中,制品是包含本文所述的一种或多种结晶形式、以及一种或多种药物上可接受的赋形剂或其他成分的剂量形式的容器。在本文所述制品的一些实施方式中,所述剂量形式是一种溶液。

[0459] 也考虑了试剂盒。例如,试剂盒可包含药物组合物的剂量形式以及包含该组合物在治疗医学病症中的使用说明的包装说明书。在另一个实施方式中,试剂盒可以包含多个单独的剂量形式,每个剂量形式包含治疗有效量的如本文所述的化合物,以及将它们施用于有此需要的人的说明书。每种单独的剂量形式可包含治疗有效量的如本文所述的化合物与至少一种药学上有效的赋形剂的组合。单独的剂量形式可以为例如溶液、片剂、丸剂、胶囊、小袋、舌下药物、冻干粉末、喷雾干燥粉末或用于口服、肠胃外或局部施用的液体组合物的形式。试剂盒中使用的说明书可为用于治疗HIV病毒感染。说明书可针对本文所述的任何病毒感染和方法。说明书可为用于预防或治疗现有的病毒感染。

[0460] 在某些实施方式中,本文所述的结晶或盐形式可能潜在地表现出改善的性质。例如,在某些实施方式中,本文所述的结晶或盐形式可能潜在地表现出改善的稳定性。此种改善的稳定性可能对本文所述化合物的制备具有潜在的有益影响,例如提供长时期储存工艺中间体的能力。改善的稳定性还可能有益于本文所述化合物的组合物或药物组合物。在某

些实施方式中,本文所述的结晶或盐还可能潜在地导致本文所述化合物的产率提高,或可能导致本文所述化合物质量的改善。在某些实施方式中,本文所述的结晶、盐和溶剂化物形式还可表现出改善的药代动力学性质和/或潜在改善的生物利用度。

[0461] 方法

[0462] 替诺福韦艾拉酚胺半双羟萘酸盐形式I

[0463] 在约50至60℃下,将替诺福韦艾拉酚胺(约1g)与双羟萘酸(约0.4g)和四氢呋喃(约10mL)混合。将溶液放入具有开盖的玻璃小瓶中并使其蒸发。将样品在烘箱中进一步干燥。将固体与乙腈混合。分离替诺福韦艾拉酚胺半双羟萘酸盐形式I并如下所述进行表征。还发现乙腈可以用乙醇、丙酮、乙酸异丙酯、甲基乙基酮、四氢呋喃或甲苯替代,以形成替诺福韦艾拉酚胺半双羟萘酸盐形式I。

[0464] 在用于生产替诺福韦艾拉酚胺半双羟萘酸盐形式I的另一种方法中,将替诺福韦艾拉酚胺(约10g),双羟萘酸(约4g)和四氢呋喃(约150mL)在约70℃下组合。将溶液过滤并蒸发。在约40℃下将固体溶于丙酮(约100mL)中并冷却至约室温。加入替诺福韦艾拉酚胺半双羟萘酸盐形式I晶种。分离替诺福韦艾拉酚胺半双羟萘酸盐形式I并如下所述进行表征。

[0465] 替诺福韦艾拉酚胺半双羟萘酸盐形式II

[0466] 将替诺福韦艾拉酚胺半双羟萘酸盐形式I(约100mg)与二氯甲烷(约1mL)混合。分离替诺福韦艾拉酚胺半双羟萘酸盐形式II并如下所述进行表征。

[0467] 替诺福韦艾拉酚胺癸二酸盐形式I

[0468] 将替诺福韦艾拉酚胺(约1g)与癸二酸(约0.4g)和丙酮(约10mL)混合。将溶液放入具有开盖的玻璃小瓶中并使其蒸发。分离替诺福韦艾拉酚胺癸二酸盐形式I并如下所述进行表征。

[0469] 替诺福韦艾拉酚胺萘磺酸盐形式I

[0470] 将替诺福韦艾拉酚胺(约1g)与2-萘磺酸(约0.4g)和丙酮(约10mL)混合。将溶液放入具有开盖的玻璃小瓶中并使其蒸发。分离替诺福韦艾拉酚胺萘磺酸盐形式I并如下所述进行表征。

[0471] 替诺福韦艾拉酚胺乳清酸盐形式I

[0472] 将替诺福韦艾拉酚胺(约1g)与乳清酸(约0.3g)和丙酮(约10mL)混合。将溶液放入具有开盖的玻璃小瓶中并使其蒸发。分离替诺福韦艾拉酚胺乳清酸盐形式I并如下所述进行表征。

[0473] 替诺福韦艾拉酚胺乳清酸盐形式II

[0474] 在约室温下将替诺福韦艾拉酚胺乳清酸盐形式I与乙酸异丙酯混合不少于12小时。分离替诺福韦艾拉酚胺乳清酸盐形式II并如下所述进行表征。还发现可以用四氢呋喃、乙酸乙酯或甲苯替代乙酸异丙酯,以形成替诺福韦艾拉酚胺乳清酸盐形式II。

[0475] 替诺福韦艾拉酚胺乳清酸盐形式III

[0476] 在约室温下将替诺福韦艾拉酚胺乳清酸盐形式I与水混合不少于12小时。分离替诺福韦艾拉酚胺乳清酸盐形式III并如下所述进行表征。

[0477] 替诺福韦艾拉酚胺香草酸盐

[0478] 在50℃下将1g替诺福韦艾拉酚胺游离碱溶于10mL丙酮中,过滤并与0.35g(1当量)香草酸混合以获得溶液。将溶液在约21℃下搅拌过夜以形成浆液。通过过滤分离浆液并在

50℃下真空干燥。

[0479] 替诺福韦艾拉酚胺双昔萘酸盐

[0480] 将4g替诺福韦艾拉酚胺游离碱与1.5当量1-羟基-2-萘甲酸在10mL THF中混合以形成溶液,将其在旋转蒸发仪中在约50℃下干燥成泡沫。在约21℃下,将200mg至500mg所得固体在1mL DCM中搅拌。在盖子打开的情况下蒸发样品并变为稠浆。将浆液在57℃下进一步蒸发,且其在16小时期间内结晶。将该结晶物质用于引晶替诺福韦艾拉酚胺与1.5当量1-羟基-2-萘甲酸在诸如甲醇、乙醇、丙酮、异丙醇、MIBK、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、甲苯的溶剂中的溶液,且它们均以相同形式结晶。

[0481] 或者,在50℃下将4g替诺福韦艾拉酚胺游离碱溶于40mL丙酮中,过滤,装入3.16g 1-羟基-萘甲酸(2当量)以形成溶液。将溶液在旋转蒸发仪中在50℃下干燥成泡沫,并再溶于40mL IPAc(乙酸异丙酯)中。用替诺福韦艾拉酚胺双昔萘酸盐的晶体引种该溶液,超声处理,随后很快形成稠浆。将浆液用16mL IPAc稀释,过滤,并在真空烘箱中在50℃下干燥3天。

[0482] 使用下述方法,通过包括X射线粉末衍射(XRPD),差示扫描量热法(DSC)和热重分析(TGA)在内的各种分析技术表征本发明的结晶形式。

[0483] X射线粉末衍射(XRPD):在环境条件下,在以下实验设置下,在PANalytical XPERT-PRO衍射仪上收集XRPD图谱:45KV,40mA, $K\alpha 1=1.5406 \text{ \AA}$,扫描范围2至40°,步长0.0084或0.0167°,测量时间:5分钟。

[0484] 替诺福韦艾拉酚胺半双羟萘酸盐形式I的XRPD图谱在图1中示出。

[0485] 替诺福韦艾拉酚胺半双羟萘酸盐形式II的XRPD图谱在图3中示出。

[0486] 替诺福韦艾拉酚胺癸二酸盐形式I的XRPD图谱在图5中示出。

[0487] 替诺福韦艾拉酚胺萘磺酸盐形式I的XRPD图谱在图7中示出。

[0488] 替诺福韦艾拉酚胺乳清酸盐形式I的XRPD图谱在图9中示出。

[0489] 替诺福韦艾拉酚胺乳清酸盐形式II的XRPD图谱在图11中示出。

[0490] 替诺福韦艾拉酚胺乳清酸盐形式III的XRPD图谱在图13中示出。

[0491] 替诺福韦艾拉酚胺香草酸盐的XRPD图谱在图15中示出。

[0492] 替诺福韦艾拉酚胺双昔萘酸盐的XRPD图谱在图17中示出。

[0493] 差示扫描量热法(DSC):在配有50位自动取样器的TA Instruments Q2000系统上收集DSC热谱图。能量和温度的校准使用经认证的铟进行。通常,在针孔铝盘中将1-5mg每种样品以10℃/分钟从25℃加热至300℃。在整个测量过程中,在样品上保持50mL/分钟的干燥氮气吹扫。将熔融吸热的起始报告为熔点。

[0494] 替诺福韦艾拉酚胺半双羟萘酸盐形式I的DSC在图2中示出。

[0495] 替诺福韦艾拉酚胺半双羟萘酸盐形式II的DSC在图4中示出。

[0496] 替诺福韦艾拉酚胺癸二酸盐形式I的DSC在图6中示出。

[0497] 替诺福韦艾拉酚胺萘磺酸盐形式I的DSC在图8中示出。

[0498] 替诺福韦艾拉酚胺乳清酸盐形式I的DSC在图10中示出。

[0499] 替诺福韦艾拉酚胺乳清酸盐形式II的DSC在图12中示出。

[0500] 替诺福韦艾拉酚胺乳清酸盐形式III的DSC在图14中示出。

[0501] 替诺福韦艾拉酚胺香草酸盐的DSC在图16中示出。

[0502] 替诺福韦艾拉酚胺双昔萘酸盐的DSC在图18中示出。

[0503] 溶解度筛选

[0504] 在含有预先称重量的固体的小瓶中,在约22℃下以小增量加入去离子水。通过涡旋混合器搅拌固/液混合物并保持在室温下。继续加入去离子水并重复混合直至固体完全溶解。通过前述方法测量各种盐的溶解度,且数值反映在以下表2中。

[0505] 表2

[0506]

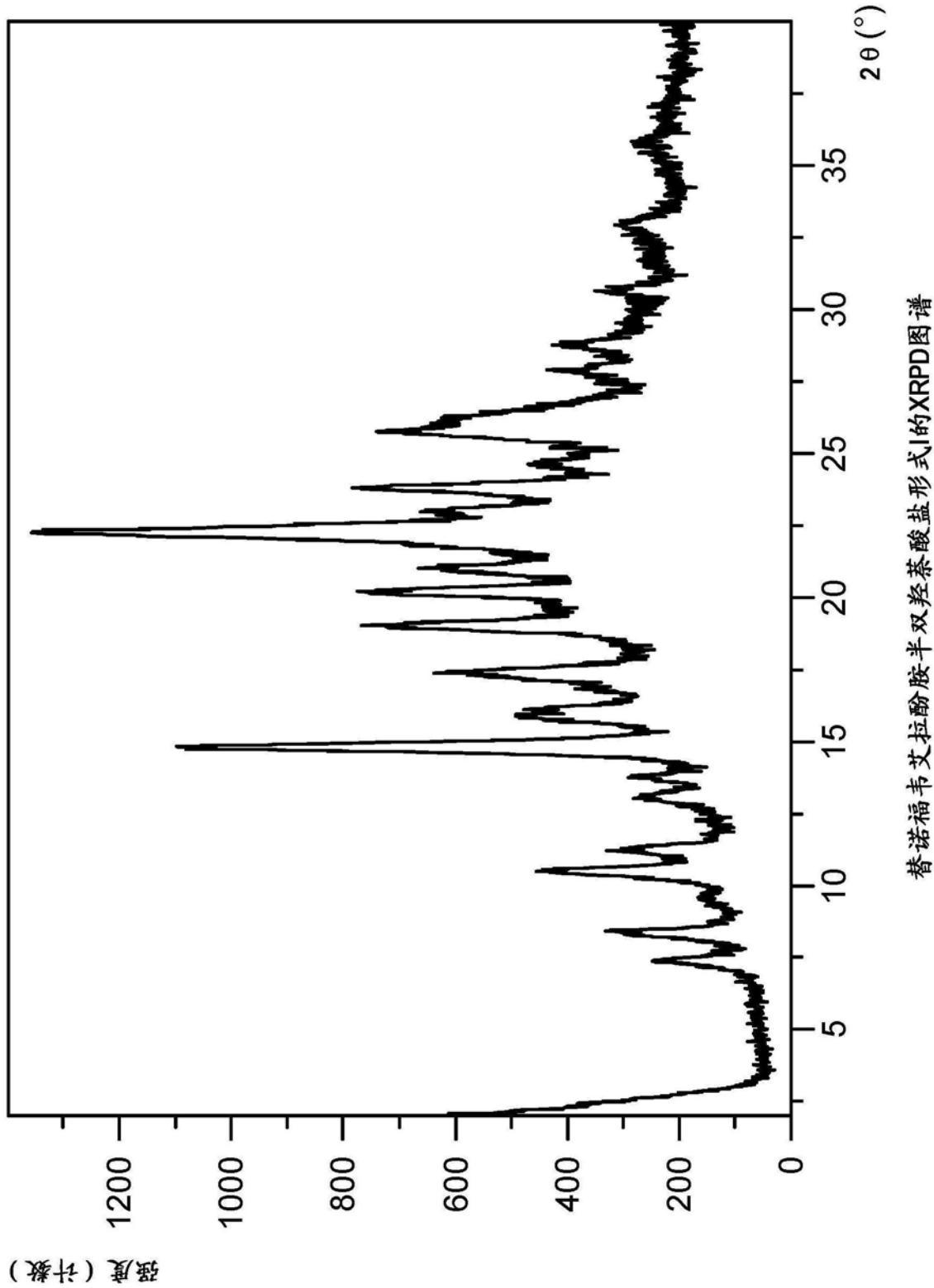
盐形式	溶解度
TAF 半双羟萘酸盐	0.15 mg/mL
TAF 壴二酸盐	0.7 mg/mL
TAF 萘磺酸盐	7 mg/mL

[0507]

TAF 乳清酸盐	1.7 mg/mL
TAF 香草酸盐	1.6 mg/mL
TAF 双昔萘酸盐	0.2 mg/mL
TAF 半富马酸盐(对照)	20 mg/mL

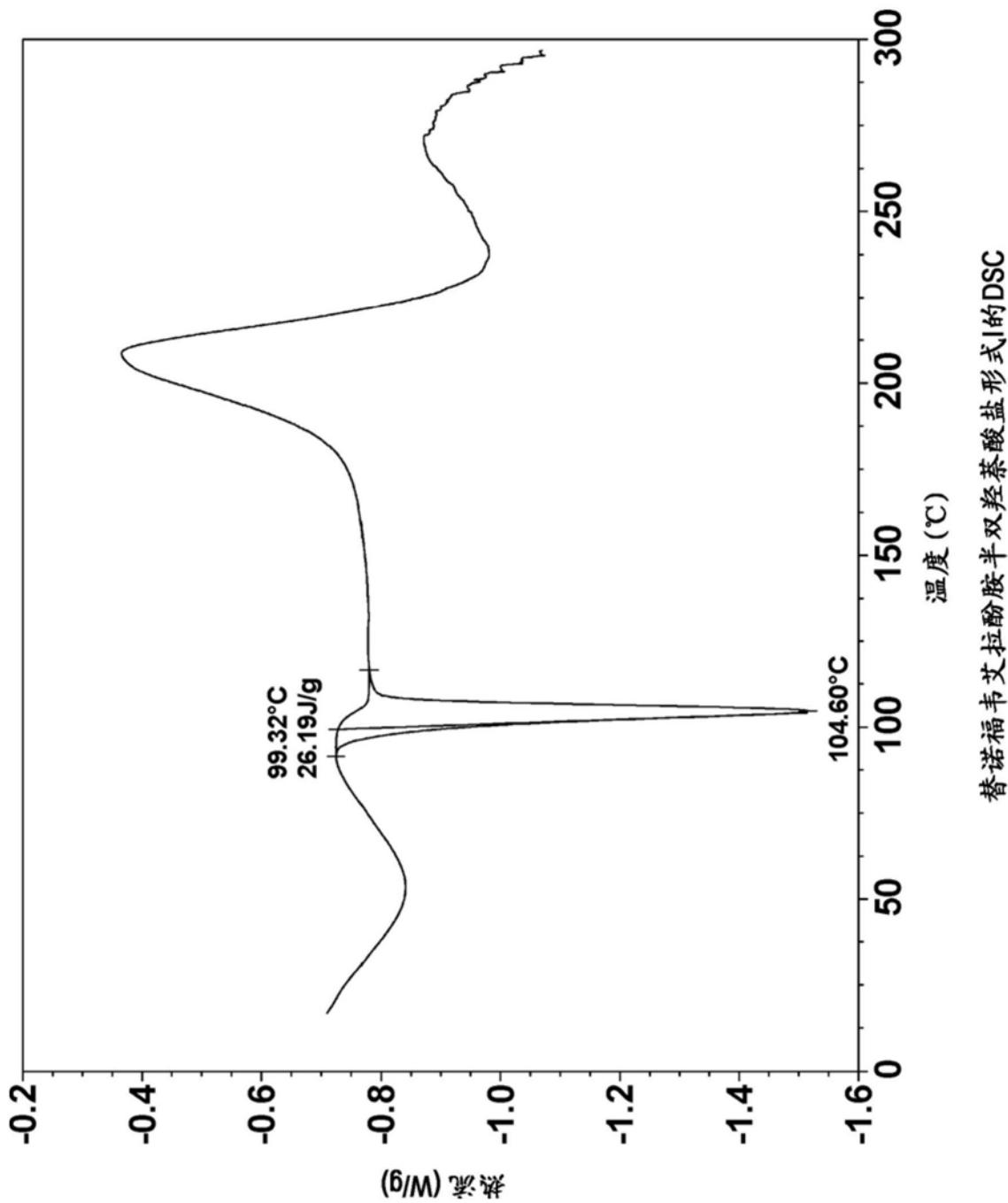
[0508] 盐形式的较低溶解度(相比于半富马酸盐)提供了对应于长效制剂的延长的释放持续时间。

[0509] 包括本申请中引用的所有专利、专利申请和出版物在内的每个参考文献通过引用整体并入本文,如同它们中的每一个被单独并入一样。此外,将会理解的是,在本发明的上述教导中,本领域技术人员可以对本发明进行某些改变或修饰,并且这些等同物仍将在由申请所附权利要求所限定的本发明的范围内。包括本申请中引用的所有专利、专利申请和出版物在内的每个参考文献通过引用整体并入本文,如同它们中的每一个被单独并入一样。此外,将会理解的是,在本发明的上述教导中,本领域技术人员可以对本发明进行某些改变或修饰,并且这些等同物仍将在由申请所附权利要求所限定的本发明的范围内。



普诺福卡艾拉酚胺半双羟基酸盐形式的XRPD图谱

图1



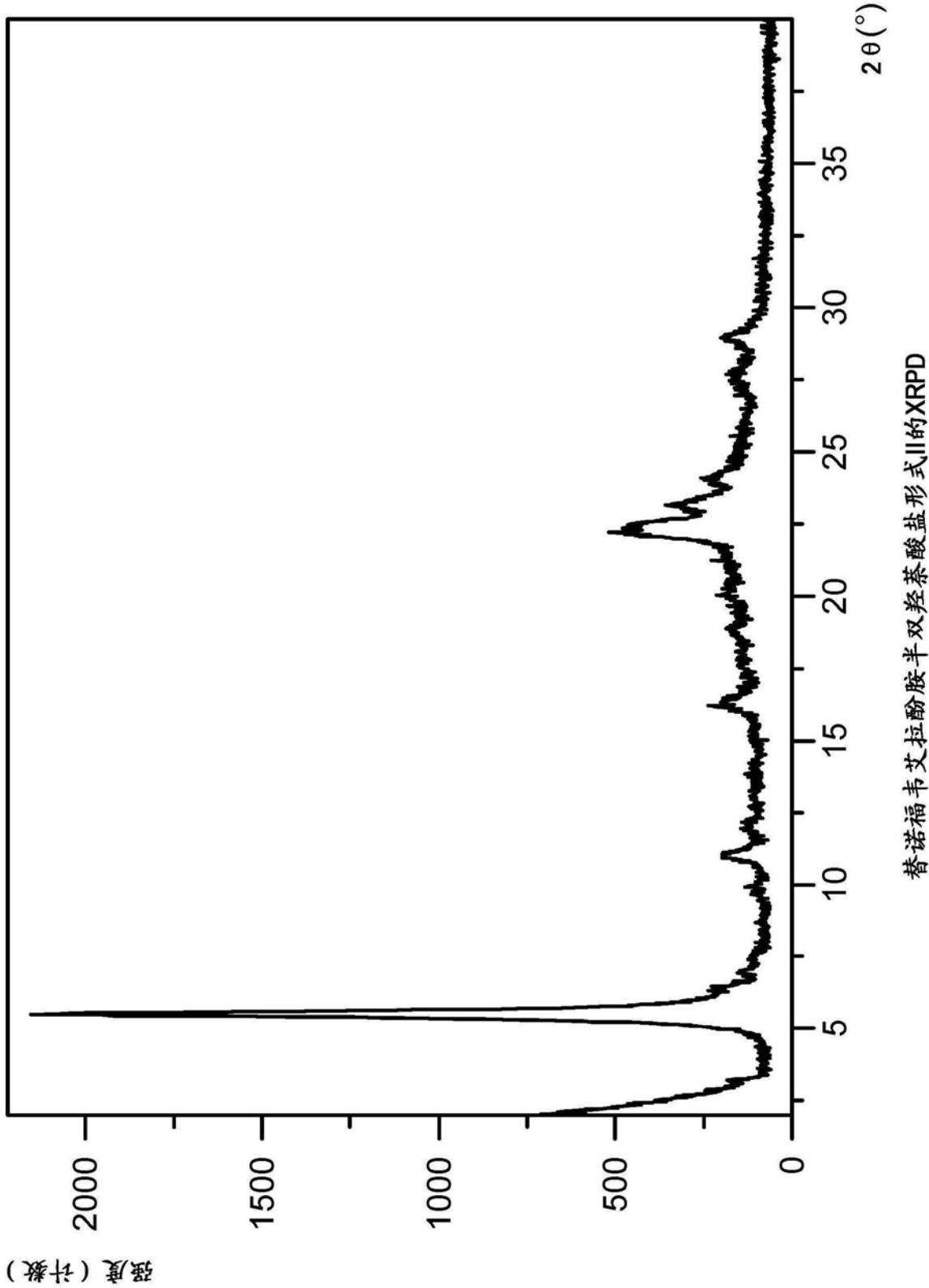
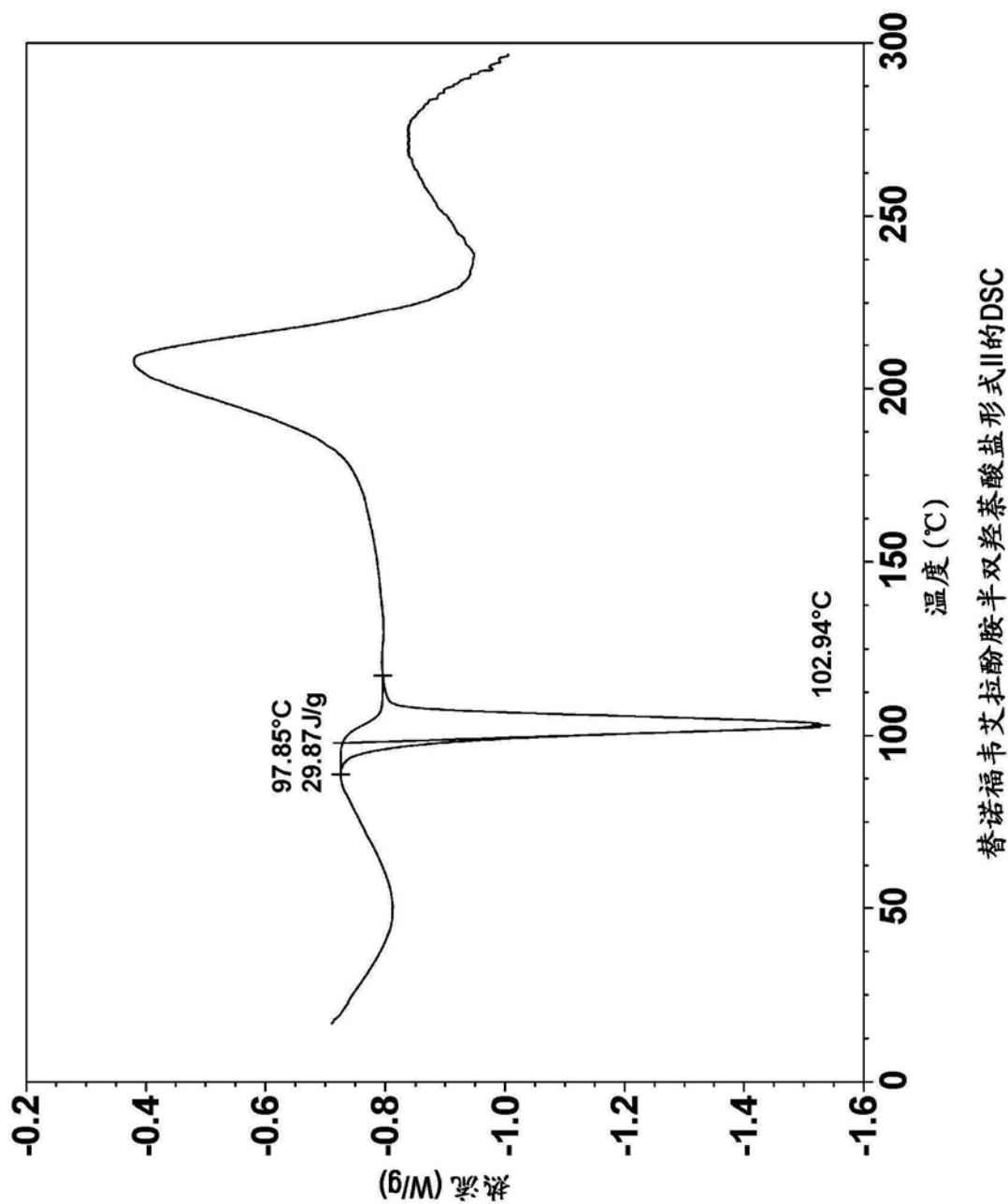


图3



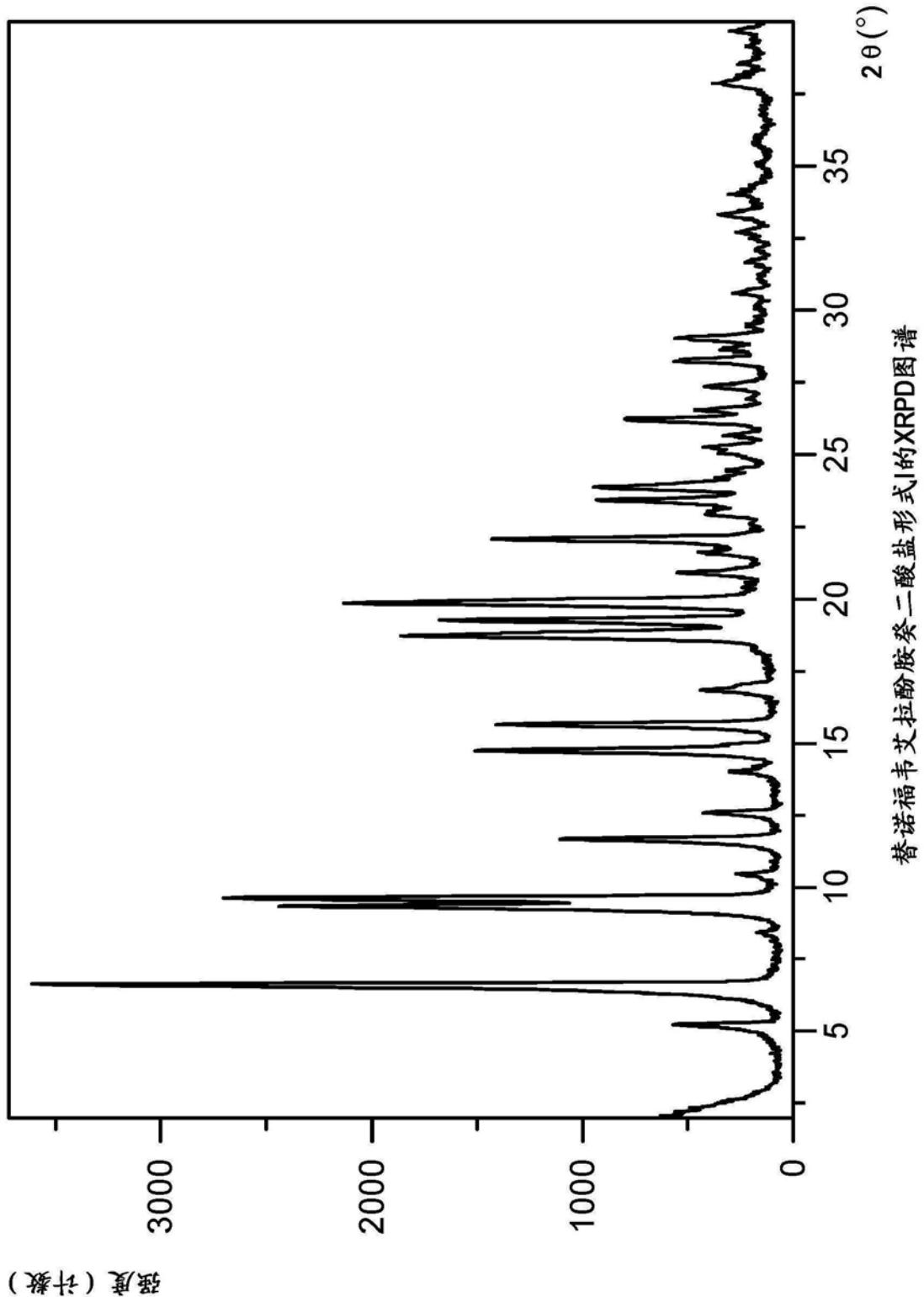


图5

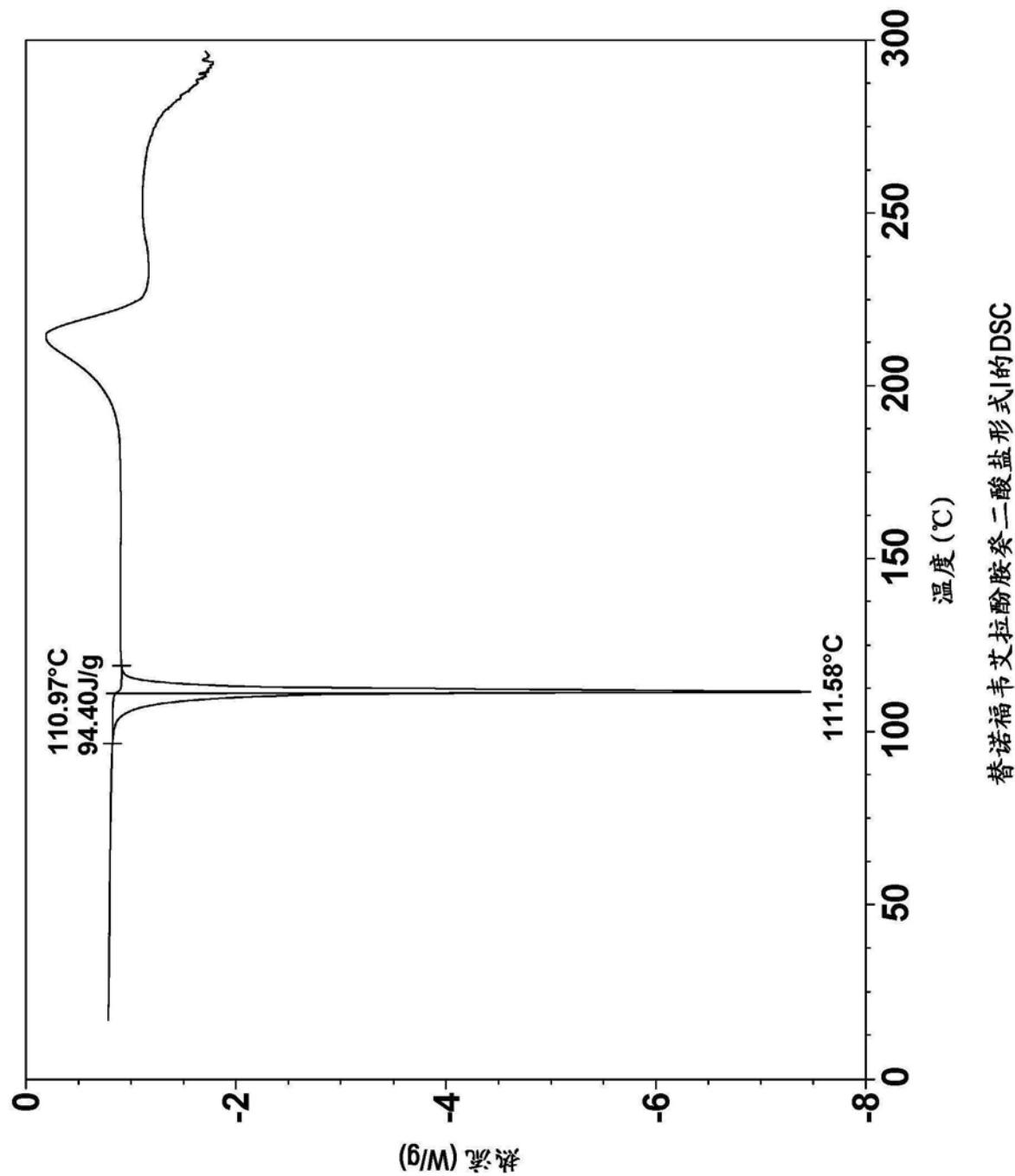


图6

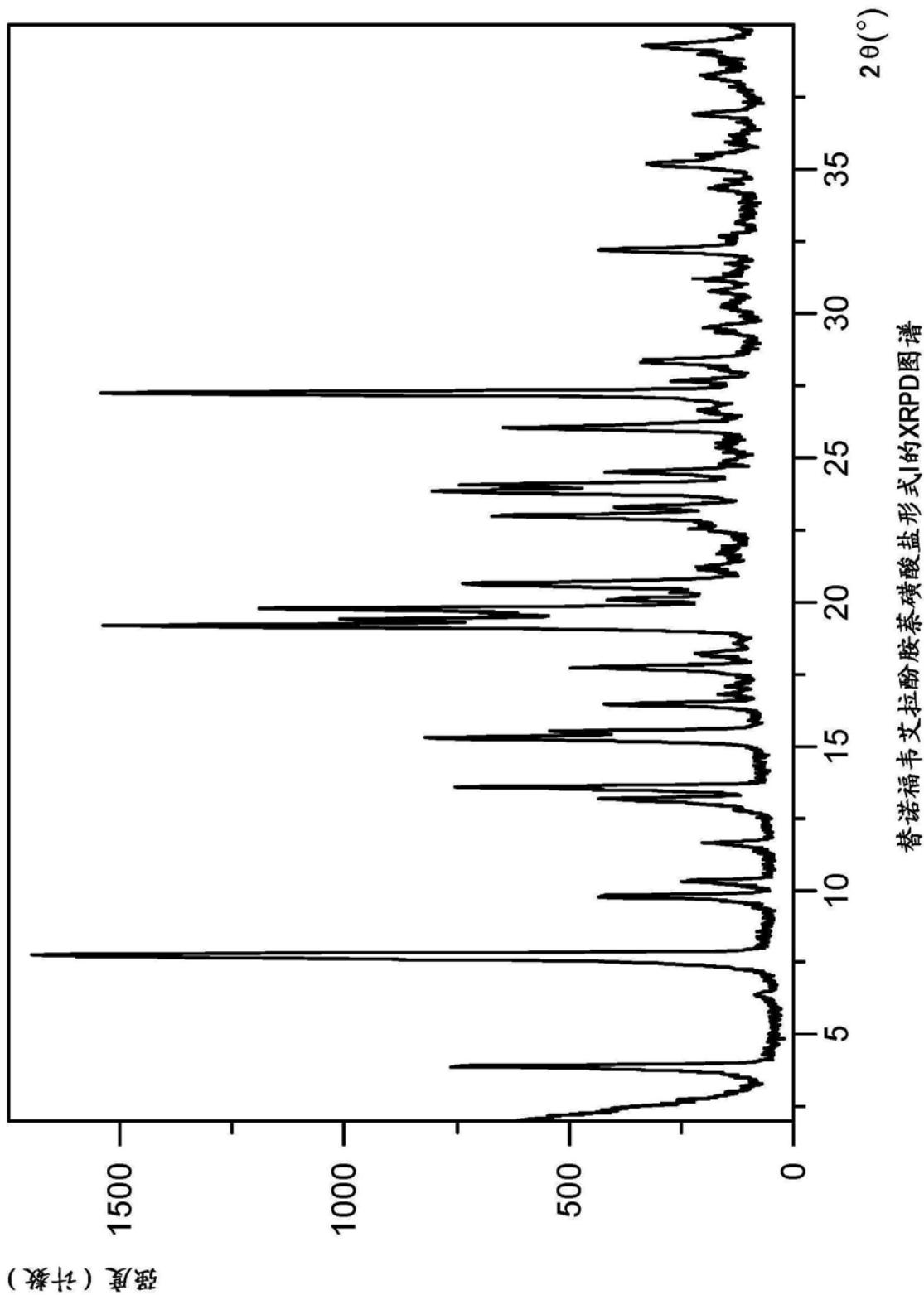


图7

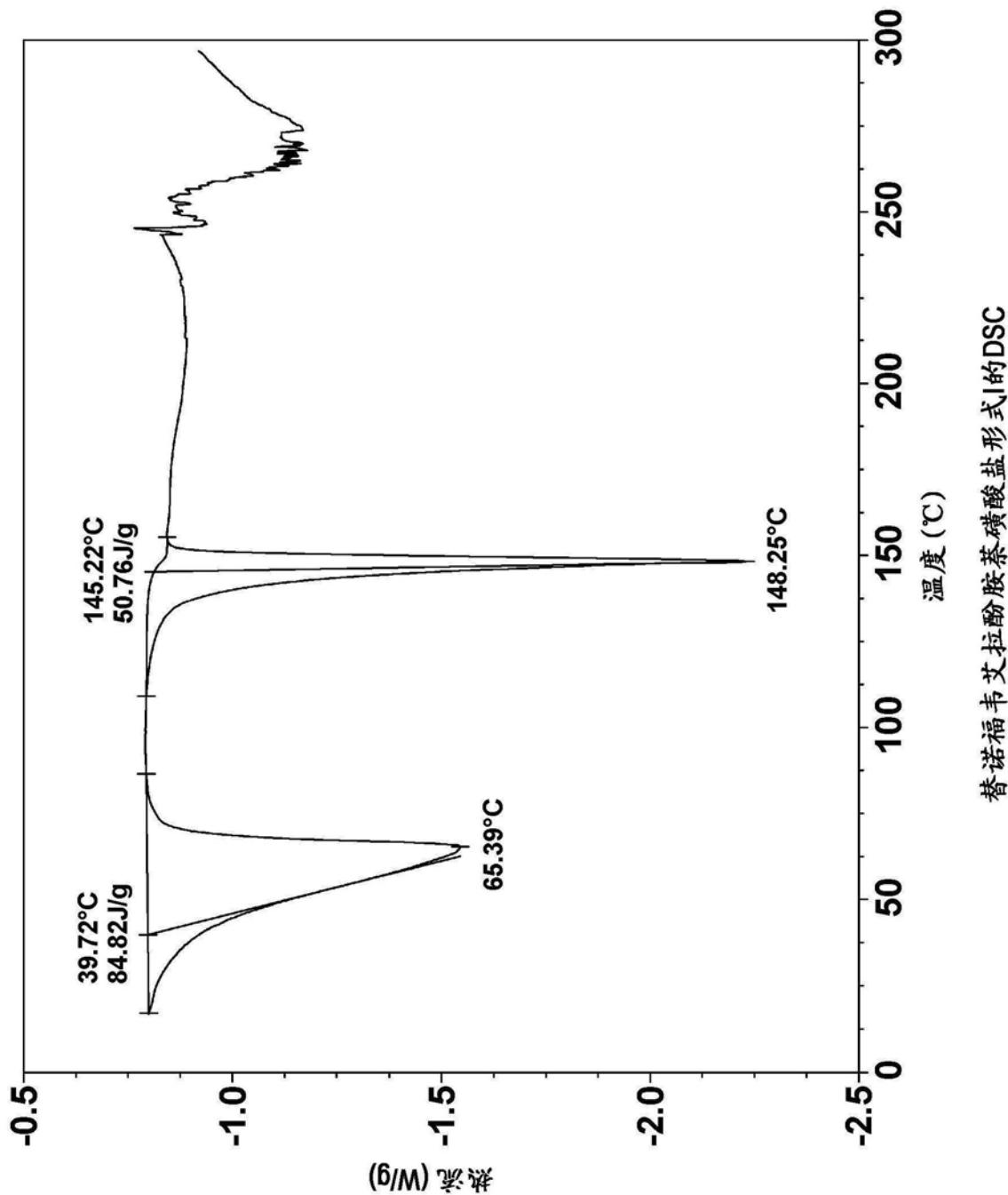


图8

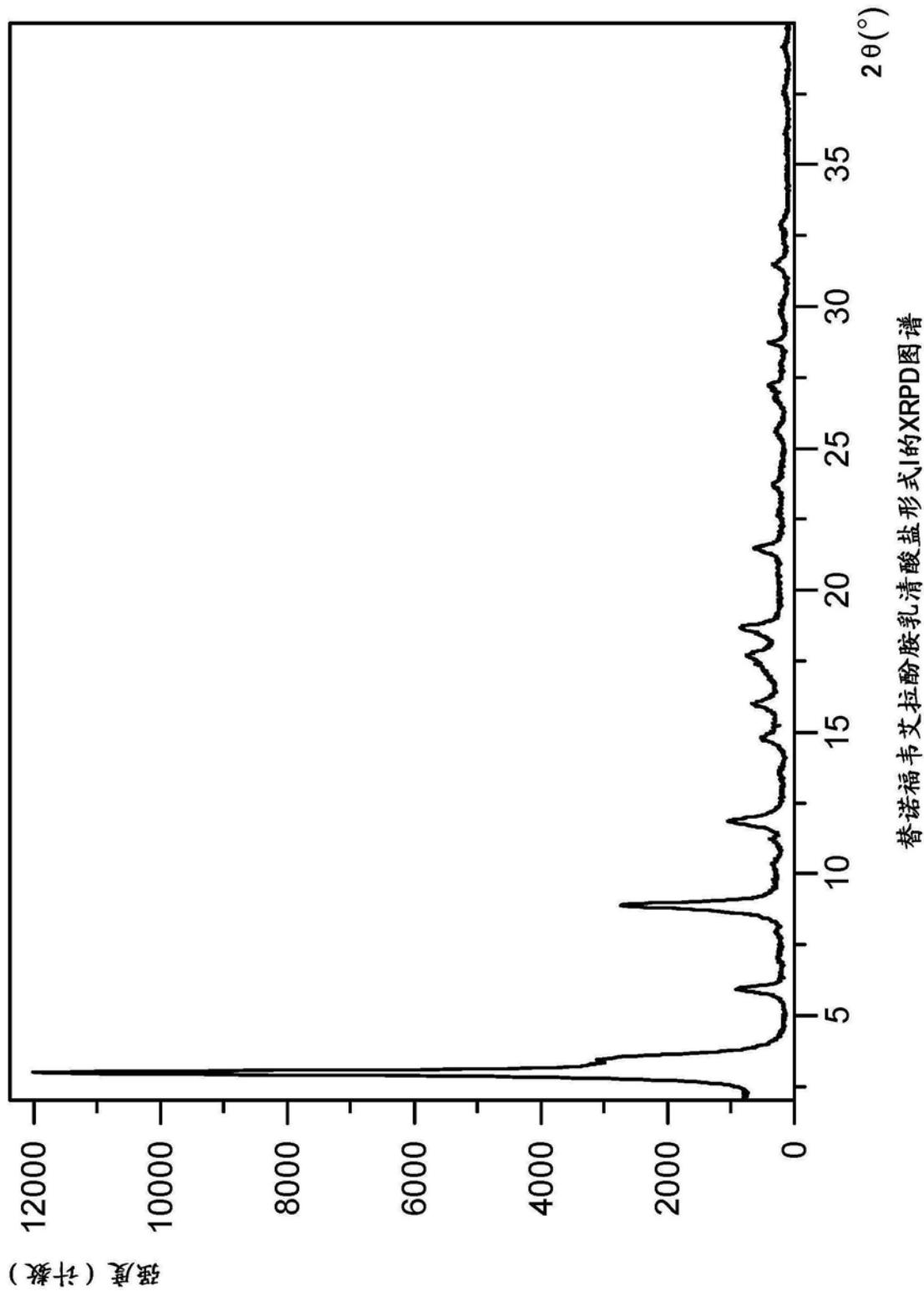


图9

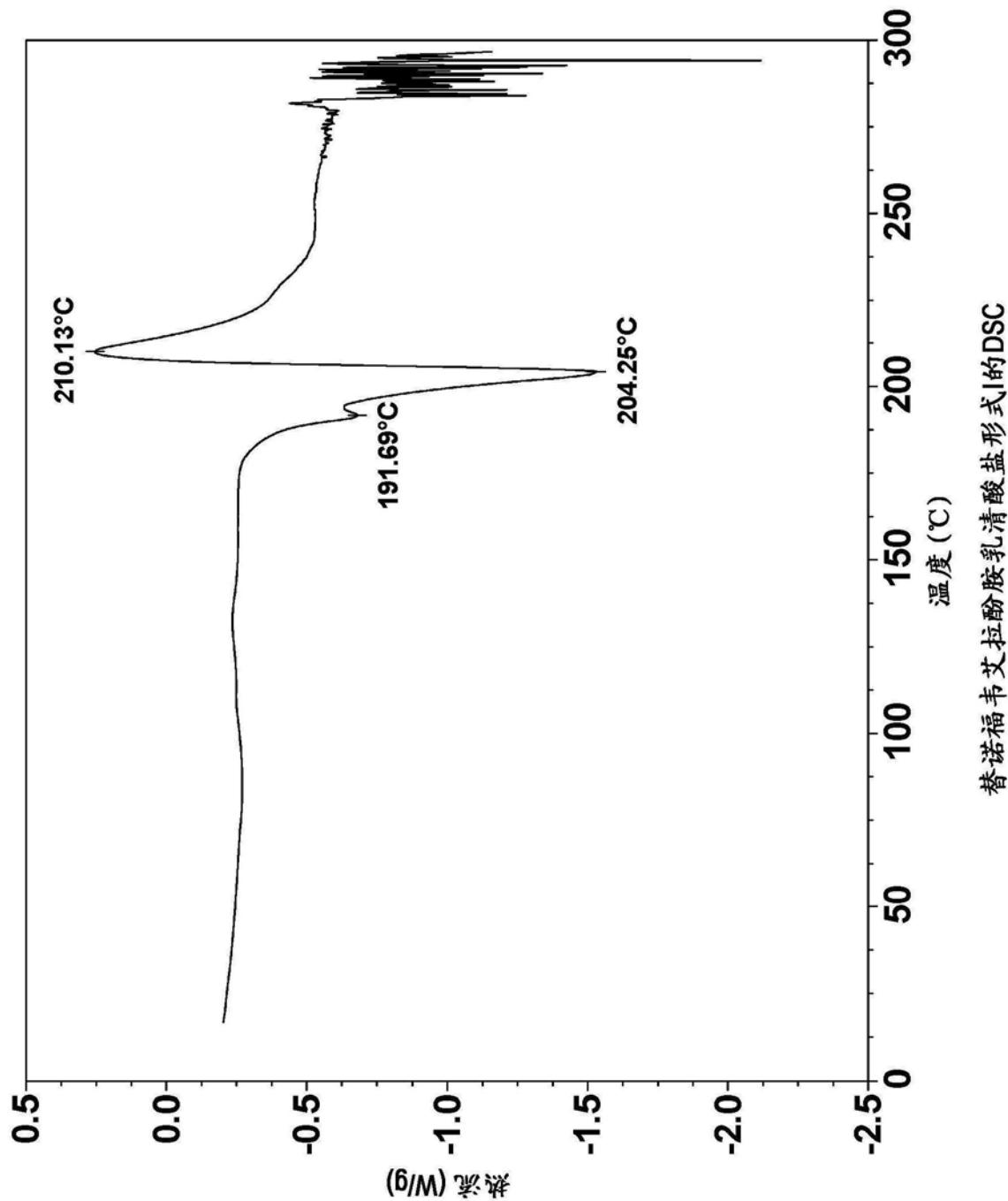
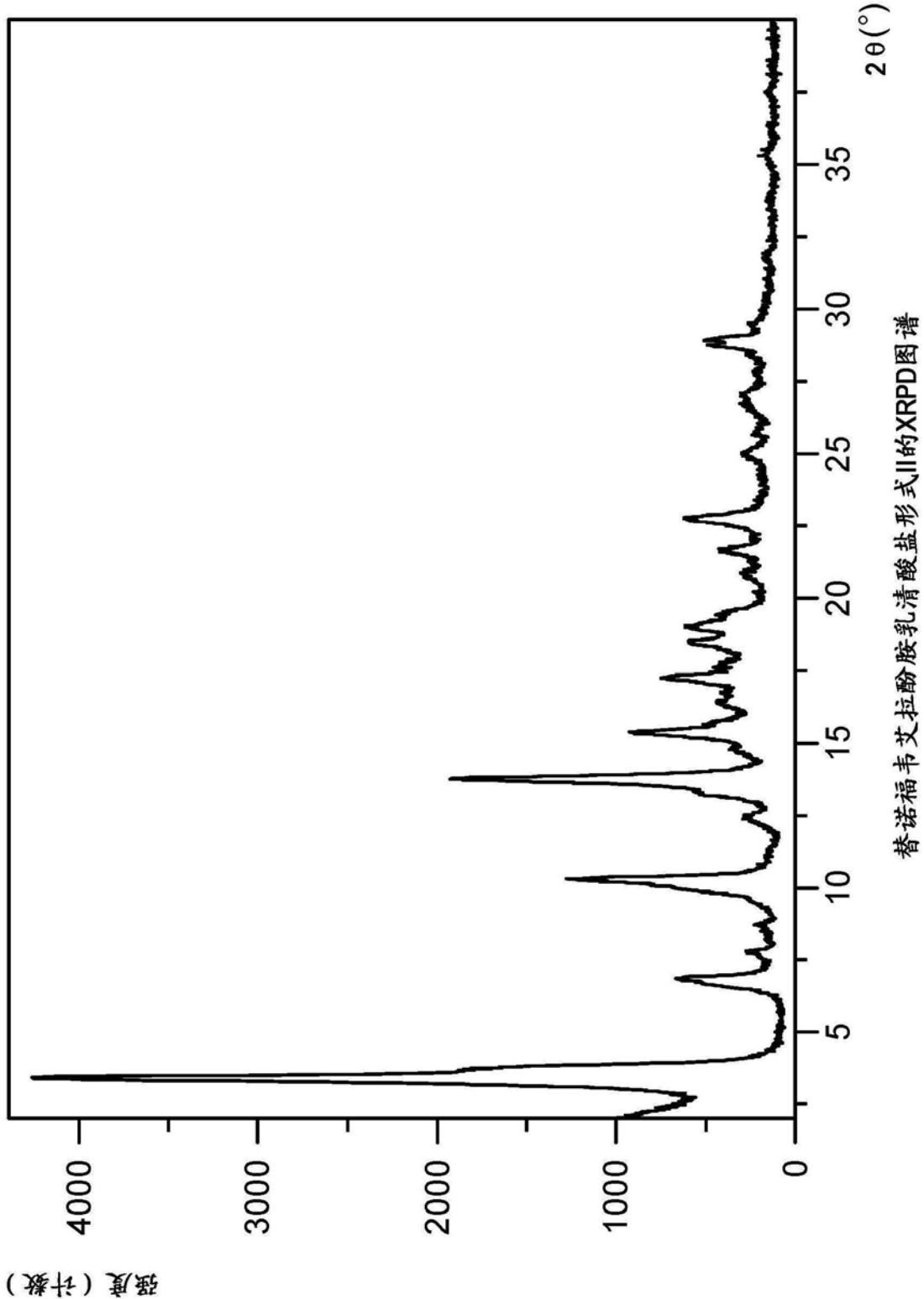
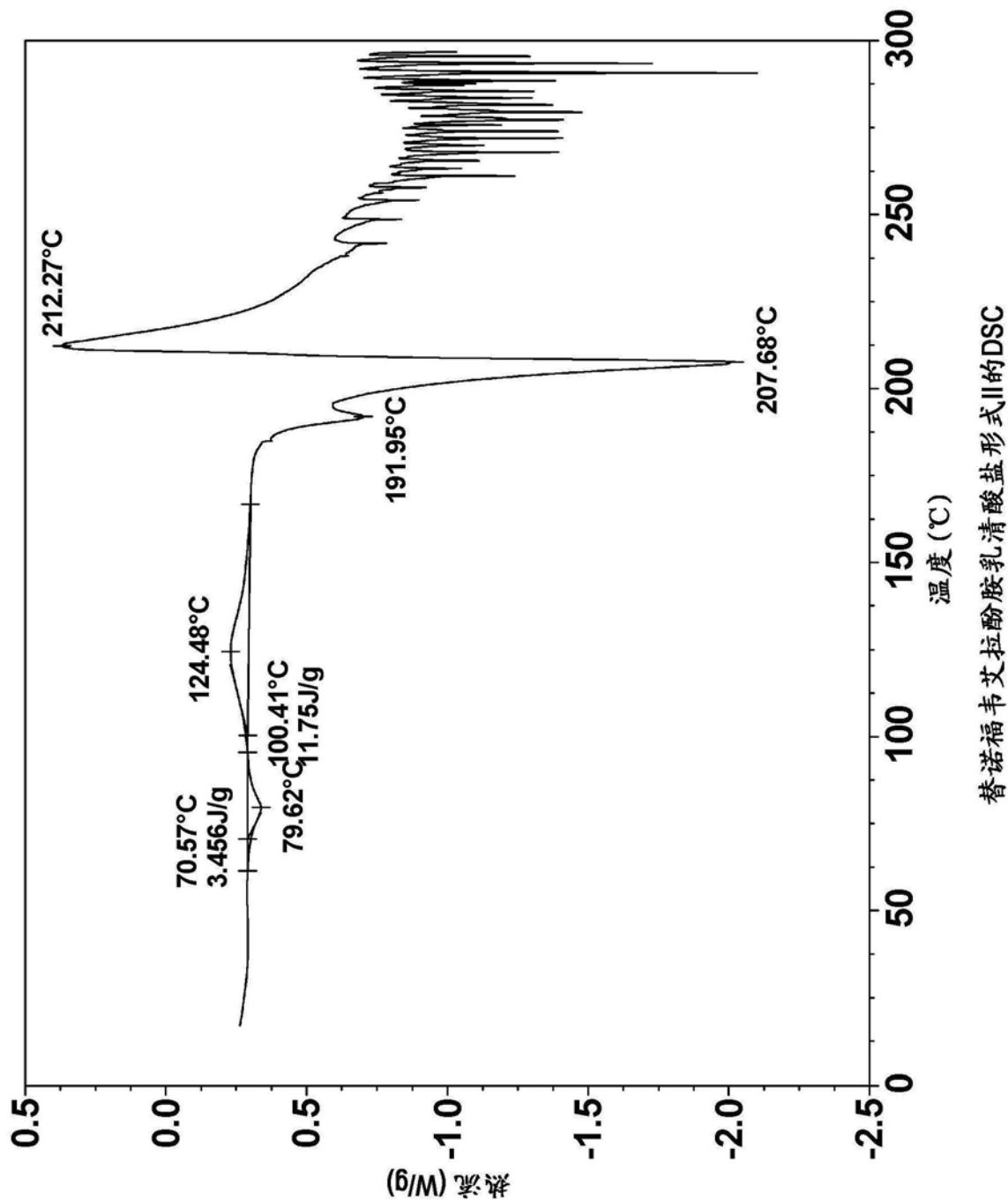


图10



替诺福韦艾拉酚胺乳清酸盐形式II的XRPD图谱

图11



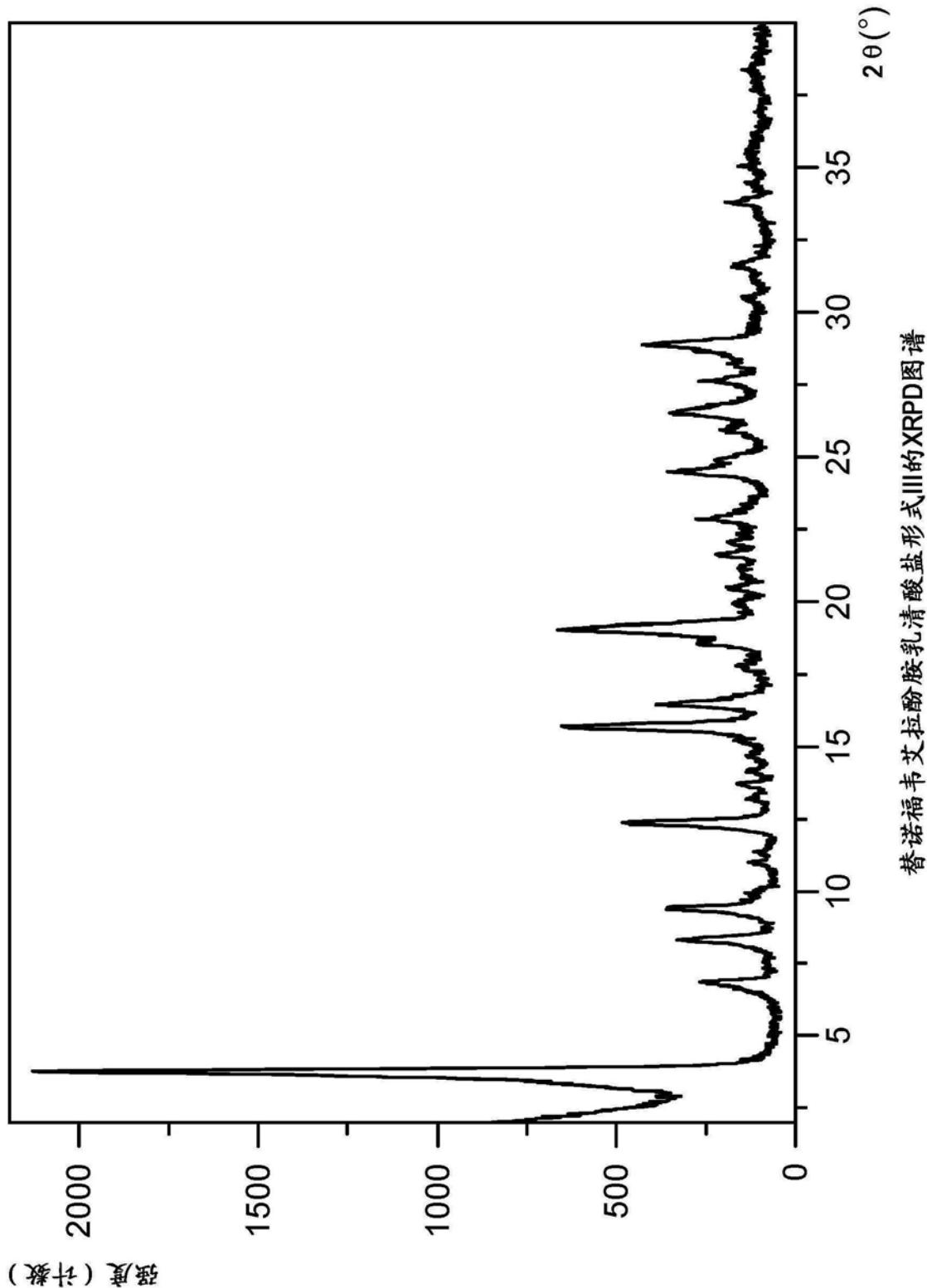
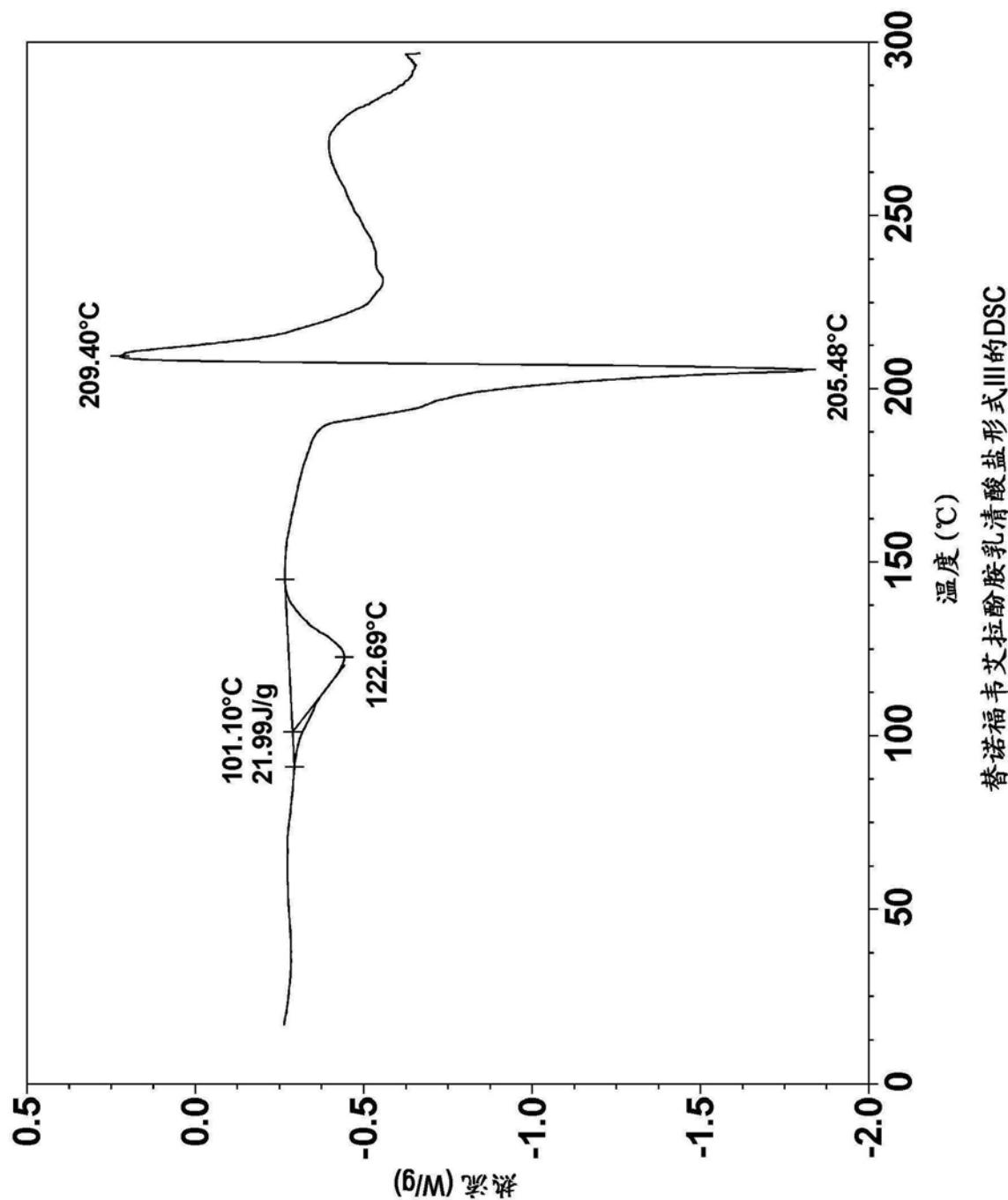


图13



替诺福韦艾拉酚胶乳清酸盐形式III的DSC

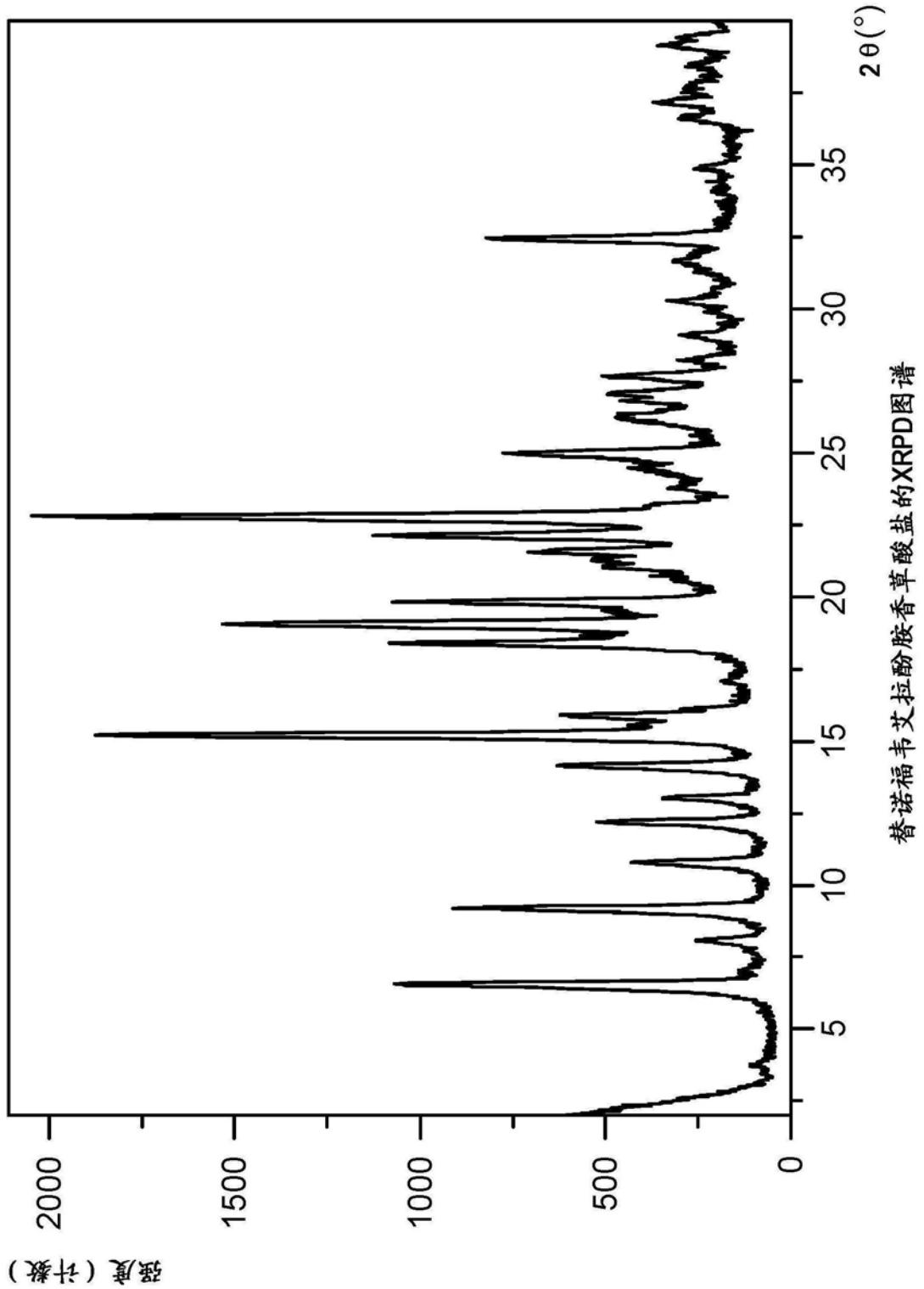
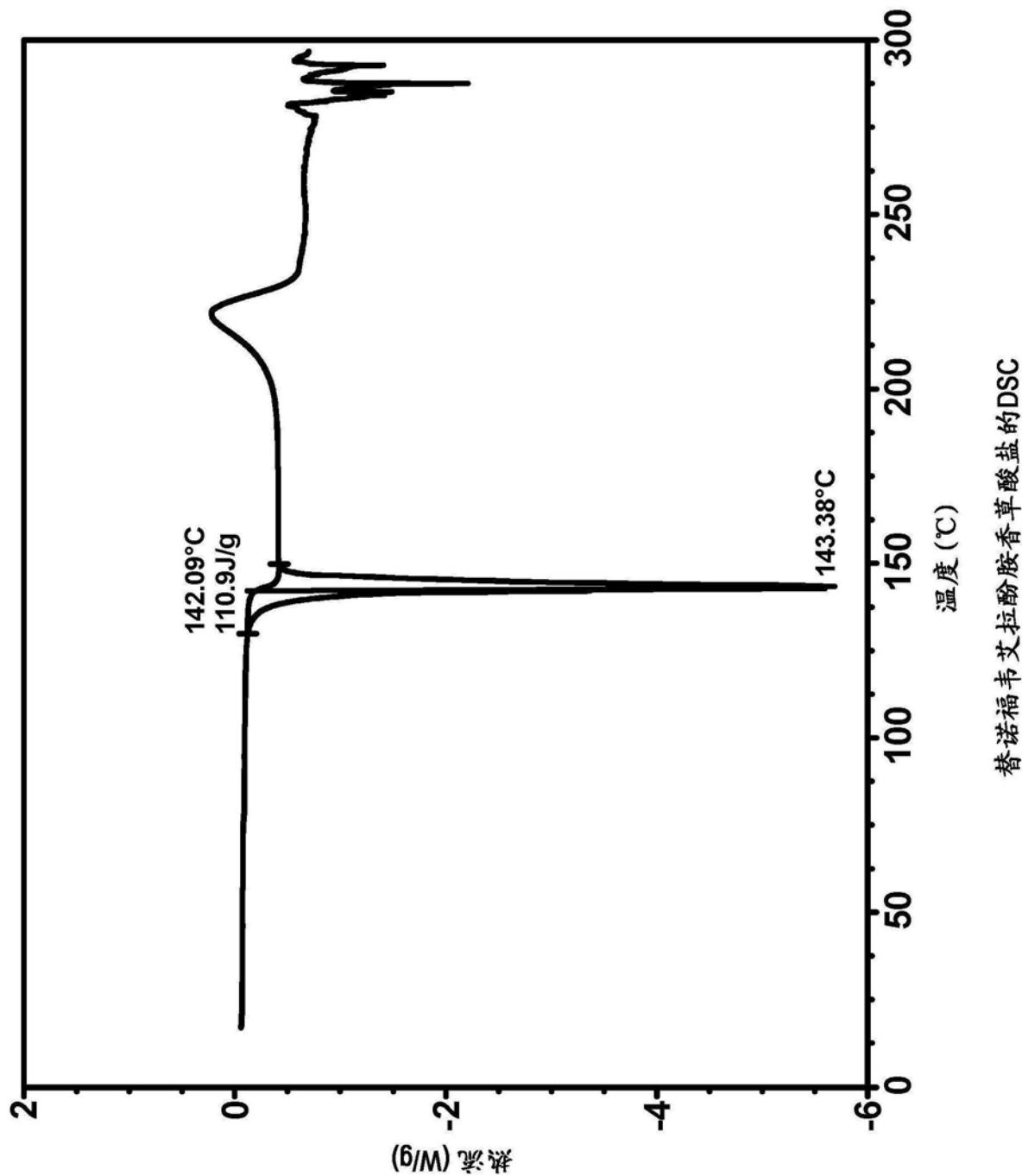


图15



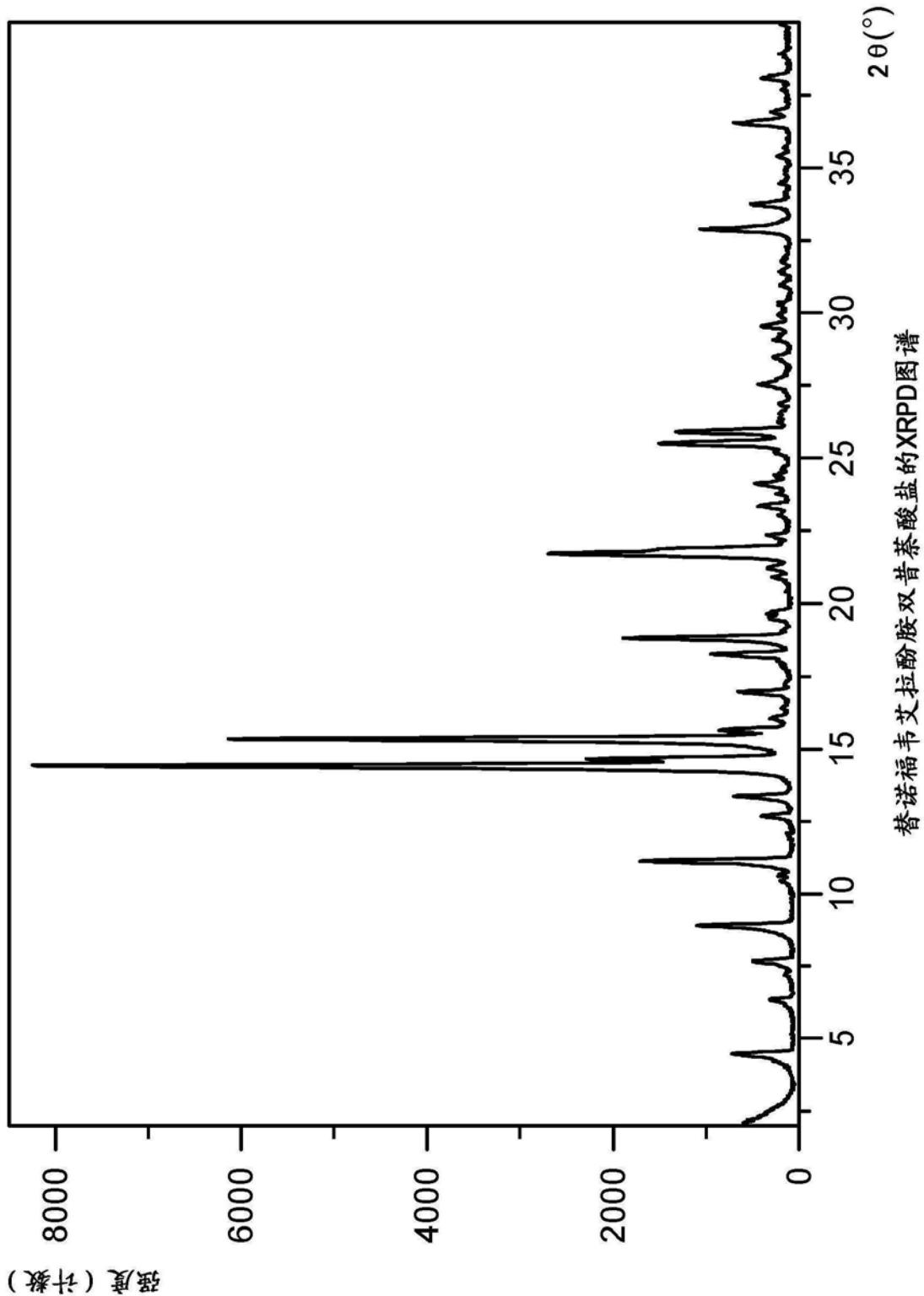


图17

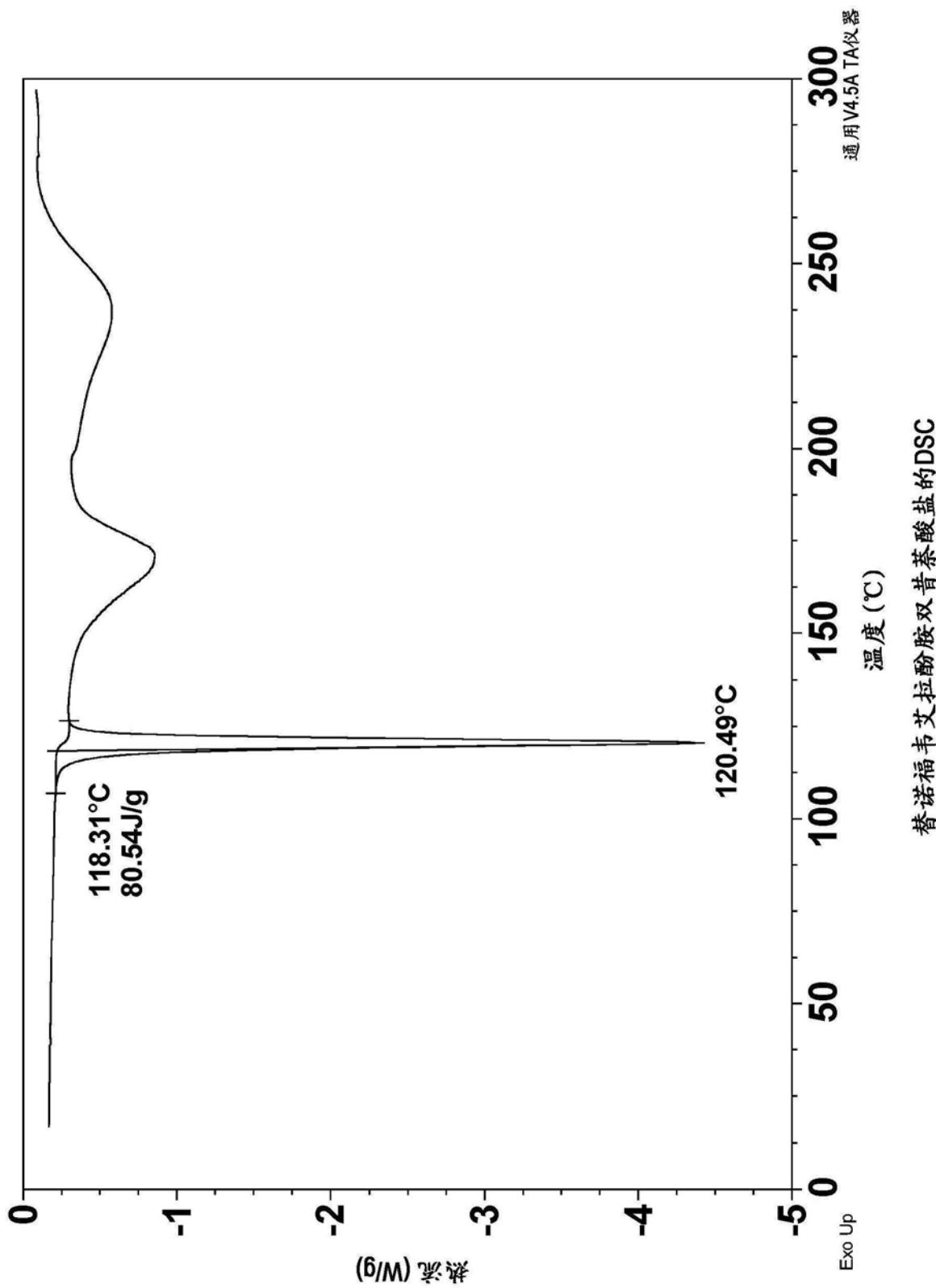


图18