



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公告本

(11) 證書號數：TW I731354 B

(45) 公告日：中華民國 110 (2021) 年 06 月 21 日

(21) 申請案號：108122266

(22) 申請日：中華民國 104 (2015) 年 06 月 17 日

(51) Int. Cl. : C07D498/18 (2006.01)

A61K31/553 (2006.01)

A61P31/18 (2006.01)

(30) 優先權：2014/06/20 美國

62/015,245

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

美國

(72) 發明人：卡拉 恩尼斯特 CARRA, ERNEST ANTHONY (US) ; 陳 艾琳 CHEN, IRENE

(US) ; 尼爾 凡德 ZIA, VAHID (US)

(74) 代理人：陳長文

(56) 參考文獻：

US 2009/0318421A1

審查人員：蔡明秀

申請專利範圍項數：24 項 圖式數：8 共 71 頁

(54) 名稱

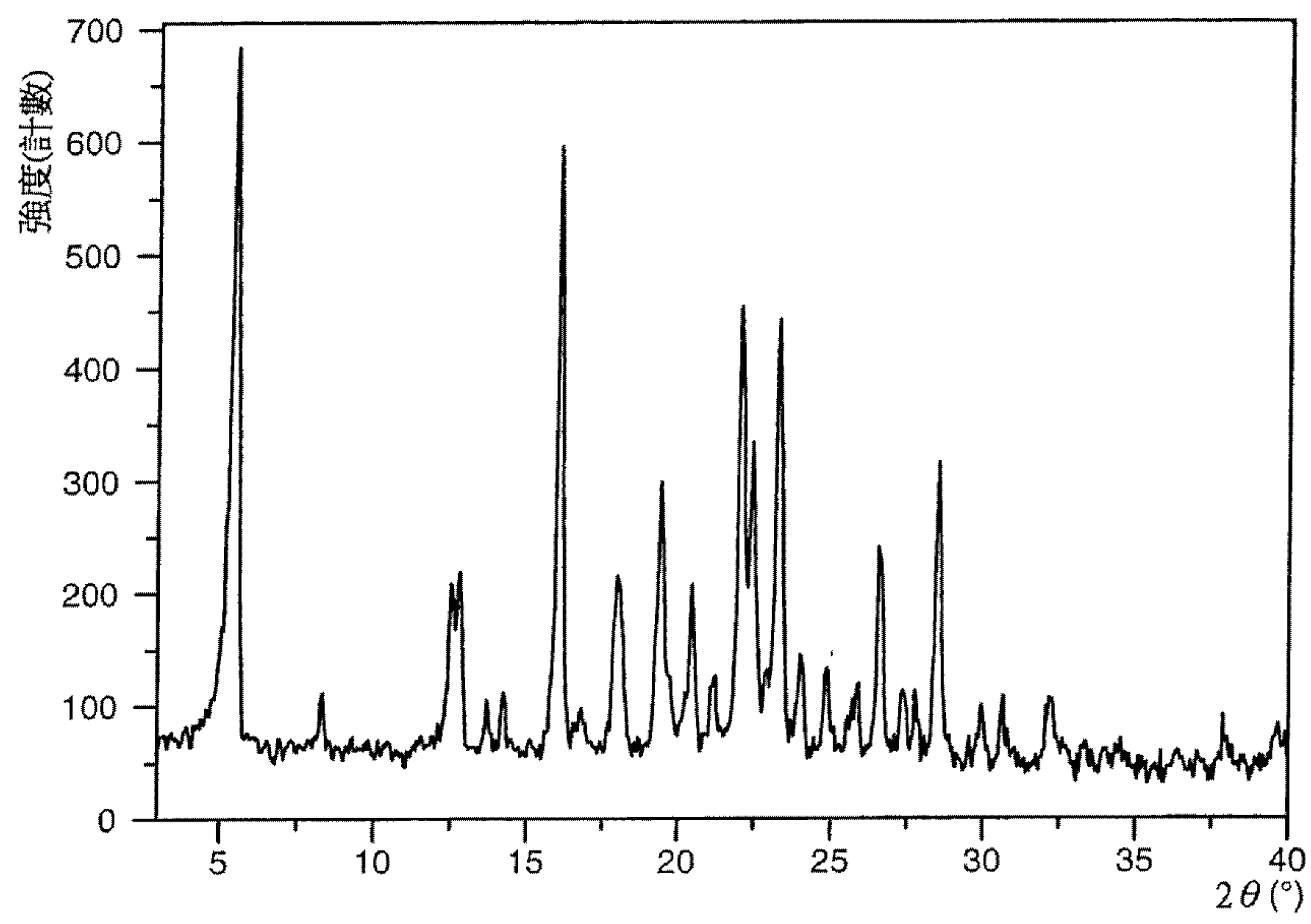
(2R, 5S, 13aR) - 7, 9 - 二側氧基 - 10 - ((2, 4, 6 - 三氟苄基) 胺甲醯基) - 2, 3, 4, 5, 7, 9, 13, 13a - 八氫 - 2, 5 - 甲橋吡啶並 [1', 2' : 4, 5] 吡並 [2, 1 - b] [1, 3] 氧氮吡 - 8 - 醇化鈉

(57) 摘要

本發明關於(2R,5S,13aR)-7,9-二側氧基-10-((2,4,6-三氟苄基)胺甲醯基)-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氫-2,5-甲橋吡啶並[1',2':4,5]吡並 [2,1-b][1,3]氧氮吡-8-醇化鈉型式 I。

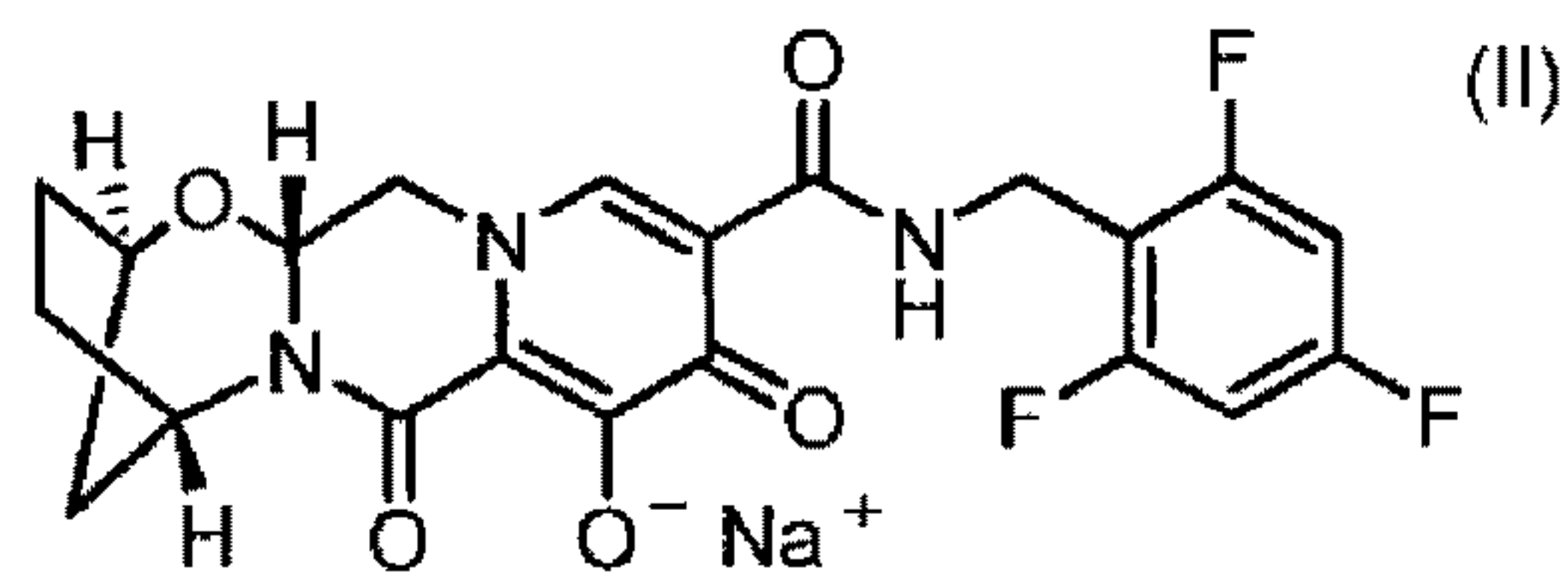
The present invention relates to sodium (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobenzyl) carbamoyl)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahydro-2,5-methanopyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olate Form I.

指定代表圖：



【圖1】

特徵化學式：





I731354

【發明摘要】

【中文發明名稱】

(2R, 5S, 13aR) - 7, 9 - 二側氧基 - 10 - ((2, 4, 6 - 三氟苄基) 胺甲醯基) - 2, 3, 4, 5, 7, 9, 13, 13a - 八氫 - 2, 5 - 甲橋吡啶並 [1', 2': 4, 5] 吡啶並 [2, 1 - b] [1, 3] 氧氮呷 - 8 - 醇化鈉

【英文發明名稱】

SODIUM (2R, 5S, 13AR)-7,9-DIOXO-10-((2,4,6-TRIFLUOROBENZYL)CARBAMOYL)-2,3,4,5,7,9,13,13A-OCTAHYDRO-2,5-METHANOPYRIDO[1',2':4,5]PYRAZINO[2,1-B][1,3]OXAZEPIN-8-OLATE

【中文】

本發明關於(2R,5S,13aR)-7,9-二側氧基-10-((2,4,6-三氟苄基)胺甲醯基)-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氫-2,5-甲橋吡啶並[1',2':4,5]吡啶並[2,1-b][1,3]氧氮呷-8-醇化鈉型式I。

【英文】

The present invention relates to sodium (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobenzyl)carbamoyl)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahydro-2,5-methanopyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olate Form I.

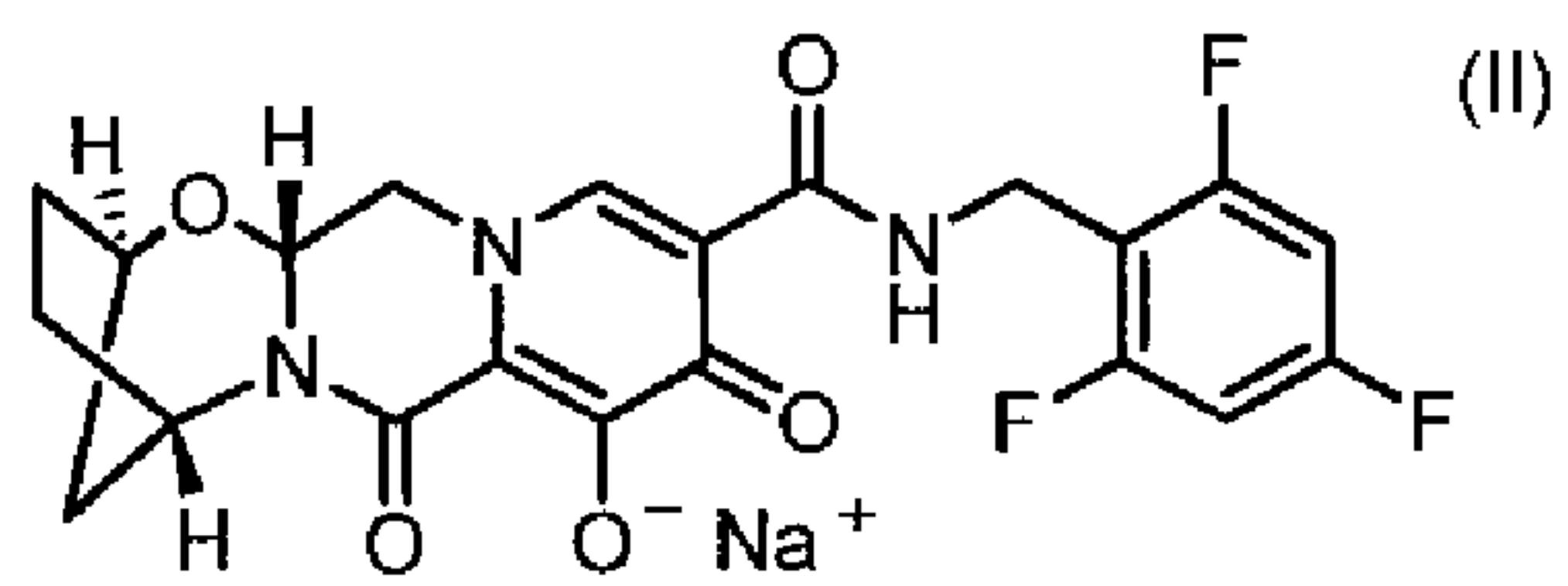
【指定代表圖】

圖1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】

(2R, 5S, 13aR)-7,9-二側氧基-10-((2,4,6-三氟苄基)胺甲醯基)-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氫-2,5-甲橋吡啶並〔1',2':4,5〕吡嘓並〔2,1-b〕〔1,3〕氧氮呷-8-醇化鈉

【英文發明名稱】

SODIUM (2R, 5S, 13AR)-7,9-DIOXO-10-((2,4,6-TRIFLUOROBENZYL)CARBAMOYL)-2,3,4,5,7,9,13,13A-OCTAHYDRO-2,5-METHANOPYRIDO[1',2':4,5]PYRAZINO[2,1-B][1,3]OXAZEPIN-8-OLATE

【技術領域】

【0001】 本發明關於(2R,5S,13aR)-7,9-二側氧基-10-((2,4,6-三氟苄基)胺甲醯基)-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氫-2,5-甲橋吡啶並〔1',2':4,5〕吡嘓並〔2,1-b〕〔1,3〕氧氮呷-8-醇化鈉、其結晶型、醫藥調配物及治療用途。

【先前技術】

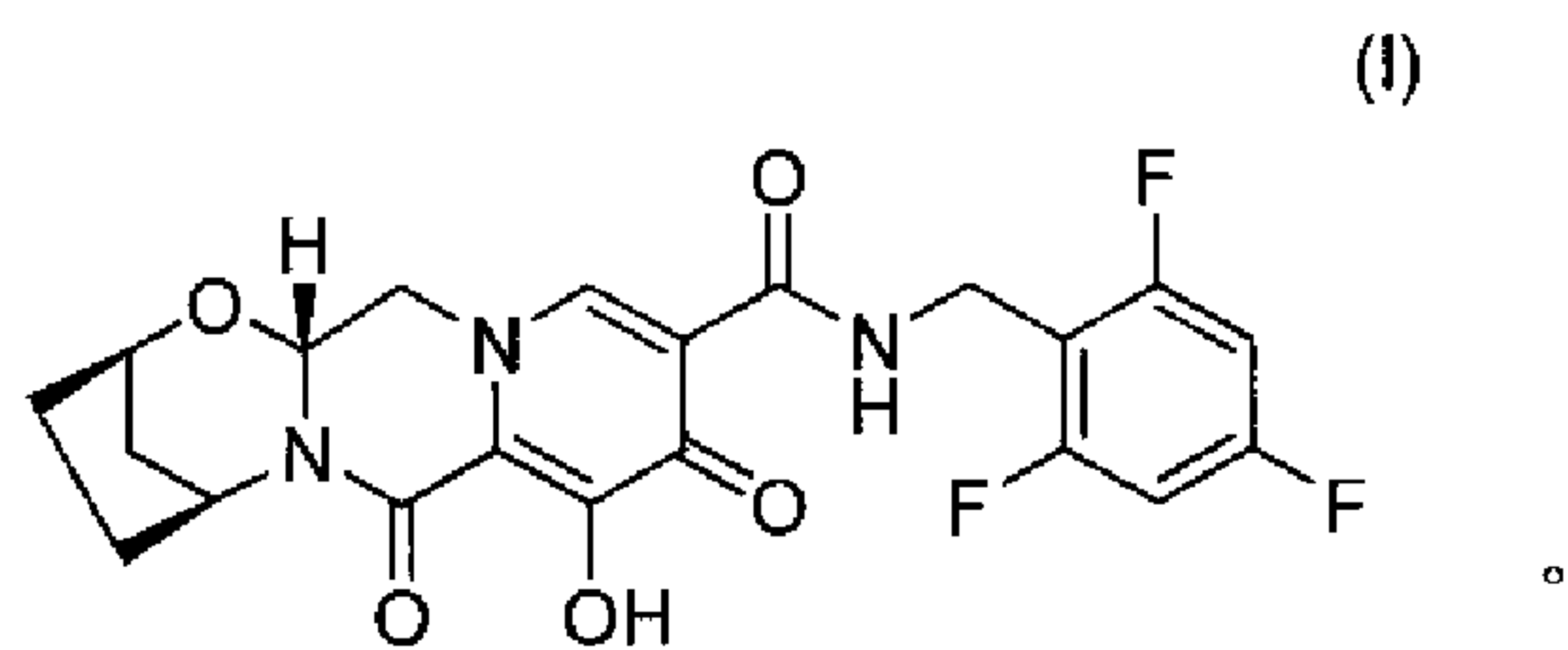
【0002】 人類免疫缺乏病毒感染及相關疾病為全世界主要的公共衛生問題。人類免疫缺乏病毒第1型(HIV-1)編碼三種用於病毒複製所必要的酵素：反轉錄酶、蛋白酶及整合酶。雖然標靶反轉錄酶及蛋白酶的藥物廣為使用且已顯示有效性，特別在組合使用時，但是毒性及抗性株之發展限制其可用性(Palella等人之N. Engl. J Med.(1998)338: 853-860; Richman, D. D. Nature(2001)410:995-1001)。

【0003】 抗反轉錄病毒療法的目標係達成在HIV感染之病患中的病毒抑制。由美國衛生與公眾服務部(United States Department of Health

and Human Services)公告之治療指南提供病毒抑制的達成需要使用組合療法，亦即數種來自至少二或多種藥物類別之藥物。另外，當病患需要治療其他醫學病況時，則使得關於HIV感染之病患的治療之決定複雜化。因為護理的標準需要使用多種不同的藥物來抑制HIV，以及治療病患可能正經歷的其他病況，所以藥物交互作用的可能性為選擇藥物方案的準則。就此而論，對具有降低藥物交互作用的可能性之抗反轉錄病毒療法有需求。

【0004】 如在2013年12月19日以“多環胺甲醯基吡啶酮化合物及彼之用途(POLYCYCLIC-CARBAMOYLPYRIDONE COMPOUNDS AND THEIR PHARMACEUTICAL USE)”為標題申請的共同審理之美國申請案序號14/133,855中所討論，(2R,5S,13aR)-8-羥基-7,9-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氫-2,5-甲橋吡啶並[1',2':4,5]吡啶並[2,1-b][1,3]氧氮吡-10-甲醯胺證明抗病毒活性。如在2013年12月19日以“多環胺甲醯基吡啶酮化合物及彼之用途(POLYCYCLIC-CARBAMOYLPYRIDONE COMPOUNDS AND THEIR PHARMACEUTICAL USE)”為標題申請的共同審理之美國申請案序號US2013/076367中所討論，(2R,5S,13aR)-8-羥基-7,9-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氫-2,5-甲橋吡啶並[1',2':4,5]吡啶並[2,1-b][1,3]氧氮吡-10-甲醯胺證明抗病毒活性。

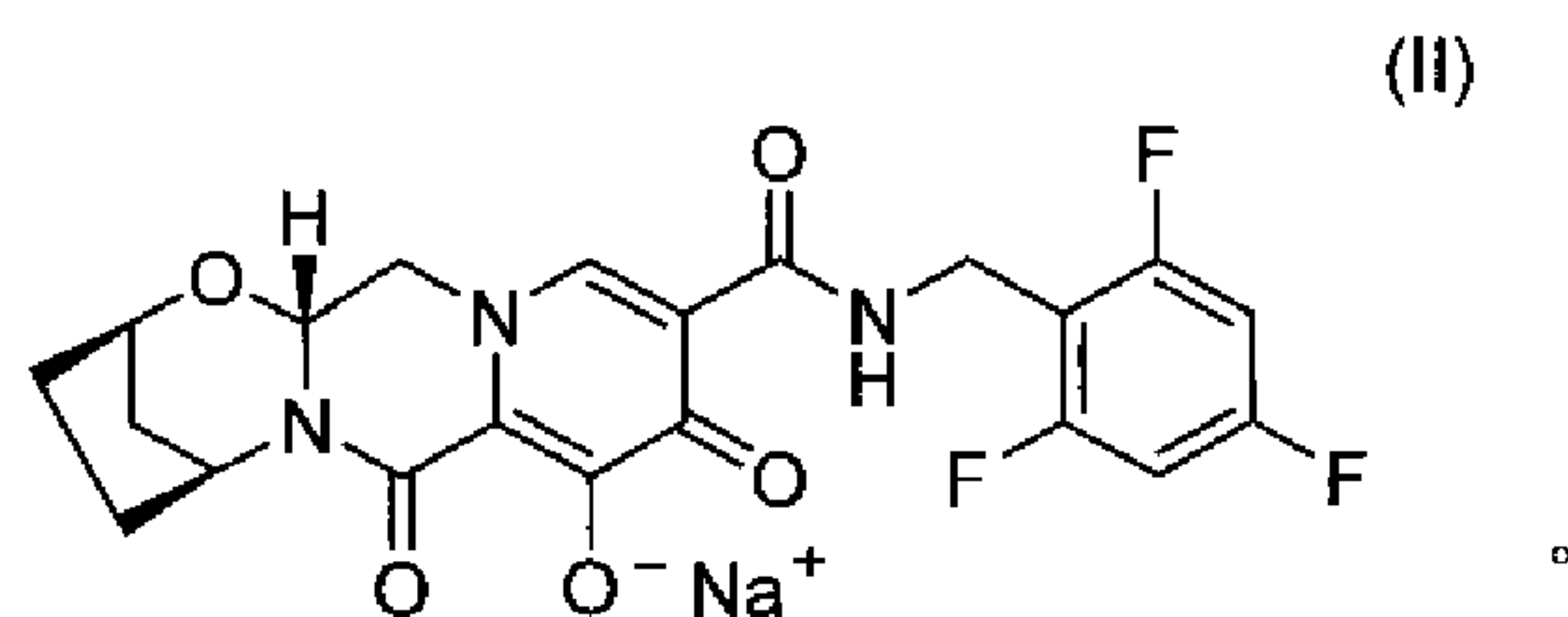
【0005】 (2R,5S,13aR)-8-羥基-7,9-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氫-2,5-甲橋吡啶並[1',2':4,5]吡啶並[2,1-b][1,3]氧氮吡-10-甲醯胺(式I)具有以下結構：



【0006】 希望具有適合於治療用途及製造方法的身體上穩定型式之化合物。

【發明內容】

【0007】 在某些實施態樣中，本發明關於(2R,5S,13aR)-7,9-二側氧基-10-((2,4,6-三氟苄基)胺甲醯基)-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氫-2,5-甲橋吡啶並[1',2':4,5]吡啶並[2,1-b][1,3]氧氮呋-8-醇化鈉，其具有以下結構(式II)：



【0008】 在又另一實施態樣中，本發明關於結晶型(2R,5S,13aR)-7,9-二側氧基-10-((2,4,6-三氟苄基)胺甲醯基)-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氫-2,5-甲橋吡啶並[1',2':4,5]吡啶並[2,1-b][1,3]氧氮呋-8-醇化鈉。

【0009】 在又另一實施態樣中，本發明關於(2R,5S,13aR)-7,9-二側氧基-10-((2,4,6-三氟苄基)胺甲醯基)-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氫-2,5-甲橋吡啶並[1',2':4,5]吡啶並[2,1-b][1,3]氧氮呋-8-醇化鈉型式I。

【0010】 在某個實施態樣中，本發明關於包含(2R,5S,13aR)-7,9-二側氧基-10-((2,4,6-三氟苄基)胺甲醯基)-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氫-2,5-甲橋吡啶並[1',2':4,5]吡啶並[2,1-b][1,3]氧氮呋-8-醇化鈉之醫藥調配物。

【0011】 在另一實施態樣中，本發明關於治療或預防性預防HIV感染之方法，其係藉由投予(2R,5S,13aR)-7,9-二側氧基-10-((2,4,6-三氟苄基)胺甲醯基)-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氫-2,5-甲橋吡啶並[1',2':4,5]吡啶並[2,1-b][1,3]氧氮呋-8-醇化鈉。

【0012】 在另一實施態樣中，本發明關於在治療或預防性預防HIV感染之方法中使用的(2R,5S,13aR)-7,9-二側氧基-10-((2,4,6-三氟苄基)胺甲醯基)-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氫-2,5-甲橋吡啶並[1',2':4,5]吡啶並[2,1-b][1,3]氧氮呋-8-醇化鈉。

【0013】 在另一實施態樣中，本發明關於(2R,5S,13aR)-7,9-二側氧基-10-((2,4,6-三氟苄基)胺甲醯基)-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氫-2,5-甲橋吡啶並[1',2':4,5]吡啶並[2,1-b][1,3]氧氮呋-8-醇化鈉用於製造供治療或預防性預防HIV感染之藥劑的用途。

【圖式簡單說明】

【0014】 圖1：(2R,5S,13aR)-7,9-二側氧基-10-((2,4,6-三氟苄基)胺甲醯基)-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氫-2,5-甲橋吡啶並[1',2':4,5]吡啶並[2,1-b][1,3]氧氮呋-8-醇化鈉型式I之XRPD圖案。

【0015】 圖2：(2R,5S,13aR)-7,9-二側氧基-10-((2,4,6-三氟苄基)胺甲醯基)-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氫-2,5-甲橋吡啶並[1',2':4,5]吡啶並[2,1-b][1,3]氧氮呋-8-醇化鈉型式I之DSC。

【0016】 圖3：(2R,5S,13aR)-7,9-二側氧基-10-((2,4,6-三氟苄基)胺甲醯基)-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氫-2,5-甲橋吡啶並[1',2':4,5]吡啶並[2,1-b][1,3]氧氮呋-8-醇化鈉型式I之TGA。

【0017】 圖4：(2R,5S,13aR)-7,9-二側氧基-10-((2,4,6-三氟苄基)胺

甲醯基)-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氫-2,5-甲橋吡啶並[1',2':4,5]吡嘓並[2,1-b][1,3]氧氮呷-8-醇化鈉型式I之DVS。

【0018】 圖5：式I之型式I、式I之型式III及式II之型式I之溶解形貌。

【0019】 圖6：式I之型式III及式II之型式I於模擬空腹狀態之胃液(FaSSGF)中的溶解度形貌。

【0020】 圖7：式I之型式III及式II之型式I於模擬飽食狀態之腸液(FeSSIF)和模擬空腹狀態之腸液(FaSSIF)中的溶解度形貌。

【0021】 圖8：(2R,5S,13aR)-7,9-二側氧基-10-((2,4,6-三氟苄基)胺甲醯基)-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氫-2,5-甲橋吡啶並[1',2':4,5]吡嘓並[2,1-b][1,3]氧氮呷-8-醇化鈉型式I的經計算及實驗之XRPD圖案。

【實施方式】

相關申請案之交叉參考

【0022】 本申請案係基於35 U.S.C. 119(e)主張在2014年6月20日申請之美國臨時專利申請案第62/015,245號之優先權及權益，將其揭示內容特此以其全文併入本文以供參考。

詳細說明

【0023】 在以下的說明中，其闡述某些具體細節以提供徹底理解本發明的各種實施態樣。然而，熟習本技術領域者應理解本發明可以沒有該等細節而實施。下文提出許多實施態樣的說明以理解本發明應被視為所主張之主題的範例，並不意欲將所附之申請專利範圍限制成例證之具體實施態樣。在此整個揭示內容所使用之標題僅為了便利而提供且不應解釋成以任何方式限制申請專利範圍。以任何標題例證之實施態樣可與以任何其他

標題例證之實施態樣組合。

定義

【0024】 除非上下文另有其他需求，否則整個說明書和申請專利範圍的單詞“包含”及其變型(諸如“包含”(comprises及comprising))應以開放性包括的意義解釋，亦即解釋為“包括但不限於”。

【0025】 整個說明書提及的“一個實施態樣”或“一實施態樣”意指關於實施態樣所述之特定的特性、結構或特徵包括在本發明的至少一個實施態樣中。因此，在整個說明書的不同位置出現之片語“在一個實施態樣中”或“在一實施態樣中”未必全部皆指相同的實施態樣。此外，特定的特性、結構或特徵可以任何適合方式組合於一或多個實施態樣中。

【0026】 本文所揭示之本發明亦意指包含以具有不同的原子質量或質量數之原子置換一或多個原子而經同位素標記的所有醫藥上可接受之式(I)和(II)化合物。可併入所揭示之化合物中的同位素之實例包括氫、碳、氮、氧、磷、氟、氯和碘之同位素，諸如分別為 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 、 ^{123}I 和 ^{125}I 。該等經放射標記之化合物可用於藉由將例如作用位置或模式特徵化或結合至藥理學上重要的作用位置之親和力來幫助測定或測量化合物的有效性。某些經同位素標記之式(I)和(II)化合物(例如，該等併入放射性同位素之化合物)有用於藥物及/或基質組織分布研究。放射性同位素氘(亦即 ^3H)及碳-14(亦即 ^{14}C)係鑑於彼等容易併入及現成的檢測方法而對此目的特別有用。

【0027】 以較重的同位素(諸如氘，亦即 ^2H)取代可提供由較大的代謝穩定性所導致的某些治療優勢。例如可增加活體內半衰期或可減少劑量

需求。因此，較重的同位素在一些情況下可能較佳。

【0028】 以正子發射同位素(諸如¹¹C、¹⁸F、¹⁵O和¹³N)取代則可用於正子發射斷層攝影術(PET)研究以供檢視基質受體佔有率。經同位素標記之式(I)和(II)化合物通常可藉由熟習本技術領域者已知的習用技術或藉由類似於下列實施例中所述之方法使用適當的經同位素標記之試劑代替先前所使用的未經標記之試劑而製得。

【0029】 “穩定的化合物”及“穩定的結構”意指一種足夠強健以從反應混合物分離而留存至有用純度且調配成有效力的治療劑之化合物。

【0030】 “隨意”或“隨意地”意指隨後所述之事件或情況可能發生或可能不發生，且該說明包括該事件或情況發生之事例及其不發生之事例。例如，“隨意地經取代之芳基”意指芳基可經或可不經取代且該說明包括經取代之芳基及不具有取代之芳基兩者。

【0031】 “醫藥上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑”包括而不限於任何已經美國食品及藥物管理局審核為可接受用於人類或家畜之佐劑、載劑、賦形劑、助滑劑、增甜劑、稀釋劑、防腐劑、染料/著色劑、增香劑、界面活性劑、濕潤劑、分散劑、懸浮劑、穩定劑、等滲壓劑、溶劑或乳化劑。

【0032】 “醫藥組成物”係指一種本發明化合物及在本技術中一般可接受之用於遞輸生物活性化合物至哺乳動物(例如，人類)的介質之調配物。此種介質包括用於此的所有醫藥上可接受之載體、稀釋劑或賦形劑。

【0033】 “有效量”或“治療有效量”係指當根據本發明的化合物投予有需要之病患時足以有效治療以化合物對其具有實用性的疾病狀態、病況或病症之量。此等量可足以引起由研究者或臨床醫生所尋求之組織系

統或病患的生物或醫學回應。構成治療有效量之根據本發明的化合物量將取決於諸如下列因素而改變：化合物和其生物活性、用於投予之組成物、投予時間、投予路徑、化合物的排出率、治療的持續時間、欲治療之疾病狀態或病症的類型和其嚴重性、與本發明化合物組合或共同使用的藥物、以及病患的年齡、體重、一般健康、性別和飲食。此等治療有效量可由一般熟習本技術領域者關於其本身的知識、技術狀態及本揭示內容而按慣例方式決定。

【0034】 如本文所使用之術語“治療”意欲指投予根據本發明的化合物或組成物以減緩或消除HIV感染的症候及/或降低病患中的病毒載量。術語“治療”亦包含在個體暴露於病毒之後，但在疾病症候出現之前，及/或在血液中檢測出病毒之前投予根據本發明的化合物或組成物，以預防疾病症候的出現及/或預防病毒在血液中達到可檢測程度，以及包含投予根據本發明的化合物或組成物以預防HIV由母親於週產期傳染給嬰兒，該治療係藉由在分娩之前投予母親及在出生後第一天之內投予小孩。在某些實施態樣中，如本文所使用之術語“治療”意欲指投予根據本發明的化合物或組成物以減緩或消除HIV感染的症候及/或降低病患中的病毒載量。在某些實施態樣中，如本文所使用之術語“治療”另外或者另一選擇地意欲指投予根據本發明的化合物或組成物以維持病患中降低的病毒載量。術語“治療”亦包含在個體暴露於病毒之後，但是在疾病症候出現之前，及/或在血液中檢測出病毒之前投予根據本發明的化合物或組成物，以預防疾病症候的出現及/或預防病毒在血液中達到可檢測程度，以及包含投予根據本發明的化合物或組成物以預防HIV由母親於週產期傳染給嬰兒，該治療係藉由在分娩之前投予母親及在出生後第一天之內投予小孩。

在某些實施態樣中，如本文所使用之術語“治療”另外或另一選擇地意欲指在個體暴露於病毒之後投予根據本發明的化合物或組成物作為第一線療法的後續或額外療法(例如，維持低的病毒載量)。

【0035】 “預防(Prevention或preventing)”意指引起疾病或病況的臨床症候尚未發展的疾病或病患的任何治療。術語“預防”亦包含在個體暴露於病毒之前投予根據本發明的化合物或組成物(例如，暴露前預防)，以預防疾病症候的出現及/或預防病毒在血液中達到可檢測程度。

【0036】 術語“受驗者”或“病患”係指已為或將為治療、觀察或實驗目標之動物，諸如哺乳動物(包括人類)。本文所述之方法可用於人類療法及/或獸醫應用。在一些實施態樣中，受驗者為哺乳動物(或病患)。在一些實施態樣中，受驗者(或病患)為人類、家畜(例如，狗和貓)、農場動物(例如，牛、馬、綿羊、山羊和豬)及/或實驗動物(例如，小鼠，大鼠，倉鼠、天竺鼠、豬、兔、狗和猴)。在一個實施態樣中，受驗者(或病患)為人類。“有需要之人類(或病患)”係指可能患有或疑似患有能自某些治療得利的疾病或病況之人類；例如以本文所揭示之根據本發明的化合物治療。

【0037】 如本文所使用之術語“抗病毒劑”意欲指有效抑制病毒在人類中形成及/或複製之劑(化合物或生物劑)，包括但不限於干擾病毒在人類中形成及/或複製所必要的宿主或病毒機制之劑。

【0038】 如本文所使用之術語“HIV複製抑制劑”意欲指降低或消除HIV在宿主細胞中複製的能力之劑，不論是試管內、活體外或活體內。

【0039】 “互變異構物”係指質子自分子的一個原子位移至相同分子的另一原子。本發明包括任何該化合物之互變異構物。

【0040】 本文以“約”述及之值或參數包括(且說明)指向該值或參數本身的實施態樣。例如，述及之“約X”的說明包括“X”的說明。而且，單數形式“a”及“the”包括複數個指示物，除非在上下文另有明確的規定。因此，例如述及之“化合物”包括複數個此等化合物，及述及之“檢定(assay)”包括述及之一或多種熟習本技術領域者已知的檢定及其同等物。

【0041】 “醫藥上可接受”或“身體上可接受”係指可用於製備適合於獸醫或人類醫藥用途的醫藥組成物之化合物、鹽、組成物、劑型及其他材料。

【0042】 “單位劑型”為適合於受驗者(例如，人類受驗者及其他哺乳動物)之單一劑量的物理離散單元，每一單元含有經計算與適合的醫藥載劑締結而產生所欲療效之活性材料的預定量。

結晶型

式II

【0043】 希望發展出結晶型(2R,5S,13aR)-7,9-二側氧基-10-((2,4,6-三氟苄基)胺甲醯基)-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氫-2,5-甲橋吡啶並[1',2':4,5]吡啶並[2,1-b][1,3]氧氮呋-8-醇化鈉，其可用於合成(2R,5S,13aR)-7,9-二側氧基-10-((2,4,6-三氟苄基)胺甲醯基)-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氫-2,5-甲橋吡啶並[1',2':4,5]吡啶並[2,1-b][1,3]氧氮呋-8-醇化鈉。(2R,5S,13aR)-7,9-二側氧基-10-((2,4,6-三氟苄基)胺甲醯基)-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氫-2,5-甲橋吡啶並[1',2':4,5]吡啶並[2,1-b][1,3]氧氮呋-8-醇化鈉的型式可為合成(2R,5S,13aR)-7,9-二側氧基-10-((2,4,6-三氟苄基)胺甲醯基)-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氫-2,5-甲橋吡啶並[1',2':4,5]吡啶並[2,1-b][1,3]氧

氮呋-8-醇化鈉之中間物。(2R,5S,13aR)-7,9-二側氧基-10-((2,4,6-三氟苄基)胺甲醯基)-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氫-2,5-甲橋吡啶並[1',2':4,5]吡啶並[2,1-b][1,3]氧氮呋-8-醇化鈉的型式可為合成(2R,5S,13aR)-7,9-二側氧基-10-((2,4,6-三氟苄基)胺甲醯基)-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氫-2,5-甲橋吡啶並[1',2':4,5]吡啶並[2,1-b][1,3]氧氮呋-8-醇化鈉之最終產物。多晶型式或多晶形物或共晶體在可適合於醫學或醫藥用途的某些條件下可具有諸如生物利用率及穩定性的性質。

【0044】 結晶型(2R,5S,13aR)-7,9-二側氧基-10-((2,4,6-三氟苄基)胺甲醯基)-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氫-2,5-甲橋吡啶並[1',2':4,5]吡啶並[2,1-b][1,3]氧氮呋-8-醇化鈉可提供適合用作為醫藥組成物中的活性成分之生物利用率及穩定性的優點。在某些實施態樣中，結晶型(2R,5S,13aR)-7,9-二側氧基-10-((2,4,6-三氟苄基)胺甲醯基)-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氫-2,5-甲橋吡啶並[1',2':4,5]吡啶並[2,1-b][1,3]氧氮呋-8-醇化鈉提供改進之生物利用率(表3)及/或穩定性(表4)的優點。醫藥物質或活性成分的晶體結構變化可能影響醫藥產物或活性成分之溶解率(其可能影響生物利用率等等)、可製造性(例如，容易處置、一致地製備已知強度的劑量之能力)及穩定性(例如，熱穩定性、儲存壽命等等)。此等變化可影響不同的劑量或遞輸型式之醫藥組成物的製備或調配，諸如固體口服劑型，包括錠劑和膠囊。與其他型式(諸如非結晶型或非晶型)相比，結晶型可提供所欲或適合的吸濕性、粒徑控制、溶解率、溶解度、純度、物理和化學穩定性、可製造性、產量及/或製程控制。因此，結晶型(2R,5S,13aR)-7,9-二側氧基-10-((2,4,6-三氟苄基)胺甲醯基)-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氫-2,5-甲橋吡啶並[1',2':4,5]吡啶並[2,1-b][1,3]氧氮呋-8-醇化鈉可提供下列優點：諸如改進

活性劑之製造方法、或化合物或活性成分之藥物產物型式的穩定性或可儲存性、及/或具有適合作為活性劑的生物利用率及/或穩定性。

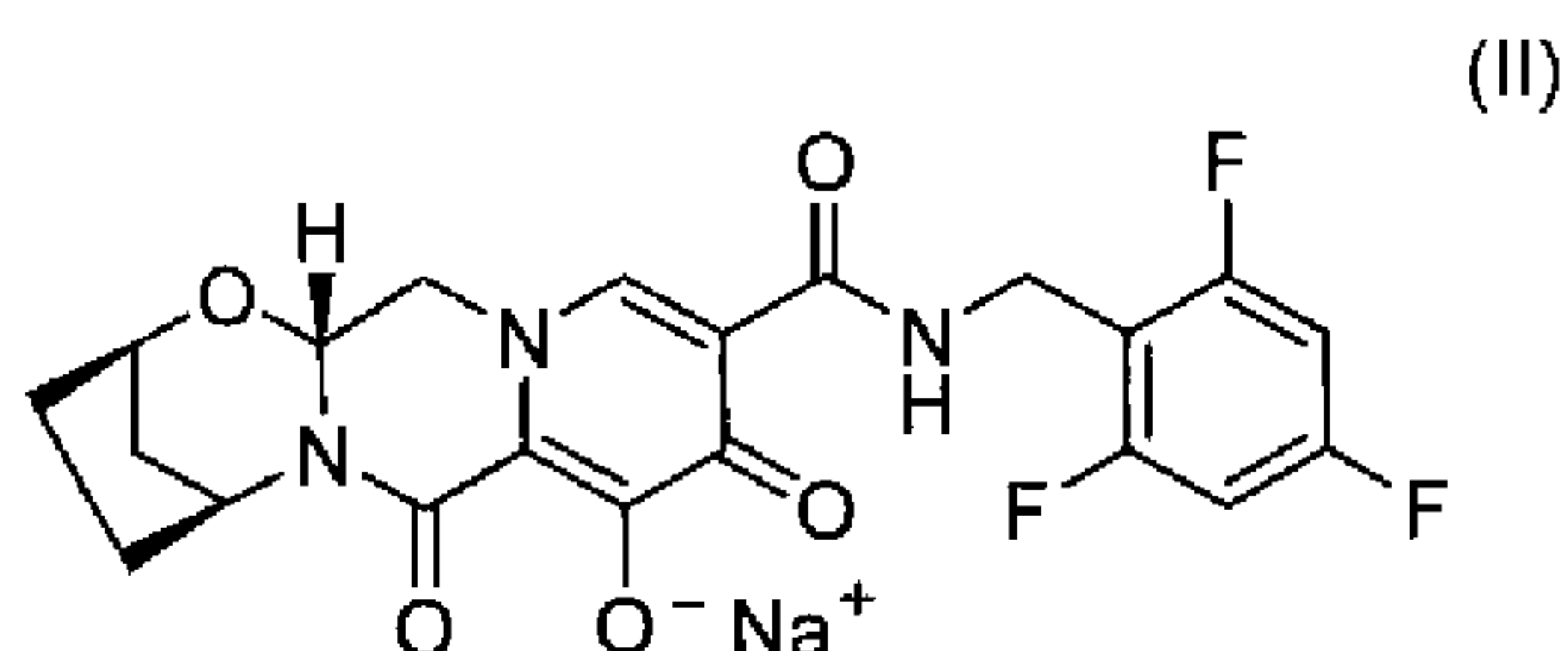
【0045】 已發現使用某些溶劑以製造不同的多晶型(2R,5S,13aR)-7,9-二側氧基-10-((2,4,6-三氟苄基)胺甲醯基)-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氫-2,5-甲橋吡啶並[1',2':4,5]吡啶並[2,1-b][1,3]氧氮呋-8-醇化鈉，包括多晶型式I，其可展現一或多種有利的上述特徵。在某些實施態樣中，(2R,5S,13aR)-7,9-二側氧基-10-((2,4,6-三氟苄基)胺甲醯基)-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氫-2,5-甲橋吡啶並[1',2':4,5]吡啶並[2,1-b][1,3]氧氮呋-8-醇化鈉型式I提供改進之生物利用率(表3)及/或穩定性(表4)的優點。用於製備本文所述之多晶型物的方法及該等多晶型物的特徵於下文更詳細說明。

【0046】 本文所提供之化合物名稱係使用ChemBioDraw Ultra命名，且熟習本技術領域者理解化合物結構可使用其他公認的命名系統和符號命名或鑑定。以實例方式說明，可將化合物以常見名稱、系統性或非系統性名稱命名或鑑定。在本技術中公認的命名系統和符號包括但不限於Chemical Abstract Service(CAS)及International Union of Pure and Applied Chemistry(IUPAC)。因此，可將上文提供之化合物結構根據IUPAC命名或鑑定為(2R,5S,13aR)-7,9-二側氧基-10-((2,4,6-三氟苄基)胺甲醯基)-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氫-2,5-甲橋吡啶並[1',2':4,5]吡啶並[2,1-b][1,3]氧氮呋-8-醇化鈉。

【0047】 在特別的實施態樣中，其揭示結晶型(2R,5S,13aR)-7,9-二側氧基-10-((2,4,6-三氟苄基)胺甲醯基)-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氫-2,5-甲橋吡啶並[1',2':4,5]吡啶並[2,1-b][1,3]氧氮呋-8-醇化鈉。

式II，型式I

【0048】 在某個實施態樣中，其揭示新穎型式之(2R,5S,13aR)-7,9-二側氧基-10-((2,4,6-三氟苄基)胺甲醯基)-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氫-2,5-甲橋吡啶並[1',2':4,5]吡啶並[2,1-b][1,3]氧氮呸-8-醇化鈉，其具有下列結構(式II)：



【0049】 在另外的實施態樣中，其揭示結晶型(2R,5S,13aR)-7,9-二側氧基-10-((2,4,6-三氟苄基)胺甲醯基)-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氫-2,5-甲橋吡啶並[1',2':4,5]吡啶並[2,1-b][1,3]氧氮呸-8-醇化鈉。

【0050】 在某個實施態樣中，其揭示(2R,5S,13aR)-7,9-二側氧基-10-((2,4,6-三氟苄基)胺甲醯基)-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氫-2,5-甲橋吡啶並[1',2':4,5]吡啶並[2,1-b][1,3]氧氮呸-8-醇化鈉型式I。

【0051】 在一個實施態樣中，其提供多晶型式I之(2R,5S,13aR)-7,9-二側氧基-10-((2,4,6-三氟苄基)胺甲醯基)-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氫-2,5-甲橋吡啶並[1',2':4,5]吡啶並[2,1-b][1,3]氧氮呸-8-醇化鈉，其中多晶型展現實質上如圖1及/或圖8中所示之X-射線粉末繞射(XRPD)圖案。多晶型鈉之型式I可展現實質上如圖2中所示之差示掃描量熱法(DSC)溫度記錄圖。多晶型鈉之型式I可展現實質上如圖3中所示之熱圖成像分析(TGA)圖。多晶型鈉之型式I可展現實質上如圖4中所示之動態蒸氣吸附(DVS)圖。

【0052】 當述及例如XRPD圖案、DSC溫度記錄圖或TGA圖時，術

語“實質上如... 中所示”包括沒必要與本文所描述者相同，但是落在一般熟習本技術領域者認為的實驗誤差或偏離限度內的圖案、溫度記錄圖或分析圖。

【0053】 多晶型鈉之型式I可具有如晶體X-射線結晶學所測定之下列尺寸的單位晶胞： $a=8.9561(10)$ 埃； $b=13.9202(14)$ 埃； $c=31.115(3)$ 埃； $\alpha=90^\circ$ ； $\beta=90^\circ$ ；及 $\gamma=90^\circ$ 。

【0054】 在多晶型鈉之型式I的一些實施態樣中，下列(a)-(j)中之至少一者、至少二者、至少三者、至少四者、至少五者、至少六者、至少七者、至少八者、至少九者或全部皆適用：(a)多晶型式I具有實質上如圖1及/或圖8中所示之XRPD圖案；(b)多晶型鈉之型式I具有實質上如圖2中所示之DSC溫度記錄圖；(c)多晶型鈉之型式I具有實質上如圖3中所示之TGA圖；(d)多晶型鈉之型式I具有實質上如圖4中所示之DVS圖；(e)多晶型鈉之型式I具有如晶體X-射線結晶學所測定之下列尺寸的單位晶胞： $a=8.9561(10)$ 埃； $b=13.9202(14)$ 埃； $c=31.115(3)$ 埃； $\alpha=90^\circ$ ； $\beta=90^\circ$ ；及 $\gamma=90^\circ$ ；(f)多晶型鈉之型式I具有斜方晶體系統；(g)多晶型鈉之型式I具有P212121之空間群；(h)多晶型鈉之型式I具有 $3879.2(7)$ 埃³之體積；(i)多晶型式I具有4之Z值；及(j)多晶型式I具有 1.614 Mg/m^3 之密度。

【0055】 在一些實施態樣中，多晶型鈉之型式I具有下列性質中之至少一者、至少二者、至少三者、至少四者或全部：

- a. 實質上如圖1及/或圖8中所示之XRPD圖案；
- b. 實質上如圖2中所示之DSC溫度記錄圖；
- c. 實質上如圖3中所示之TGA圖；
- d. 實質上如圖4中所示之DVS圖；及

e. 如晶體 X-射線結晶學所測定之下列尺寸的單位晶胞：
 $a=8.9561(10)$ 埃； $b=13.9202(14)$ 埃； $c=31.115(3)$ 埃； $\alpha=90^\circ$ ； $\beta=90^\circ$ ；
及 $\gamma=90^\circ$ 。

【0056】 在一些實施態樣中，多晶型鈉之型式I具有顯出具有最大強度的 2θ -反射角度中之至少二者、至少三者、至少四者、至少五者、至少六者的XRPD圖案，如實質上如圖1及/或圖8中所示之XRPD圖案。

【0057】 在某些實施態樣中，多晶型鈉之型式I具有包含在5.5、16.1和23.3之 2θ -反射角度(± 0.2 度 2θ)的XRPD圖案。在一個實施態樣中，多晶型鈉之型式I具有包含在5.5、16.1和23.3之 2θ -反射角度(± 0.2 度 2θ)及在22.1、28.5和22.5之 2θ -反射角度(± 0.2 度 2θ)中之一或多者的XRPD圖案。在一個實施態樣中，多晶型鈉之型式I具有包含在5.5、16.1和23.3之 2θ -反射角度(± 0.2 度 2θ)及在22.1、28.5和22.5之 2θ -反射角度(± 0.2 度 2θ)中之一者的XRPD圖案。在一個實施態樣中，多晶型鈉之型式I具有包含在5.5、16.1和23.3之 2θ -反射角度(± 0.2 度 2θ)及在22.1、28.5和22.5之 2θ -反射角度(± 0.2 度 2θ)中之二者的XRPD圖案。在一個實施態樣中，多晶型鈉之型式I具有包含在5.5、16.1和23.3之 2θ -反射角度(± 0.2 度 2θ)及在22.1、28.5和22.5之 2θ -反射角度(± 0.2 度 2θ)中之三者的XRPD圖案。在一個實施態樣中，多晶型鈉之型式I具有包含在5.5、16.1、23.3、22.1、28.5和22.5之 2θ -反射角度(± 0.2 度 2θ)的XRPD圖案。在一個實施態樣中，多晶型鈉之型式I具有包含在5.5、16.1、23.3、22.1、28.5、22.5、19.5和26.6之 2θ -反射角度(± 0.2 度 2θ)的XRPD圖案。在一個實施態樣中，多晶型鈉之型式I具有包含任何三個選自由下列所組成的群組之 2θ -反射角度(± 0.2 度 2θ)的XRPD圖案：5.5、16.1、

23.3、22.1、28.5、22.5、19.5、26.6和17.9。

醫藥組成物

【0058】 在某些實施態樣中，以投予為目的本文所述之化合物係以原始化學品投予或調配成醫藥組成物。本發明的醫藥組成物包含式(II)化合物(包括其型式及共晶體)及醫藥上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑。式(II)化合物係以有效治療特別關注的疾病或病況之量存在於組成物中。式(II)化合物的活性可由一般熟習本技術領域者如例如在2013年12月19日以“多環胺甲醯基吡啶酮化合物及彼之用途 (POLYCYCLIC-CARBAMOYLPYRIDONE COMPOUNDS AND THEIR PHARMACEUTICAL USE)”為標題申請的共同審理之申請案序號14/133,855中所述來測定。式(II)化合物的活性亦可由一般熟習本技術領域者如例如在2013年12月19日以“多環胺甲醯基吡啶酮化合物及彼之用途 (POLYCYCLIC-CARBAMOYLPYRIDONE COMPOUNDS AND THEIR PHARMACEUTICAL USE)”為標題申請的共同審理之PCT序號US2013/076367中所述來測定。適當的濃度及劑量可由一般熟習本技術領域者輕易地測定。在某些實施態樣中，式(II)化合物係以從約25毫克至約500毫克之量存在於醫藥組成物中。在某些實施態樣中，式(II)化合物係以約100毫克至約300毫克之量存在於醫藥組成物中。在某些實施態樣中，式(II)化合物係以約5毫克至約100毫克之量存在於醫藥組成物中。在某些實施態樣中，式(II)化合物係以約25毫克至約100毫克之量存在於醫藥組成物中。在某些實施態樣中，式(II)化合物係以約50毫克至約100毫克之量存在於醫藥組成物中。在某些實施態樣中，式(II)化合物係以約5毫克至約100毫克之量存在於醫藥組成物中。在某些實施態樣中，式(II)化合物係

以約5毫克、25毫克、50毫克、75毫克、100毫克、200毫克，300毫克，400毫克或約500毫克之量存在於醫藥組成物中。

式II

【0059】亦提供包含至少一種如本文所述之多晶型物(例如，式II之多晶型式I中之任一或多者)的組成物。在特別的實施態樣中，其提供包含本文所述的式II之多晶型式I的組成物。在其他的實施態樣中，本文所述之組成物可能包含實質上純的多晶型或可能實質上沒有其他的多晶型物及/或雜質。

【0060】在一些實施態樣中，組成物包含多晶型(2R,5S,13aR)-7,9-二側氧基-10-((2,4,6-三氟苄基)胺甲醯基)-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氫-2,5-甲橋吡啶並[1',2':4,5]吡嘓並[2,1-b][1,3]氧氮呋-8-醇化鈉。在某些實施態樣中，其提供包含如本文所述之多晶型的組成物，其中在組成物內的(2R,5S,13aR)-7,9-二側氧基-10-((2,4,6-三氟苄基)胺甲醯基)-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氫-2,5-甲橋吡啶並[1',2':4,5]吡嘓並[2,1-b][1,3]氧氮呋-8-醇化鈉為實質上純的(亦即實質上的純型式I)。在包含多晶型(2R,5S,13aR)-7,9-二側氧基-10-((2,4,6-三氟苄基)胺甲醯基)-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氫-2,5-甲橋吡啶並[1',2':4,5]吡嘓並[2,1-b][1,3]氧氮呋-8-醇化鈉的組成物之特別的實施態樣中，在組成物中存在的至少約50%、至少約60%、至少約70%、至少約80%、至少約85%、至少約90%、至少約95%、至少約96%、至少約97%、至少約98%或至少約99%之(2R,5S,13aR)-7,9-二側氧基-10-((2,4,6-三氟苄基)胺甲醯基)-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氫-2,5-甲橋吡啶並[1',2':4,5]吡嘓並[2,1-b][1,3]氧氮呋-8-醇化鈉為本文所揭示的式II之型式I。在某些實施態樣中，組成物

包括至少約50%、至少約60%、至少約70%、至少約80%、至少約85%、至少約90%、至少約95%、至少約96%、至少約97%、至少約98%或至少約99%之(2R,5S,13aR)-7,9-二側氧基-10-((2,4,6-三氟苄基)胺甲醯基)-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氫-2,5-甲橋吡啶並[1',2':4,5]吡嘓並[2,1-b][1,3]氧氮呷-8-醇化鈉型式I。

【0061】 在包含本文所揭示之多晶型的組成物之其他的實施態樣中，在組成物中存在的少於約50%、少於約40%、少於約30%、少於約20%、少於約10%、少於約5%、少於約4%、少於約3%、少於約2%或少於約1%之(2R,5S,13aR)-7,9-二側氧基-10-((2,4,6-三氟苄基)胺甲醯基)-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氫-2,5-甲橋吡啶並[1',2':4,5]吡嘓並[2,1-b][1,3]氧氮呷-8-醇化鈉為(2R,5S,13aR)-7,9-二側氧基-10-((2,4,6-三氟苄基)胺甲醯基)-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氫-2,5-甲橋吡啶並[1',2':4,5]吡嘓並[2,1-b][1,3]氧氮呷-8-醇化鈉的其他多晶型物及/或雜質。

【0062】 在包含本文所揭示之多晶型的組成物之又其他的實施態樣中，相對於存在的多晶型質量之雜質構成少於總量之約5%、少於約4%、少於約3%、少於約2%或少於約1%。雜質可例如包括來自合成(2R,5S,13aR)-7,9-二側氧基-10-((2,4,6-三氟苄基)胺甲醯基)-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氫-2,5-甲橋吡啶並[1',2':4,5]吡嘓並[2,1-b][1,3]氧氮呷-8-醇化鈉的副產物、污染物、降解產物。其他的多晶型、非晶型、水及溶劑。在某些實施態樣中，雜質包括來自合成(2R,5S,13aR)-7,9-二側氧基-10-((2,4,6-三氟苄基)胺甲醯基)-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氫-2,5-甲橋吡啶並[1',2':4,5]吡嘓並[2,1-b][1,3]氧氮呷-8-醇化鈉之方法的副產物。在某些實施態樣中，雜質包括來自合成(2R,5S,13aR)-7,9-二側氧基-10-

((2,4,6-三氟苄基)胺甲醯基)-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氫-2,5-甲橋吡啶並[1',2':4,5]吡啶並[2,1-b][1,3]氧氮呷-8-醇化鈉之方法的污染物。在某些實施態樣中，雜質包括(2R,5S,13aR)-7,9-二側氧基-10-((2,4,6-三氟苄基)胺甲醯基)-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氫-2,5-甲橋吡啶並[1',2':4,5]吡啶並[2,1-b][1,3]氧氮呷-8-醇化鈉之降解產物。在某些實施態樣中，雜質包括(2R,5S,13aR)-7,9-二側氧基-10-((2,4,6-三氟苄基)胺甲醯基)-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氫-2,5-甲橋吡啶並[1',2':4,5]吡啶並[2,1-b][1,3]氧氮呷-8-醇化鈉之其他的多晶型。在某些實施態樣中，雜質包括水或溶劑。在包含本文所揭示之多晶型的組成物之某些實施態樣中，雜質係選自由係選自由下列所組成之群組：來自合成(2R,5S,13aR)-7,9-二側氧基-10-((2,4,6-三氟苄基)胺甲醯基)-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氫-2,5-甲橋吡啶並[1',2':4,5]吡啶並[2,1-b][1,3]氧氮呷-8-醇化鈉之副產物、污染物、降解產物、其他的多晶型、水、溶劑及彼之組合。

【0063】 在又其他的實施態樣，包含本文所揭示的式II之型式I的組成物具有以重量計少於約5%、少於約4%、少於約3%、少於約2%或少於約1%之非晶型或非結晶型(2R,5S,13aR)-7,9-二側氧基-10-((2,4,6-三氟苄基)胺甲醯基)-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氫-2,5-甲橋吡啶並[1',2':4,5]吡啶並[2,1-b][1,3]氧氮呷-8-醇化鈉。

【0064】 在一些實施態樣中，關於特定的多晶型化合物之術語“實質上純的”或“實質上沒有”意指包含多晶型的組成物含有以重量計少於95%、少於90%、少於80%、少於70%、少於65%、少於60%、少於55%、少於50%、少於40%、少於30%、少於20%、少於15%、少於10%、少於5%或少於1%之其他物質，包括其他的多晶型及/或雜質。在某

些實施態樣中，“實質上純的”或“實質上沒有”係指沒有其他物質的物質，包括其他的多晶型及/或雜質。雜質可例如包括來自化學反應的副產物或留下的試劑、污染物、降解產物、其他的多晶型、水及溶劑。

投予

【0065】 呈純形式或呈適當的醫藥組成物之本文所揭示的化合物之投予可經由投予供應類似的實用性之劑所接受的模式中之任一者進行。本文所述之醫藥組成物可藉由將本文所揭示之化合物與適當的醫藥上可接受之載體、稀釋劑或賦形劑組合而製得，且可調配成固體、半固體、液體或氣體形式之製劑，諸如錠劑、膠囊、粉劑、粒劑、軟膏、溶液、栓劑、注射液、吸入劑、凝膠、微球和氣霧劑。本發明的醫藥組成物可藉由將本發明的化合物與適當的醫藥上可接受之載體、稀釋劑或賦形劑組合而製得，且可調配成固體、半固體、液體或氣體形式之製劑，諸如固體分散液和固體溶液。投予此等醫藥組成物之典型的路徑線包括而不限於經口、局部、經皮、吸入、非經腸、舌下、經頰、直腸、陰道和鼻內。在一個實施態樣中，醫藥組成物經製備用於經口投予。在特定的實施態樣中，醫藥組成物為錠劑。本發明的醫藥組成物經調配以容許內含於其中的活性成分在組成物投予病患時為生物可利用的。投予受驗者或病患的組成物係呈一或多種劑量單位形式，其中例如錠劑可為單一劑量單位，且呈氣霧劑形式之本發明化合物的容器可容納複數個劑量單位。製備此等劑型的實際方法已知或為熟習本技術領域者顯而易見；例如參見Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition(Philadelphia College of Pharmacy and Science, 2000)。欲投予之組成物在任何情況中含有依照本發明的指導用於治療關注的疾病或病況之治療有效量的本發明化合物。

【0066】 本文所揭示之醫藥組成物可以醫藥技術中所熟知的方法製備。例如，意欲以注射投予之醫藥組成物係藉由將本發明化合物與無菌蒸餾水組合以形成溶液而製得。可添加界面活性劑以促進均勻溶液或懸浮液的形成。界面活性劑為與本發明化合物非共價交互作用之化合物，以促進化合物溶解或均勻懸浮在水性遞輸系統中。

【0067】 例如，意欲經口投予之固體醫藥組成物可藉由將本發明化合物與至少一種適合的醫藥賦形劑混合以形成固體預調配組成物，接著可將其輕易地再分成相同有效的單位劑型而製得，諸如錠劑、丸劑和膠囊。因此，在一個實施態樣中，其提供包括式(II)化合物及醫藥賦形劑之醫藥組成物。

【0068】 本文所揭示之化合物係以治療有效量投予，其將取決於許多包括下列的因素而改變：所使用之特定化合物的活性；化合物的代謝穩定性和作用長度；病患的年齡、體重、一般健康、性別和飲食；投予模式和時間；排出率；藥物組合；特定病症或病況的嚴重程度；及正接受治療的受驗者。在一些實施態樣中，本發明化合物可單獨或與其他的抗病毒劑組合以每天投予一次或兩次，經病患感染、潛伏感染或預防感染期間之久(例如，經數年、數月、數週、數天)。

組合療法

【0069】 在一個實施態樣中，其提供治療或預防有感染或有感染風險之人類的HIV感染之方法，其包含將治療有效量的本文所揭示之化合物與治療有效量的一或多種(例如，一種、兩種、三種、一或兩種、或一至三種)額外的治療劑組合投予人類。在一個實施態樣中，其提供治療有感染或有感染風險之人類的HIV感染之方法，其包含將治療有效量的本文所

揭示之化合物與治療有效量的一或多種(例如，一種、兩種、三種、一或兩種、或一至三種)額外的治療劑組合投予人類。

【0070】 在一個實施態樣中，其提供治療有感染或有感染風險之人類的HIV感染之方法，其包含將治療有效量的本文所揭示之化合物或組成物與治療有效量的一或多種(例如，一種、兩種、三種、一或兩種、或一至三種)額外的治療劑組合投予人類。

【0071】 在某些實施態樣中，本發明提供治療HIV感染之方法，其包含將治療有效量的本文所揭示之化合物或組成物與治療有效量的一或多種適合於治療HIV感染之額外的治療劑組合投予有需要的病患。

【0072】 一個實施態樣提供本文所揭示之化合物與一或多種(例如，一種、兩種、三種、一或兩種、或一至三種)額外的治療劑之組合用於治療或預防有感染或有感染風險之人類的HIV感染之方法中。一個實施態樣提供本文所揭示之化合物與一或多種(例如，一種、兩種、三種、一或兩種、或一至三種)額外的治療劑之組合用於治療有感染或有感染風險之人類的HIV感染之方法中。一個實施態樣提供本文所揭示之化合物用於治療或預防有感染或有感染風險之人類的HIV感染之方法中，其中化合物係與一或多種(例如，一種、兩種、三種、一或兩種、或一至三種)額外的治療劑組合投予。一個實施態樣提供本文所揭示之化合物用於治療有感染或有感染風險之人類的HIV感染之方法中，其中化合物係與一或多種(例如，一種、兩種、三種、一或兩種、或一至三種)額外的治療劑組合投予。在某些實施態樣中，本發明提供本文所揭示之化合物與一或多種適合於治療HIV感染之額外的治療劑之組合用於治療HIV感染之方法中。在某些實施態樣中，本發明提供本文所揭示之化合物用於治療HIV感染之方法中，其

中化合物係與一或多種適合於治療HIV感染之額外的治療劑組合投予。

【0073】 一個實施態樣提供本文所揭示之化合物與一或多種(例如，一種、兩種、三種、一或兩種、或一至三種)額外的治療劑之組合用於製造供治療或預防有感染或有感染風險之人類的HIV感染之藥劑的用途。一個實施態樣提供本文所揭示之化合物與一或多種(例如，一種、兩種、三種、一或兩種、或一至三種)額外的治療劑之組合用於製造供治療有感染或有感染風險之人類的HIV感染之藥劑的用途。一個實施態樣提供本文所揭示之化合物用於製造供治療或預防有感染或有感染風險之人類的HIV感染之藥劑的用途，其中化合物係與一或多種(例如，一種、兩種、三種、一或兩種、或一至三種)額外的治療劑組合治療。一個實施態樣提供本文所揭示之化合物用於製造供治療有感染或有感染風險之人類的HIV感染之藥劑的用途，其中化合物係與一或多種(例如，一種、兩種、三種、一或兩種、或一至三種)額外的治療劑組合投予。在某些實施態樣中，本發明提供本文所揭示之化合物與一或多種適合於治療HIV感染之額外的治療劑之組合治療HIV感染的用途。在某些實施態樣中，本發明提供本文所揭示之化合物用於治療HIV感染的用途，其中化合物係與一或多種適合於治療HIV感染之額外的治療劑組合投予。

【0074】 如本文所揭示之化合物(例如，任何式(II)化合物)可與一或多種額外的治療劑以任何劑量的式II化合物(例如，從50毫克至1000毫克化合物)組合。

【0075】 在一個實施態樣中，其提供包含本文所揭示之化合物與一或多種(例如，一種、兩種、三種、一或兩種、或一至三種)額外的治療劑之組合及醫藥上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑之醫藥組成物。

【0076】 在一個實施態樣中，其提供包含本文所揭示之化合物與一或多種(例如，一種、兩種、三種、一或兩種、或一至三種)額外的治療劑之組合的組合醫藥劑。

【0077】 在一個實施態樣中，其提供包含本文所揭示之化合物與一或多種(例如，一種、兩種、三種、一或兩種、或一至三種)額外的治療劑之組合的套組。

【0078】 在上述實施態樣中，額外的治療劑可為抗-HIV劑。例如，在一些實施態樣中，額外的治療劑係選自由下列所組成之群組：HIV蛋白酶抑制劑、HIV非核苷反轉錄酶抑制劑、HIV核苷或核苷酸反轉錄酶抑制劑、HIV整合酶抑制劑、HIV非催化位置(或異位)整合酶抑制劑、進入抑制劑(例如，CCR5抑制劑、gp41抑制劑(亦即融合抑制劑)和CD4附著抑制劑)、CXCR4抑制劑、gp120抑制劑、G6PD和NADH-氧化酶抑制劑、標靶HIV殼體之化合物(“殼體抑制劑”；例如殼體聚合抑制劑或殼體破壞化合物，諸如在WO 2013/006738(Gilead Sciences)、US 2013/0165489(賓夕法尼亞大學)和WO 2013/006792(Pharma Resources)中所揭示者)、藥物動力學增強劑及用於治療HIV之其他藥物，以及彼之組合。

【0079】 在其他的實施態樣中，額外的治療劑可為抗-HIV劑。例如，在一些實施態樣中，額外的治療劑係選自由下列所組成之群組：HIV蛋白酶抑制劑、HIV非核苷或非核苷酸反轉錄酶抑制劑、HIV核苷或核苷酸反轉錄酶抑制劑、HIV整合酶抑制劑、HIV非催化位置(或異位)整合酶抑制劑、HIV進入抑制劑(例如，CCR5抑制劑、gp41抑制劑(亦即融合抑制劑)和CD4附著抑制劑)、CXCR4抑制劑、gp120抑制劑、G6PD和

NADH-氧化酶抑制劑、HIV疫苗、HIV成熟抑制劑、潛伏逆轉劑(latency reversing agent)(例如，組蛋白去乙酰酶抑制劑、蛋白酶體抑制劑、蛋白激酶C(PKC)活化劑和BRD4抑制劑)、標靶HIV殼體之化合物(“殼體抑制劑”；例如殼體聚合抑制劑或殼體破壞化合物、HIV核殼體 p7(NCp7)抑制劑、HIV p24殼體蛋白抑制劑)、藥物動力學增強劑、基於免疫之療法(例如，Pd-1調節劑、Pd-L1調節劑、似toll受體調節劑、IL-15激動劑)、HIV抗體、雙特異性抗體和“似抗體”治療蛋白質(例如，DARTs®、Duobodies®、Bites®、XmAbs®、TandAbs®、Fab衍生物)，包括標靶HIV gp120或gp41者、用於HIV之組合藥物、HIV p17基質蛋白抑制劑、IL-13拮抗劑、肽基-脯胺醯基順式-反式異構酶A調節劑、蛋白二硫化物異構酶抑制劑、補體C5a受體拮抗劑、DNA甲基轉移酶抑制劑、HIV vif基因調節劑、Vif二聚合拮抗劑、HIV-1病毒感染因子抑制劑、TAT蛋白抑制劑、HIV-1 Nef調節劑、Hck酪胺酸激酶調節劑、混合譜系激酶-3(MLK-3)抑制劑、HIV-1剪接抑制劑、Rev蛋白抑制劑、整合素拮抗劑、核蛋白抑制劑、剪接因子調節劑、含COMM功能域之蛋白質1調節劑、HIV核糖核酸酶H抑制劑、反週期素調節劑、CDK-9抑制劑、樹突細胞ICAM-3攫取非整合素1抑制劑、HIV GAG蛋白抑制劑、HIV POL蛋白抑制劑、補體因子H調節劑、泛素連接酶(Ubiquitin ligase)抑制劑、去氧胞核苷激酶抑制劑、週期素依賴性(Cyclin dependent)激酶抑制劑、前蛋白轉化酶PC9刺激物、ATP依賴性RNA解旋酶DDX3X抑制劑、反轉錄酶促發複合抑制劑、HIV基因療法、PI3K抑制劑、在下列中所揭示之化合物：諸如WO 2013/006738 (Gilead Sciences)、US 2013/0165489(賓夕法尼亞大學)、WO 2013/091096A1(Boehringer Ingelheim)、WO 2009/062285

(Boehringer Ingelheim) 、 US20140221380(Japan Tobacco) 、 US20140221378(Japan Tobacco) 、 WO 2010/130034 (Boehringer Ingelheim) 、 WO 2013/159064(Gilead Sciences) 、 WO 2012/145728 (Gilead Sciences) 、 WO2012/003497(Gilead Sciences) 、 WO2014/100323(Gilead Sciences) 、 WO2012/145728(Gilead Sciences) 、 WO2013/159064(Gilead Sciences)and WO 2012/003498 (Gilead Sciences)和WO 2013/006792(Pharma Resources) ， 及用於治療 HIV之其他藥物， 以及彼之組合。

【0080】 在某些實施態樣中， 額外的治療劑係選自由下列所組成之群組： HIV蛋白酶抑制劑、 HIV非核苷或非核苷酸反轉錄酶抑制劑、 HIV核苷或核苷酸反轉錄酶抑制劑、 HIV整合酶抑制劑、 HIV非催化位置(或異位)整合酶抑制劑、 藥物動力學增強劑、 以及彼之組合。

【0081】 在某些實施態樣中， 將式(II)化合物調配成錠劑， 其可隨意地含有一或多種有用於治療HIV之其他的化合物。 在某些實施態樣中， 錠劑可含有另一用於治療HIV之活性成分， 諸如 HIV蛋白酶抑制劑、 HIV非核苷或非核苷酸反轉錄酶抑制劑、 HIV核苷或核苷酸反轉錄酶抑制劑、 HIV整合酶抑制劑、 HIV非催化位置(或異位)整合酶抑制劑、 藥物動力學增強劑、 以及彼之組合。 在某些實施態樣中， 錠劑可含有一或多種用於治療HIV之活性成分， 諸如HIV核苷或核苷酸反轉錄酶抑制劑。 在某些實施態樣中， 此等錠劑適合於每天給藥一次。

【0082】 在另外的實施態樣中， 額外的治療劑係選自由下列中之一或多者：

(1)HIV蛋白酶抑制劑， 其係選自由下列所組成之群組： 安普那韋

(amprenavir)、阿扎那韋(atazanavir)、福沙那韋(fosamprenavir)、茛地那韋(indinavir)、洛匹那韋(lopinavir)、利托那韋(ritonavir)、奈非那韋(nelfinavir)、沙奎那韋(saquinavir)、替拉那韋(tipranavir)、貝卡那韋(brecanavir)、地瑞那韋(darunavir)、TMC-126、TMC-114、莫折那韋(mozenavir)(DMP-450)、JE-2147(AG1776)、L-756423、RO0334649、KNI-272、DPC-681、DPC-684、GW640385X、DG17、PPL-100、DG35和AG 1859；

(2)HIV非核苷或非核苷酸反轉錄酶抑制劑，其係選自由下列所組成之群組：卡普韋林(capravirine)、依米韋林(emivirine)、地拉韋啉(delaviridine)、依法韋侖(efavirenz)、奈韋拉平(nevirapine)、(+)-胡桐素A(calanolide A)、依曲韋林(etravirine)、GW5634、DPC-083、DPC-961、DPC-963、MIV-150、TMC-120、利匹韋林(rilpivirene)、BILR 355 BS、VRX 840773、樂斯韋林(lersivirine)(UK-453061)、RDEA806、KM023和MK-1439；

(3)HIV核苷或核苷酸反轉錄酶抑制劑，其係選自由下列所組成之群組：齊多夫定(zidovudine)、恩曲他濱(emtricitabine)、去羥肌昔(didanosine)、司他夫定(stavudine)、扎西他濱(zalcitabine)、拉米夫定(lamivudine)、阿巴卡韋(abacavir)、阿巴卡韋硫酸鹽、胺多索韋(amdoxovir)、艾夫他濱(elvucitabine)、阿洛夫定(alovudine)、MIV-210、±-FTC、D-d4FC、恩曲他濱、氮磷(phosphazide)、福齊夫定替酯(fozivudine tidoxil)、阿立他濱(apricitibine)(AVX754)、KP-1461、GS-9131(Gilead Sciences)、磷夫定酯(fosalvudine tidoxil，從前為HDP 99.0003)、替諾福韋(tenofovir)、替諾福韋迪索普西爾(tenofovir

disoproxil)富馬酸鹽、替諾福韋艾拉酚胺(tenofovir alafenamide)、替諾福韋艾拉酚胺半富馬酸鹽、替諾福韋艾拉酚胺富馬酸鹽(Gilead Sciences)、GS-7340(Gilead Sciences)、GS-9148 (Gilead Sciences)、阿德福韋(adefovir)、阿德福韋迪索普西爾(adefovir dipivoxil)、CMX-001(Chimerix)和CMX-157(Chimerix)；

(4)HIV整合酶抑制劑，其係選自由下列所組成之群組：薑黃素、薑黃素衍生物、菊苣酸、菊苣酸衍生物、3,5-二咖啡醯奎寧酸、3,5-二咖啡醯奎寧酸衍生物、金精三羧酸、金精三羧酸衍生物、咖啡酸苯乙酯、咖啡酸苯乙酯衍生物、替伏汀(tyrophostin)、替伏汀衍生物、槲皮素、槲皮素衍生物、S-1360、AR-177、L-870812和L-870810、雷特格韋(raltegravir)、BMS-538158、GSK364735C、BMS-707035、MK-2048、BA 011、埃替格韋(elvitegravir)、杜替格韋(杜替格韋(dolutegravir)、杜替格韋鈉和GSK-744；

(6)HIV非催化位置或異位整合酶抑制劑(NCINI)，其包括但不限於BI-224436、CX0516、CX05045、CX14442、在下列中所揭示之化合物：WO 2009/062285(Boehringer Ingelheim)、WO 2010/130034(Boehringer Ingelheim)、WO 2013/159064(Gilead Sciences)、WO 2012/145728(Gilead Sciences)、WO 2012/003497(Gilead Sciences)、WO 2012/003498 (Gilead Sciences)，將各者以其全文併入本文以供參考；

(7)gp41抑制劑，其係選自由下列所組成之群組：恩夫韋地(enfuvirtide)、西夫韋地(sifuvirtide)、艾博韋泰(albuvirtide)、FB006M和TRI-1144；

(8)CXCR4抑制劑AMD-070；

(9)進入抑制劑SP01A；

(10)gp120抑制劑BMS-488043；

(11)G6PD和NADH-氧化酶抑制劑免疫素；

(12)CCR5抑制劑，其係選自由下列所組成之群組：阿拉韋羅 (aplaviroc)、維克維若 (vicriviroc)、馬拉維若 (maraviroc)、色尼維若 (cenicriviroc)、PRO-140、INCB15050、PF-232798 (Pfizer) 和 CCR5mAb004；

(13)CD4附著抑制劑，其係選自由下列所組成之群組：伊巴珠單抗 (ibalizumab)(TMB-355)和BMS-068(BMS-663068)；

(14)藥物動力學增強劑，選自由下列所組成之群組：考比西他 (cobicistat)和SPI-452；及

(15)用於治療HIV之其他藥物，其係選自由下列所組成之群組：BAS-100、SPI-452、REP 9、SP-01A、TNX-355、DES6、ODN-93、ODN-112、VGV-1、PA-457(貝韋立馬 (bevrimat))、HRG214、VGX-410、KD-247、AMZ 0026、CYT 99007A-221 HIV、DEBIO-025、BAY 50-4798、MDX010(易普利姆瑪 (ipilimumab))、PBS 119、ALG 889和 PA-1050040(PA-040)；

以及彼之組合。

【0083】 在某些實施態樣中，額外的治療劑係選自下列中之一或更多者：

(1)組合藥物，其係選自由下列所組成之群組：ATRIPLA® (依法韋侖 + 替諾福韋迪索普西爾富馬酸鹽 + 恩曲他濱)、COMPLERA® 或

EVIPLERA®(利皮韋林(rilpivirine)+替諾福韋迪索普西爾富馬酸鹽+恩曲他濱)、STRIBILD®(埃替格韋+考比西他+替諾福韋迪索普西爾富馬酸鹽+恩曲他濱)、杜替格韋+阿巴卡韋硫酸鹽+拉米夫定)、TRIUMEQ® (杜替格韋+阿巴卡韋+拉米夫定)、拉米夫定+奈韋拉平+齊多夫定、杜替格韋+利皮韋林、杜替格韋+利皮韋林鹽酸鹽、阿扎那韋硫酸鹽+考比西他、阿扎那韋+考比西他、地瑞那韋+考比西他、依法韋侖+拉米夫定+替諾福韋迪索普西爾富馬酸鹽、替諾福韋艾拉酚胺半富馬酸鹽+恩曲他濱+考比西他+埃替格韋、替諾福韋艾拉酚胺半富馬酸鹽+恩曲他濱、替諾福韋艾拉酚胺+恩曲他濱、替諾福韋艾拉酚胺半富馬酸鹽+恩曲他濱+利皮韋林、替諾福韋艾拉酚胺+恩曲他濱+利皮韋林、Vacc-4x+羅米地辛(romidepsin)、地瑞那韋+替諾福韋艾拉酚胺半富馬酸鹽+恩曲他濱+考比西他、APH-0812、雷特格韋+拉米夫定、KALETRA® (ALUVIA®, 洛匹那韋+利托那韋)、阿扎那韋硫酸鹽+利托那韋、COMBIVIR®(齊多夫定+拉米夫定, AZT+3TC)、EPZICOM®(Kivexa®, 阿巴卡韋硫酸鹽+拉米夫定, ABC+3TC)、TRIZIVIR®(阿巴卡韋硫酸鹽+齊多夫定+拉米夫定, ABC+AZT+3TC)、TRUVADA®(替諾福韋迪索普西爾富馬酸鹽+恩曲他濱, TDF+FTC)、多拉韋林(doravirine) +拉米夫定+替諾福韋迪索普西爾富馬酸鹽、多拉韋林+拉米夫定+替諾福韋迪索普西爾、替諾福韋+拉米夫定、及拉米夫定+替諾福韋迪索普西爾富馬酸鹽；

(2)HIV蛋白酶抑制劑，其係選自由下列所組成之群組：安普那韋、阿扎那韋、福沙那韋、福沙那韋鈣、茚地那韋、茚地那韋硫酸鹽、洛匹那韋、利托那韋、奈非那韋甲磺酸鹽、沙奎那韋、沙奎那韋甲磺酸鹽、替拉那韋、貝卡那韋、地瑞那韋、DG-17、TMB-657(PPL-100)和TMC-

310911；

(3)HIV非核苷或非核苷酸反轉錄酶抑制劑，其係選自由下列所組成之群組：地拉韋啉、地拉韋啉甲磺酸鹽、奈韋拉平、依曲韋林、達皮韋林(dapivirine)、多拉韋林、利皮韋林、依法韋侖、KM-023、VM-1500、蘑菇多糖(lentinan)和AIC-292；

(4)HIV核苷或核苷酸反轉錄酶抑制劑，其係選自由下列所組成之群組：VIDEX®和VIDEX® EC(去羥肌苷，ddl)、齊多夫定、恩曲他濱、去羥肌苷、司他夫定、扎西他濱、拉米夫定、審沙夫定(censavudine)、阿巴卡韋、阿巴卡韋硫酸鹽、胺多索韋、艾夫他濱、阿洛夫定、氮磷、福齊夫定替酯、阿立他濱(apricitabine)、胺多索韋、KP-1461、磷夫定酯、替諾福韋、替諾福韋迪索普西爾、替諾福韋迪索普西爾富馬酸鹽、替諾福韋迪索普西爾半富馬酸鹽、替諾福韋艾拉酚胺、替諾福韋艾拉酚胺半富馬酸鹽、替諾福韋艾拉酚胺富馬酸鹽、阿德福韋、阿德福韋迪索普西爾和非替那韋(festinavir)；

(5)HIV整合酶抑制劑選自由下列所組成之群組：薑黃素、薑黃素衍生物、菊苣酸、菊苣酸衍生物、3,5-二咖啡醯奎寧酸、3,5-二咖啡醯奎寧酸衍生物、金精三羧酸、金精三羧酸衍生物、咖啡酸苯乙酯、咖啡酸苯乙酯衍生物、替伏汀、替伏汀衍生物、槲皮素、槲皮素衍生物、雷特格韋、埃替格韋、杜替格韋和卡玻替格韋(cabotegravir)；

(6)HIV非催化位置或異位整合酶抑制劑(NCINI)，其係選自由下列所組成之群組：CX-05168、CX-05045和CX-14442；

(7)HIV gp41抑制劑，其係選自由下列所組成之群組：恩夫韋地、西夫韋地和艾博韋泰；

(8)HIV進入抑制劑，其係選自由色尼維若所組成之群組：

(9)HIV gp120抑制劑，其係選自由下列所組成之群組：Radha-108(Receptol)和BMS-663068；

(10)CCR5抑制劑，其係選自由下列所組成之群組：阿拉韋羅(aplaviroc)、維克維若(vicriviroc)、馬拉維若(maraviroc)、色尼維若(cenicriviroc)、PRO-140、阿達塔韋(Adaptavir) (RAP-101)、尼法維若(nifeviroc)(TD-0232)、TD-0680和vMIP(海米撲(Haimipu))；

(11)CD4附著抑制劑，其係選自由伊巴珠單抗所組成之群組；

(12)CXCR4抑制劑，其係選自由下列所組成之群組：普樂沙福(plerixafor)、ALT-1188、vMIP和海米撲；

(13)藥物動力學增強劑，其係選自由下列所組成之群組：考比西他和利托那韋；

(14)基於免疫之療法，其係選自由下列所組成之群組：德瑪韋(dermaVir)、介白素-7、普拉尼爾(plaquenil)(羥氯奎寧(hydroxychloroquine))、普洛金(proleukin)(阿地白介素(aldesleukin)，IL-2)、干擾素 α 、干擾素 α -2b、干擾素 α -n3、聚乙烯二醇化(pegylated)干擾素 α 、干擾素 γ 、羥基尿素、黴酚酸嗎啉乙酯(mycophenolate mofetil)(MPA)及其酯衍生物黴酚酸嗎啉乙酯(MMF)、WF-10、利巴韋林(ribavirin)、IL-2、IL-12、聚乙烯亞胺聚合物(PEI)、Gepon、VGV-1、MOR-22、BMS-936559、似toll受體調節劑(tlr1、tlr2、tlr3、tlr4、tlr5、tlr6、tlr7、tlr8、tlr9、tlr10、tlr11、tlr12和tlr13)、瑞塔托利莫(rintatolimod)和IR-103；

(15)HIV疫苗，其係選自由下列所組成之群組：肽疫苗、重組體亞單

元蛋白疫苗、活載體疫苗、DNA疫苗、似病毒之粒子疫苗(假病毒粒子疫苗)、CD4-衍生之肽疫苗、疫苗組合、rgp120(AIDSVAX)、ALVAC HIV(vCP1521)/AIDSVAX B/E(gp120)(RV144)、單體gp120 HIV-1亞型C疫苗(Novartis)、Remune、ITV-1、Contre Vir、Ad5-ENVA-48、DCVax-001 (CDX-2401)、PEP-6409、Vacc-4x、Vacc-C5、VAC-3S、多分化體(multiclade)DNA重組體腺病毒-5(rAd5)、Pennvax-G、VRC-HIV MAB060-00-AB、AVX-101、Tat Oyi疫苗、AVX-201、HIV-LAMP-vax、Ad35、Ad35-GRIN、NAcGM3/VSSP ISA-51、佐以poly-ICLC之疫苗、TatImmune、GTU-multiHIV (FIT-06)、AGS-004、gp140[delta]V2.TV1+MF-59、rVSVIN HIV-1 gag疫苗、SeV-Gag疫苗、AT-20、DNK-4、Ad35-GRIN/ENV、TBC-M4、HIVAX、HIVAX-2、NYVAC-HIV-PT1、NYVAC-HIV-PT4、DNA-HIV-PT123、rAAV1-PG9DP、GOVX-B11、GOVX-B21、ThV-01、TUTI-16、VGX-3300、TVI-HIV-1、Ad-4(Ad4-env Clade C+Ad4-mGag)、EN41-UGR7C、EN41-FPA2、PreVaxTat、TL-01、SAV-001、AE-H、MYM-V101、CombiHIVvac、ADVAX、MYM-V201、MVA-CMDR、ETV-01、CDX-1401、rcAd26.MOS1.HIV-Env 和 DNA-Ad5 gag/pol/nef/nev (HVTN505)；

(16)HIV抗體、雙特異性抗體及“似抗體”治療性蛋白質(諸如DARTs®、Duobodies®、Bites®、XmAbs®、TandAbs®、實驗衍生物)，其包括BMS-936559、TMB-360及選自由下列所組成之群組的標靶HIV gp120或gp41：巴維普單抗(bavituximab)、UB-421、C2F5、C2G12、C4E10、C2F5+C2G12+C4E10、3-BNC-117、PGT145、

PGT121、MDX010(易普利姆瑪)、VRC01、A32、7B2、10E8、VRC-07-523和VRC07；

(17)潛伏逆轉劑，其係選自由下列所組成之群組：組蛋白去乙醯酶抑制劑，諸如羅米地辛、伏立諾他(vorinostat)、帕比司他(panobinostat)；蛋白酶體抑制劑，諸如Velcade；蛋白激酶C(PKC)活化劑，諸如吲哚內醯胺(Indolactam)、普斯強汀(Prostratin)、Ingenol B和DAG-內酯、離子黴素(Ionomycin)、GSK-343、PMA、SAHA、BRD4抑制劑、IL-15、JQ1、迪舒蘭(disulfiram)和兩性黴素B；

(18)HIV核殼體p7(NCp7)抑制劑，其係選自由偶氮二甲醯胺所組成之群組；

(19)HIV成熟抑制劑，其係選自由下列所組成之群組：BMS-955176和GSK-2838232；

(20)PI3K抑制劑，其係選自由下列所組成之群組：阿德利斯(idelalisib)、AZD-8186、布帕利斯(buparlisib)、CLR-457、皮提利斯(pictilisib)、來那替尼(neratinib)、里格色替(rigosertib)、里格色替鈉、EN-3342、TGR-1202、阿皮利斯(alpelisib)、杜維利斯(duvelisib)、UCB-5857、泰司利斯(taselisib)、XL-765、吉達托利斯(gedatolisib)、VS-5584、可潘利斯(copanlisib)、CAI乳清酸鹽、培瑞法辛(perifosine)、RG-7666、GSK-2636771、DS-7423、帕紐利斯(panulisib)、GSK-2269557、GSK-2126458、CUDC-907、PQR-309、INCB-040093、匹拉利斯(pilaralisib)、BAY-1082439、普奎利斯(puquitinib)甲磺酸鹽、SAR-245409、AMG-319、RP-6530、ZSTK-474、MLN-1117、SF-

1126、RV-1729、所諾利斯(sonolisib)、LY-3023414、SAR-260301和CLR-1401；

(21) 在下列中所揭示之化合物：WO 2004/096286 (Gilead Sciences)、WO 2006/110157(Gilead Sciences)、WO 2006/015261 (Gilead Sciences)、WO 2013/006738(Gilead Sciences)、US 2013/0165489(賓夕法尼亞大學)、US20140221380(Japan Tobacco)、US20140221378(Japan Tobacco)、WO 2013/006792 (Pharma Resources)、WO 2009/062285(Boehringer Ingelheim)、WO 2010/130034(Boehringer Ingelheim)、WO 2013/091096A1 (Boehringer Ingelheim)、WO 2013/159064(Gilead Sciences)、WO 2012/145728(Gilead Sciences)、WO2012/003497(Gilead Sciences)、WO2014/100323(Gilead Sciences)、WO2012/145728 (Gilead Sciences)、WO2013/159064(Gilead Sciences) 和 WO 2012/003498(Gilead Sciences)；及

(22) 用於治療HIV之其他藥物，其係選自由下列所組成之群組：BanLec、MK-8507、AG-1105、TR-452、MK-8591、REP 9、CYT-107、阿利波韋(alisporivir)、NOV-205、IND-02、米坦凱法林(metenkefalin)、PGN-007、阿希曼(Acemannan)、佳敏謬(Gamimune)、普拉汀(Prolastin)、1,5-二咖啡醯奎寧酸、BIT-225、RPI-MN、VSSP、Hlviral、IMO-3100、SB-728-T、RPI-MN、VIR-576、HGTV-43、MK-1376、rHIV7-sh1-TAR-CCR5RZ、MazF基因療法、BlockAide、ABX-464、SCY-635、納曲酮(naltrexone)、AAV-eCD4-Ig基因療法和PA-1050040(PA-040)；

以及彼之組合。

【0084】 在某些實施態樣中，將本文所揭示之化合物與二、三、四或更多種額外的治療劑組合。在某些實施態樣中，將本文所揭示之化合物與兩種額外的治療劑組合。在其他的實施態樣中，本文所揭示之化合物與三種額外的治療劑組合。在另外的實施態樣中，將本文所揭示之化合物與四種額外的治療劑組合。二、三、四或更多種額外的治療劑可為選自相同類別的治療劑之不同的治療劑，或該等可選自不同類別的治療劑。在特定的實施態樣中，將本文所揭示之化合物與HIV核苷或核苷酸反轉錄酶抑制劑及HIV非核苷反轉錄酶抑制劑組合。在另一特定的實施態樣中，將本文所揭示之化合物與HIV核苷或核苷酸反轉錄酶抑制劑及HIV蛋白酶抑制化合物組合。在另外的實施態樣中，將本文所揭示之化合物與HIV核苷或核苷酸反轉錄酶抑制劑、HIV非核苷反轉錄酶抑制劑及HIV蛋白酶抑制化合物組合。在另外的實施態樣中，將本文所揭示之化合物與HIV核苷或核苷酸反轉錄酶抑制劑、HIV非核苷反轉錄酶抑制劑及藥物動力學增強劑組合。在另一實施態樣中，將本文所揭示之化合物與兩種HIV核苷或核苷酸反轉錄酶抑制劑組合。

【0085】 在某些實施態樣中，將本文所揭示之化合物與一、二、三、四或更多種額外的治療劑組合。在某些實施態樣中，將本文所揭示之化合物與一種額外的治療劑組合。在某些實施態樣中，將本文所揭示之化合物與兩種額外的治療劑組合。在其他的實施態樣中，將本文所揭示之化合物與三種額外的治療劑組合。在另外的實施態樣中，將本文所揭示之化合物與四種額外的治療劑組合。一、二、三、四或更多種額外的治療劑可為選自相同類別的治療劑之不同的治療劑，及/或該等可選自不同類別的

治療劑。在特定的實施態樣中，將本文所揭示之化合物與HIV核苷或核苷酸反轉錄酶抑制劑及HIV非核苷反轉錄酶抑制劑組合。在另一特定的實施態樣中，將本文所揭示之化合物與HIV核苷或核苷酸反轉錄酶抑制劑及HIV蛋白酶抑制化合物組合。在另外的實施態樣中，將本文所揭示之化合物與HIV核苷或核苷酸反轉錄酶抑制劑、HIV非核苷反轉錄酶抑制劑及HIV蛋白酶抑制化合物組合。在另外的實施態樣中，將本文所揭示之化合物與HIV核苷或核苷酸反轉錄酶抑制劑、HIV非核苷反轉錄酶抑制劑及藥物動力學增強劑組合。在某些實施態樣中，將本文所揭示之化合物與至少一種HIV核苷反轉錄酶抑制劑、整合酶抑制劑及藥物動力學增強劑組合。在另一實施態樣中，本文所揭示之化合物與兩種HIV核苷或核苷酸反轉錄酶抑制劑組合。

【0086】 在某些實施態樣中，將本文所揭示之化合物與至少一種HIV核苷反轉錄酶抑制劑、整合酶抑制劑及藥物動力學增強劑組合。

【0087】 在特別的實施態樣中，將本文所揭示之化合物與阿巴卡韋、阿巴卡韋硫酸鹽、替諾福韋、替諾福韋迪索普西爾富馬酸鹽、替諾福韋艾拉酚胺或替諾福韋艾拉酚胺半富馬酸鹽組合。

【0088】 在特別的實施態樣中，將本文所揭示之化合物與替諾福韋、替諾福韋迪索普西爾富馬酸鹽、替諾福韋艾拉酚胺或替諾福韋艾拉酚胺半富馬酸鹽組合。

【0089】 在特別的實施態樣中，將本文所揭示之化合物與額外的治療劑組合，該治療劑係選自由下列所組成之群組的第一種額外的治療劑：阿巴卡韋、阿巴卡韋硫酸鹽、替諾福韋、替諾福韋迪索普西爾富馬酸鹽、替諾福韋艾拉酚胺和替諾福韋艾拉酚胺半富馬酸鹽，及選自由下列所組成

之群組的第二種額外的治療劑：恩曲替濱(emtricitibine)和拉米夫定。

【0090】 在特別的實施態樣中，將本文所揭示之化合物與額外的治療劑組合，該治療劑係選自由下列所組成之群組的第一種額外的治療劑：替諾福韋、替諾福韋迪索普西爾富馬酸鹽、替諾福韋艾拉酚胺和替諾福韋艾拉酚胺半富馬酸鹽，及第二種額外的治療劑，其中第二種額外的治療劑為恩曲替濱。

【0091】 在特別的實施態樣中，將本文所揭示之化合物與一、二、三、四或更多種選自由下列之額外的治療劑組合：Triumeq®(杜替格韋+阿巴卡韋+拉米夫定)、杜替格韋+阿巴卡韋硫酸鹽+拉米夫定、雷特格韋、雷特格韋+拉米夫定、Truvada®(替諾福韋迪索普西爾富馬酸鹽+恩曲他濱，TDF+FTC)、馬拉維若、恩夫韋地、Epzicom® (Livexa®，阿巴卡韋硫酸鹽+拉米夫定，ABC+3TC)、Trizivir® (阿巴卡韋硫酸鹽+齊多夫定+拉米夫定，ABC+AZT+3TC)、阿德福韋、阿德福韋迪索普西爾、Stribild®(埃替格韋+考比西他+替諾福韋迪索普西爾富馬酸鹽+恩曲他濱)、利皮韋林、利皮韋林鹽酸鹽、Complera®(Eviplera®，利皮韋林+替諾福韋迪索普西爾富馬酸鹽+恩曲他濱)、考比西他、阿扎那韋硫酸鹽+考比西他、阿扎那韋+考比西他、地瑞那韋+考比西他、Atripla®(依法韋侖+替諾福韋迪索普西爾富馬酸鹽+恩曲他濱)、阿扎那韋、阿扎那韋硫酸鹽、杜替格韋、埃替格韋、Aluvia®(Kaletra®，洛匹那韋+利托那韋)、利托那韋、恩曲他濱、阿扎那韋硫酸鹽+利托那韋、地瑞那韋、拉米夫定、普拉汀、福沙那韋、福沙那韋鈣、依法韋侖、Combivir®(齊多夫定+拉米夫定，AZT+3TC)、依曲韋林、奈非那韋、奈非那韋甲磺酸鹽、干擾素、去羥肌苷、司他夫定、茚地那韋、茚地那韋硫酸鹽、替諾福韋+拉米夫定、

齊多夫定、奈韋拉平、沙奎那韋、沙奎那韋甲磺酸鹽、阿地白介素、扎西他濱(zalcitabine)、替拉那韋、安普那韋、狄拉維定(delavirdine)、狄拉維定甲磺酸鹽、Radha-108(Receptol)、Hlviral、拉米夫定+替諾福韋迪索普西爾富馬酸鹽、依法韋侖+拉米夫定+替諾福韋迪索普西爾富馬酸鹽、氮磷、拉米夫定+奈韋拉平+齊多夫定、阿巴卡韋、阿巴卡韋硫酸鹽、替諾福韋、替諾福韋迪索普西爾、替諾福韋迪索普西爾富馬酸鹽、地瑞那韋+考比西他、阿扎那韋硫酸鹽+考比西他、阿扎那韋+考比西他、替諾福韋艾拉酚胺、及替諾福韋艾拉酚胺半富馬酸鹽。

【0092】 在特別的實施態樣中，將本文所揭示之化合物與阿巴卡韋、阿巴卡韋硫酸鹽、替諾福韋、替諾福韋迪索普西爾、替諾福韋迪索普西爾富馬酸鹽、替諾福韋迪索普西爾半富馬酸鹽、替諾福韋艾拉酚胺或替諾福韋艾拉酚胺半富馬酸鹽組合。

【0093】 在特別的實施態樣中，將本文所揭示之化合物與替諾福韋、替諾福韋迪索普西爾、替諾福韋迪索普西爾富馬酸鹽、替諾福韋艾拉酚胺或替諾福韋艾拉酚胺半富馬酸鹽組合。

【0094】 在特別的實施態樣中，將本文所揭示之化合物與額外的治療劑組合，該治療劑係選自由下列所組成之群組的第一種額外的治療劑：阿巴卡韋硫酸鹽、替諾福韋、替諾福韋迪索普西爾、替諾福韋迪索普西爾富馬酸鹽、替諾福韋艾拉酚胺和替諾福韋艾拉酚胺半富馬酸鹽，及選自由下列所組成之群組的第二種額外的治療劑：恩曲他濱和拉米夫定。

【0095】 在特別的實施態樣中，將本文所揭示之化合物與額外的治療劑組合，該治療劑係選自由下列所組成之群組的第一種額外的治療劑：替諾福韋、替諾福韋迪索普西爾、替諾福韋迪索普西爾富馬酸鹽、替諾福

韋艾拉酚胺和替諾福韋艾拉酚胺半富馬酸鹽，及第二種額外的治療劑，其中第二種額外的治療劑為恩曲他濱。

【0096】 在某些實施態樣中，將本文所揭示之化合物與5-30毫克替諾福韋艾拉酚胺富馬酸鹽、替諾福韋艾拉酚胺半富馬酸鹽或替諾福韋艾拉酚胺及200毫克恩曲他濱組合。在某些實施態樣中，將本文所揭示之化合物與5-10、5-15、5-20、5-25、25-30、20-30、15-30或10-30毫克替諾福韋艾拉酚胺富馬酸鹽、替諾福韋艾拉酚胺半富馬酸鹽或替諾福韋艾拉酚胺及200毫克恩曲他濱組合。在某些實施態樣中，本文所揭示之化合物與10毫克替諾福韋艾拉酚胺富馬酸鹽、替諾福韋艾拉酚胺半富馬酸鹽或替諾福韋艾拉酚胺及200毫克恩曲他濱組合。在某些實施態樣中，將本文所揭示之化合物與25毫克替諾福韋艾拉酚胺富馬酸鹽、替諾福韋艾拉酚胺半富馬酸鹽或替諾福韋艾拉酚胺及200毫克恩曲他濱組合。可將如本文所揭示之化合物(例如，式(II)化合物)與本文所提供之劑以任何劑量(例如，從50毫克至500毫克化合物)的化合物組合，如同具體且個別地列出之劑量的各組合。在某些實施態樣中，將本文所揭示之化合物與200-400毫克替諾福韋迪索普西爾、替諾福韋迪索普西爾富馬酸鹽或替諾福韋迪索普西爾半富馬酸鹽及200毫克恩曲他濱組合。在某些實施態樣中，將本文所揭示之化合物與200-250、200-300、200-350、250-350、250-400、350-400、300-400或250-400毫克替諾福韋迪索普西爾、替諾福韋迪索普西爾富馬酸鹽或替諾福韋迪索普西爾半富馬酸鹽及200毫克恩曲他濱組合。在某些實施態樣中，將本文所揭示之化合物與300毫克替諾福韋迪索普西爾富馬酸鹽、替諾福韋迪索普西爾半富馬酸鹽或替諾福韋迪索普西爾及200毫克恩曲他濱組合。可將如本文所揭示之化合物(例如，式(II)化合物)與本文所

提供之劑以任何劑量(例如，從50毫克至500毫克化合物)的化合物組合，如同具體且個別地列出之劑量的各組合。

【0097】 在某些實施態樣中，將本文所揭示之化合物與200-400毫克替諾福韋迪索普西爾、替諾福韋迪索普西爾富馬酸鹽或替諾福韋迪索普西爾半富馬酸鹽及200毫克恩曲他濱組合。在某些實施態樣中，將本文所揭示之化合物與200-250、200-300、200-350、250-350、250-400、350-400、300-400或250-400毫克替諾福韋迪索普西爾、替諾福韋迪索普西爾富馬酸鹽或替諾福韋迪索普西爾半富馬酸鹽及200毫克恩曲他濱組合。在某些實施態樣中，將本文所揭示之化合物與300毫克替諾福韋迪索普西爾富馬酸鹽、替諾福韋迪索普西爾半富馬酸鹽或替諾福韋迪索普西爾及200毫克恩曲他濱組合。可將如本文所揭示之化合物(例如，式(II)化合物)與本文所提供之劑以任何劑量(例如，從50毫克至500毫克化合物)的化合物組合，如同具體且個別地列出之劑量的各組合。

【0098】 在某些實施態樣中，當本文所揭示之化合物與一或多種如上述之額外的治療劑組合時，組成物的組份係以同時或連續方案投予。當連續投予時，可將組合以二或多種投藥方式投予。

【0099】 在某些實施態樣中，可將本文所揭示之化合物與一或多種額外的治療劑組合成同時投予病患之單一劑型，例如組合成經口投予之固體劑型。

【0100】 在某些實施態樣中，可將本文所揭示之化合物與一或多種額外的治療劑組合。共同投予本文所揭示之化合物與一或多種額外的治療劑通常係指同時或連續投予本文所揭示之化合物及一或多種額外的治療劑，使得治療有效量的本文所揭示之化合物及一或多種額外的治療劑二者

皆存在於病患體內。

【0101】 共同投予包括在投予一或多種額外的治療劑的單位劑量之前或之後投予本文所揭示之化合物的單位劑量，例如在投予一或多種額外的治療劑數秒、數分鐘或數小時之內投予本文所揭示之化合物。例如，在一些實施態樣中，先投予本文所揭示之化合物的單位劑量，繼而在數秒或數分鐘之內投藥一或多種額外的治療劑的單位劑量。另一選擇地，在其他的實施態樣中，先投予一或多種額外的治療劑的單位劑量，繼而在數秒或數分鐘之內投予本文所揭示之化合物的單位劑量。在一些實施態樣中，先投予本文所揭示之化合物的單位劑量，繼而在數小時期間(例如，1-12小時)之後投予一或多種額外的治療劑的單位劑量。在其他的實施態樣中，先投予一或多種額外的治療劑的單位劑量，繼而在數小時期間(例如，1-12小時)之後投予本文所揭示之化合物的單位劑量。

XRPD數據

【0102】 在某些實施態樣中，結晶型係以X-射線粉末繞射圖案(XRPD)所測定之晶格間平面間距為特徵。XRPD之繞射圖通常係以波峰強度相對於波峰位置(亦即以度數計之繞射角 2θ (two-theta))繪製之圖形呈示。強度時常以具有下列縮寫的括號給出：非常強= vst ；強= st ；中等= m ；弱= w ；及非常弱= vw 。給出之XRPD的特徵波峰可根據波峰位置及彼等相對強度選出，合宜地區分此結晶結構與其他結構。

【0103】 那些熟習本技術領域者應承認以相同的化合物所給出之結晶型的XRPD波峰位置及/或強度之測量將在誤差範圍內變化。 2θ 度數容許適當的誤差範圍。誤差範圍通常以“ \pm ”表示。例如，約“ 8.7 ± 0.3 ”之 2θ 度代表從約 $8.7+0.3$ (亦即約9.0)至約 $8.7-0.3$ (亦即約8.4)之範圍。取決於

樣品製備技術、適用於儀器的校準技術、人為操作變數等等，那些熟習本技術領域者應承認適當的XRPD誤差範圍可為 ± 0.5 、 ± 0.4 、 ± 0.3 、 ± 0.2 、 ± 0.1 、 ± 0.05 或更小。在本發明的某些實施態樣中，XRPD誤差範圍為 ± 0.2 。

【0104】 用於XRPD分析之方法及設備的額外細節說明於實施例章節中。

【0105】 本發明的結晶型(2R,5S,13aR)-7,9-二側氧基-10-((2,4,6-三氟苄基)胺甲醯基)-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氫-2,5-甲橋吡啶並[1',2':4,5]吡啶並[2,1-b][1,3]氧氮呋-8-醇化鈉(式II)的XRPD波峰可見於以下表1中。

【0106】 表1：結晶型式II之型式I的XRPD波峰

式II 型式I	
波峰 位置 [2θ]	相對 強度 [%]
5.5	100.0
16.1	87.3
17.9	22.4
19.5	38.0
22.1	61.8
22.5	42.2
23.3	60.4
26.6	27.3
28.5	42.9

多晶型物之製備

【0107】 一種合成(2R,5S,13aR)-8-羥基-7,9-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氫-2,5-甲橋吡啶並[1',2':4,5]吡啶並[2,1-b][1,3]氧氮呋-10-甲醯胺(例如，式(I)化合物)之方法已於先前說明於PCT申請案第WO2014/100323號中。將此參考文獻特此以其全文併入本文以

供參考，且特別關於(2R,5S,13aR)-8-羥基-7,9-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氫-2,5-甲橋吡啶並[1',2':4,5]吡啶並[2,1-b][1,3]氧氮呋-10-甲醯胺之合成。本文說明一種合成(2R,5S,13aR)-7,9-二側氧基-10-((2,4,6-三氟苄基)胺甲醯基)-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氫-2,5-甲橋吡啶並[1',2':4,5]吡啶並[2,1-b][1,3]氧氮呋-8-醇化鈉(例如，式(II)化合物)之方法。

【0108】 例如，在一個態樣中，其係提供製造包含(2R,5S,13aR)-7,9-二側氧基-10-((2,4,6-三氟苄基)胺甲醯基)-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氫-2,5-甲橋吡啶並[1',2':4,5]吡啶並[2,1-b][1,3]氧氮呋-8-醇化鈉的一或多種多晶型物之組成物的方法，其中該方法包含將式(II)化合物與適合的溶劑或適合的溶劑之混合物組合，以製造包含式(II)化合物的一或多種多晶型物之組成物。在另一態樣中，其係提供製造(2R,5S,13aR)-7,9-二側氧基-10-((2,4,6-三氟苄基)胺甲醯基)-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氫-2,5-甲橋吡啶並[1',2':4,5]吡啶並[2,1-b][1,3]氧氮呋-8-醇化鈉的一或多種多晶型物之組成物的另一方法，其中該方法包含將(2R,5S,13aR)-7,9-二側氧基-10-((2,4,6-三氟苄基)胺甲醯基)-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氫-2,5-甲橋吡啶並[1',2':4,5]吡啶並[2,1-b][1,3]氧氮呋-8-醇化鈉與適合的溶劑或適合的溶劑之混合物組合。

【0109】 特定溶劑或溶劑組合的選擇影響偏向形成一種多晶型(2R,5S,13aR)-7,9-二側氧基-10-((2,4,6-三氟苄基)胺甲醯基)-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氫-2,5-甲橋吡啶並[1',2':4,5]吡啶並[2,1-b][1,3]氧氮呋-8-醇化鈉更甚於其他者。適合於形成多晶型物的溶劑可包括例如甲醇、乙醇、水、乙酸異丙酯、乙腈、四氫呋喃、甲基異丁酮及彼之任何混

合物。

【0110】 在另一態樣中，其亦提供根據本文所述方法中之任一者所製得的(2R,5S,13aR)-7,9-二側氧基-10-((2,4,6-三氟苄基)胺甲醯基)-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氫-2,5-甲橋吡啶並[1',2':4,5]吡啶並[2,1-b][1,3]氧氮呋-8-醇化鈉中之一或多種多晶型物。

【0111】 應理解用於製備本文所述之多晶型物(包括任何多晶型式I)之方法可得到與用於製備以實驗室規模所製得的(2R,5S,13aR)-7,9-二側氧基-10-((2,4,6-三氟苄基)胺甲醯基)-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氫-2,5-甲橋吡啶並[1',2':4,5]吡啶並[2,1-b][1,3]氧氮呋-8-醇化鈉之方法相比而不同的量及品質。

式II，型式I

【0112】 在一個實施態樣中，其係提供製造包含多晶型式I之(2R,5S,13aR)-7,9-二側氧基-10-((2,4,6-三氟苄基)胺甲醯基)-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氫-2,5-甲橋吡啶並[1',2':4,5]吡啶並[2,1-b][1,3]氧氮呋-8-醇化鈉的組成物之方法，其中該方法包含將(2R,5S,13aR)-8-羥基-7,9-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氫-2,5-甲橋吡啶並[1',2':4,5]吡啶並[2,1-b][1,3]氧氮呋-10-甲醯胺與鈉鹼(例如，氫氧化鈉)在溶劑中組合，以製造包含多晶型式I之(2R,5S,13aR)-7,9-二側氧基-10-((2,4,6-三氟苄基)胺甲醯基)-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氫-2,5-甲橋吡啶並[1',2':4,5]吡啶並[2,1-b][1,3]氧氮呋-8-醇化鈉的組成物，其中溶劑係選自由下列所組成之群組：乙醇、二甲基甲醯胺及彼之任何混合物。在實施態樣中，溶劑為乙醇與二甲基甲醯胺之混合物。

【0113】 亦提供多晶型式I之(2R,5S,13aR)-7,9-二側氧基-10-

((2,4,6-三氟苄基)胺甲醯基)-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氫-2,5-甲橋吡啶並[1',2':4,5]吡啶並[2,1-b][1,3]氧氮呋-8-醇化鈉，其係藉由將(2R,5S,13aR)-8-羥基-7,9-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氫-2,5-甲橋吡啶並[1',2':4,5]吡啶並[2,1-b][1,3]氧氮呋-10-甲醯胺與鈉鹼(例如，氫氧化鈉)在溶劑中組合而製得，其中溶劑係選自由下列所組成之群組：乙醇。二甲基甲醯胺及彼之任何混合物。在實施態樣中，溶劑為乙醇與二甲基甲醯胺之混合物。

製造藥物產品之用途

式II

【0114】 亦提供本文所述之多晶型物製造藥物產品之用途。本文所述之多晶型中之一或多者(例如，多晶型式I)可用作為製造藥物產品之製造方法中的中間物。

【0115】 在某些實施態樣中，使用型式I之(2R,5S,13aR)-7,9-二側氧基-10-((2,4,6-三氟苄基)胺甲醯基)-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氫-2,5-甲橋吡啶並[1',2':4,5]吡啶並[2,1-b][1,3]氧氮呋-8-醇化鈉製造活性醫藥成分。

製品及套組

【0116】 可製備包含(2R,5S,13aR)-7,9-二側氧基-10-((2,4,6-三氟苄基)胺甲醯基)-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氫-2,5-甲橋吡啶並[1',2':4,5]吡啶並[2,1-b][1,3]氧氮呋-8-醇化鈉中之一或多者及調配在一或多種醫藥上可接受之載劑、賦形劑或其他成分中的組成物，將組成物放置於適當的容器中且標示出供治療之指示病況。因此，亦涵蓋製品，諸如包含(2R,5S,13aR)-7,9-二側氧基-10-((2,4,6-三氟苄基)胺甲醯基)-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氫-2,5-甲橋吡啶並[1',2':4,5]吡啶並[2,1-b][1,3]氧

氮呋-8-醇化鈉中之一或多者的劑型之容器及含有化合物之用法說明的標籤。

【0117】 在一些實施態樣中，製品為包含(2R,5S,13aR)-7,9-二側氧基-10-((2,4,6-三氟苄基)胺甲醯基)-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氫-2,5-甲橋吡啶並[1',2':4,5]吡啶並[2,1-b][1,3]氧氮呋-8-醇化鈉劑型及一或多種醫藥上可接受之載劑、賦形劑或其他成分之容器。在本文所述之製品的一個實施態樣中，劑型為錠劑。

【0118】 亦涵蓋套組。例如，套組可包含醫藥組成物劑型及含有組成物治療醫學病況之用法說明的包裝插頁。在套組中的用法說明可為用於治療HIV的說明。在某些實施態樣中，在套組中的用法說明可為用於治療HIV的說明。

【0119】 在某些實施態樣中，本文所述之多晶型及溶劑合物型式可能展現改進之性質。例如，在某些實施態樣中，本文所述之多晶型及溶劑合物型式可能展現改進之穩定性。此等改進之穩定性可對式I化合物的製造具有可能有利的影響，諸如供給長期儲存製程中間物的能力。改進之穩定性亦可能有利於式II化合物之組成物或醫藥組成物。在某些實施態樣中，本文所述之多晶型及溶劑合物型式亦可能造成式II化合物品質的改進。在某些實施態樣中，本文所述之多晶型及溶劑合物型式亦可展現改進之藥物動學性質及/或可能改進之生物利用率。

[實施方式]

方法

合成

(2R,5S,13aR)-7,9-二側氧基-10-((2,4,6-三氟苄基)胺甲醯基)-

2,3,4,5,7,9,13,13a-八氫-2,5-甲橋吡啶並[1',2':4,5]吡啶並[2,1-b][1,3]氧氮呋-8-醇化鈉(式II)

【0120】 將(2R,5S,13aR)-8-羥基-7,9-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氫-2,5-甲橋吡啶並[1',2':4,5]吡啶並[2,1-b][1,3]氧氮呋-10-甲醯胺(20克)及乙醇(80毫升)添加至反應容器中且溫熱至75°C。經約30分鐘添加水性氫氧化鈉(22毫升2 M溶液)，隨後將漿液經約1小時冷卻至約20°C。以過濾收集(2R,5S,13aR)-7,9-二側氧基-10-((2,4,6-三氟苄基)胺甲醯基)-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氫-2,5-甲橋吡啶並[1',2':4,5]吡啶並[2,1-b][1,3]氧氮呋-8-醇化鈉型式I，以EtOH(50毫升)清洗且在真空下乾燥。

【0121】 ^1H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.63(t, J=5.8 Hz, 1H), 7.88(s, 1H), 7.29-7.07(m, 2H), 5.20(dd, J=8.6, 3.6 Hz, 1H), 5.09(t, J=4.1 Hz, 1H), 4.52(m, 3H), 4.35(dd, J=12.8, 3.6 Hz, 1H), 3.87(dd, J=12.7, 8.7 Hz, 1H), 2.03-1.80(m, 3H), 1.76-1.64(m, 2H), 1.50-1.40(m, 1H)。

特徵化

【0122】 將(2R,5S,13aR)-7,9-二側氧基-10-((2,4,6-三氟苄基)胺甲醯基)-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氫-2,5-甲橋吡啶並[1',2':4,5]吡啶並[2,1-b][1,3]氧氮呋-8-醇化鈉型式I以各種使用下述程序之分析技術特徵化，包括X-射線粉末繞射圖案(XPPD)、差示掃描量熱法(DSC)、熱圖成像分析(TGA)及動態蒸氣吸附(DVS)。

【0123】 X-射線粉末繞射：XRPD分析係在使用銅輻射(Cu K α ， λ =1.5418埃)之繞射儀(PANalytical XPERT-PRO, PANalytical B.V., Almelo, Netherlands)上進行。將粉末狀樣品沉積在配備有零背景板的鋁

架中心以準備用於分析的樣品。操作員係以45 kV之電壓及40 mA之電流量操作。所使用之光柵為Soller 0.02 rad、防散射1.0°及發散。樣品旋轉速度為2秒。在5-15分鐘期間以0.0167° 2θ之步階進行從2至40° 2θ之掃描。以2.2c版X'Pert Highscore(PANalytical B.V., Almelo, Netherlands)及1.2d版X'Pert data viewer(PANalytical B.V., Almelo, Netherlands)進行數據分析。

【0124】 (2R,5S,13aR)-7,9-二側氧基-10-((2,4,6-三氟苄基)胺甲醯基)-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氫-2,5-甲橋吡啶並[1',2':4,5]吡嘓並[2,1-b][1,3]氧氮呷-8-醇化鈉型式I之XRPD圖案呈示於圖1中。以圖1中所呈示的經計算之(2R,5S,13aR)-7,9-二側氧基-10-((2,4,6-三氟苄基)胺甲醯基)-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氫-2,5-甲橋吡啶並[1',2':4,5]吡嘓並[2,1-b][1,3]氧氮呷-8-醇化鈉型式I的XRPD圖案係使用Mercury 3.1 Development(Build RC5)來計算。將(2R,5S,13aR)-7,9-二側氧基-10-((2,4,6-三氟苄基)胺甲醯基)-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氫-2,5-甲橋吡啶並[1',2':4,5]吡嘓並[2,1-b][1,3]氧氮呷-8-醇化鈉型式I的單晶數據輸入Mercury 3.1 Development(Build RC5)中，以計算(2R,5S,13aR)-7,9-二側氧基-10-((2,4,6-三氟苄基)胺甲醯基)-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氫-2,5-甲橋吡啶並[1',2':4,5]吡嘓並[2,1-b][1,3]氧氮呷-8-醇化鈉型式I的XRPD圖案。在使用40kV、15mA之動力設定，每分鐘2.0000度之掃描速度，Miniflex 300/600測角計和ASC-6附件，3.000至40.000度之掃描範圍，1.250度之入射狹縫，10.0毫米之限長狹縫及SC-70檢測器，1.250度之接收狹縫#1，連續掃描模式和0.3毫米之接收狹縫#2的Rigaku Miniflex II XRD上獲得大量資料，諸如在溫度之間的化學計量元數(stoichiometry arity)。將約

20毫克固體在架置於金屬架上的矽盤上弄平以準備樣品。採集溫度為 $\sim 21^{\circ}\text{C}$ 。

【0125】 將(2R,5S,13aR)-7,9-二側氧基-10-((2,4,6-三氟苄基)胺甲醯基)-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氫-2,5-甲橋吡啶並[1',2':4,5]吡啶並[2,1-b][1,3]氧氮呋-8-醇化鈉型式I的XRPD圖案另外呈示於圖8中。以圖8中所呈示的(2R,5S,13aR)-7,9-二側氧基-10-((2,4,6-三氟苄基)胺甲醯基)-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氫-2,5-甲橋吡啶並[1',2':4,5]吡啶並[2,1-b][1,3]氧氮呋-8-醇化鈉型式I的經計算之XRPD圖案係使用Mercury 3.1 Development(Build RC5)來計算。將(2R,5S,13aR)-7,9-二側氧基-10-((2,4,6-三氟苄基)胺甲醯基)-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氫-2,5-甲橋吡啶並[1',2':4,5]吡啶並[2,1-b][1,3]氧氮呋-8-醇化鈉型式I的單晶數據輸入Mercury 3.1 Development(Build RC5)中，以計算(2R,5S,13aR)-7,9-二側氧基-10-((2,4,6-三氟苄基)胺甲醯基)-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氫-2,5-甲橋吡啶並[1',2':4,5]吡啶並[2,1-b][1,3]氧氮呋-8-醇化鈉型式I的XRPD圖案。在使用40kV、15mA之動力設定，每分鐘2.0000度之掃描速度，Miniflex 300/600測角計及ASC-6附件，3.000至40.000度之掃描範圍，1.250度之入射狹縫，10.0毫米之限長狹縫和SC-70檢測器，1.250度之接收狹縫#1，連續掃描模式及0.3毫米之接收狹縫#2的Rigaku Miniflex II XRD上獲得大量資料，諸如在溫度之間的化學計量元數。將約20毫克固體在架置於金屬架上的矽盤上弄平以準備樣品。採集溫度為 $\sim 21^{\circ}\text{C}$ 。

【0126】 圖8比較(2R,5S,13aR)-7,9-二側氧基-10-((2,4,6-三氟苄基)胺甲醯基)-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氫-2,5-甲橋吡啶並[1',2':4,5]吡啶並[2,1-b][1,3]氧氮呋-8-醇化鈉型式I的經計算之XRPD圖案與(2R,5S,13aR)-7,9-

二側氧基-10-((2,4,6-三氟苄基)胺甲醯基)-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氫-2,5-甲橋吡啶並[1',2':4,5]吡啶並[2,1-b][1,3]氧氮呋-8-醇化鈉型式I的實驗之XRPD圖案。比較顯示經計算之XRPD及實驗之XRPD的度數一致。高一致性表示解出之晶體結構亦為以XRPD直接分析的材料之晶體結構。此測定可支持關於大量資料之組成物的正交數據，諸如化學計量。

【0127】 XRPD波峰可見於以上表1中。

【0128】 差示掃描量熱法：(2R,5S,13aR)-7,9-二側氧基-10-((2,4,6-三氟苄基)胺甲醯基)-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氫-2,5-甲橋吡啶並[1',2':4,5]吡啶並[2,1-b][1,3]氧氮呋-8-醇化鈉型式I的熱性質係使用差示掃描量熱法(DSC)儀器(TA Q1000, TA Instruments, New Castle, DE, USA)評估。每一實驗以約1至10毫克固體樣品放置於以針孔通風的標準鋁鍋中且在50 毫升/分鐘之氮吹洗下以10°C/分鐘之速度加熱。使用4.7A版 Universal Analysis 2000(TA Instruments, New Castle, DE, USA)進行數據分析。以放熱熔融波峰之S形積分(sigmoidal integration)進行熔合熱分析。

【0129】 將(2R,5S,13aR)-7,9-二側氧基-10-((2,4,6-三氟苄基)胺甲醯基)-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氫-2,5-甲橋吡啶並[1',2':4,5]吡啶並[2,1-b][1,3]氧氮呋-8-醇化鈉型式I的DSC呈示於圖2中。

【0130】 熱重分析：(2R,5S,13aR)-7,9-二側氧基-10-((2,4,6-三氟苄基)胺甲醯基)-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氫-2,5-甲橋吡啶並[1',2':4,5]吡啶並[2,1-b][1,3]氧氮呋-8-醇化鈉型式I的熱重分析(TGA)係在TGA儀器(TA Q500, TA Instruments, New Castle, DE, USA)上進行。每一實驗以約1至10毫克固體樣品放置在敞開的鋁鍋中且在60毫升/分鐘之氮吹洗下以10°C/分鐘之速度加熱。使用4.7A版 Universal Analysis 2000(TA

Instruments, New Castle, DE, USA)進行數據分析。

【0131】 (2R,5S,13aR)-7,9-二側氧基-10-((2,4,6-三氟苄基)胺甲醯基)-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氫-2,5-甲橋吡啶並[1',2':4,5]吡啶並[2,1-b][1,3]氧氮呋-8-醇化鈉型式I的TGA呈示於圖3中。

【0132】 動態蒸氣吸附：(2R,5S,13aR)-7,9-二側氧基-10-((2,4,6-三氟苄基)胺甲醯基)-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氫-2,5-甲橋吡啶並[1',2':4,5]吡啶並[2,1-b][1,3]氧氮呋-8-醇化鈉型式I的吸濕性係使用動態蒸氣吸附(DVS)儀器(TGA Q5000 TA Instruments, New Castle, DE)在約25°C下評估。水吸附及去吸附係以在室溫下0至90%之範圍內的相對濕度(RH)為函數進行研究。室內濕度係從初始值50% RH增加至60% RH，且固定，直到固體與大氣達到平衡為止。繼續平衡試驗，直到10小時之後通過或結束。在此時，RH再升高10%，且重複此過程，直到達到90% RH且平衡為止。在此期間監測水吸附性。以類似的方式降低用於去吸附之相對濕度，以測量完整的吸附/去吸附循環。隨意地重複此循環。所有的實驗係以dm/dt模式操作(隨時間的質量變化)，以測定平衡終點。使用約3毫克固體(2R,5S,13aR)-7,9-二側氧基-10-((2,4,6-三氟苄基)胺甲醯基)-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氫-2,5-甲橋吡啶並[1',2':4,5]吡啶並[2,1-b][1,3]氧氮呋-8-醇化鈉。使用4.7A版Universal Analysis 2000(TA Instruments, New Castle, DE, USA)進行數據分析。

【0133】 將(2R,5S,13aR)-7,9-二側氧基-10-((2,4,6-三氟苄基)胺甲醯基)-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氫-2,5-甲橋吡啶並[1',2':4,5]吡啶並[2,1-b][1,3]氧氮呋-8-醇化鈉型式I的DVS呈示於圖4中。

【0134】 將式II之型式I的指數化數據總結於以下表2中。

表 2：式II之型式I的指數化數據

型式及 鑑定	溶劑	單位晶胞尺寸					
		距離(埃)			度數(°)		
		a	b	c	α	β	γ
式II， 型式I	甲醇	9.105	13.986	31.384	90	90	90

【0135】 單晶X-射線繞射研究係在配備有Mo K_{α} 輻射($\lambda=0.71073$ 埃)之Bruker APEX II Ultra繞射儀上進行。將本發明化合物的晶體切成0.22 x 0.18 x 0.04毫米塊體且架置在具有巴拉東(Paratone)-N油的冷凍環(Cryoloop)上。在100(2)K下於氬氣流中收集數據。收集涵蓋以下指數的共15725個反射： $-9 \leq h \leq 10$ ， $-13 \leq k \leq 16$ ， $-37 \leq l \leq 36$ 。發現7163個反射與對稱性無關，具有0.0682之 R_{int} 。指數化及單位晶胞精確化顯示斜方晶格。唯一由數據中的系統消光所界定之空間群發現為 $P2_12_12_1$ 。數據係使用Bruker SAINT軟體程式積分且使用SADABS軟體程式標度。由直接法(SHELXT)求解得到與提出之結構相容的完全定向模型。

【0136】 所有的非氫原子係藉由全矩陣最小平方法(SHELXL-2014)經各向異性界定。所有的氫原子係使用騎式模型(riding model)定位。使用SHELXL-2014中適當的HFIX命令限制相對於其母原子之所有氫原子的位置。將結晶學數據總結於表2A中。設定之絕對立體化學與先前研究之相同的化合物樣品一致。

將式II之型式I的單晶X-射線結晶學數據總結於以下表2A。

表 2A：式II之型式I的單晶數據

C42 H34 F6 N6 Na2 O10	採用溫度	空間群	Z	單位晶胞尺寸					
	100(2) K	P212121	4	距離(埃)			角度(°)		
型式及 鑑定	溶劑	晶格中的 溶劑	密度 (Mg/m ³)	a	b	c	α	β	γ
式II 型式I	乙醇/DMF	無	1.614	8.9561 (10)	13.9202 (14)	31.115 (3)	90	90	90

溶解形貌

【0137】本發明的(2R,5S,13aR)-7,9-二側氧基-10-((2,4,6-三氟苄基)胺甲醯基)-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氫-2,5-甲橋吡啶並[1',2':4,5]吡啶並[2,1-b][1,3]氧氮吡-8-醇化鈉(式II)型式I的固有溶解形貌及式I之自由酸(2R,5S,13aR)-8-羥基-7,9-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氫-2,5-甲橋吡啶並[1',2':4,5]吡啶並[2,1-b][1,3]氧氮吡-10-甲醯胺型式I和型式III(在2014年6月日申請之以結晶型(2R,5S,13AR)-8-羥基-7,9-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,3,4,5,7,9,13,13A-八氫-2,5-甲橋吡啶並[1',2':4,5]吡啶並[2,1-B][1,3]氧氮吡-10-甲醯胺(CRYSTALLINE FORMS OF(2R,5S,13AR)-8-HYDROXY-7,9-二側氧基-N-(2,4,6-TRIFLUOROBENZYL)-2,3,4,5,7,9,13,13A-OCTAHYDRO-2,5-METHANOPYRIDO[1',2':4,5]PYRAZINO [2,1-B][1,3]OXAZEPINE-10-CARBOXAMIDE)為標題之共同審理的美國專利臨時申請案62/015,238)的固有溶解形貌係藉由API(活性醫藥成分)自恆定表面積溶解之特徵來測量。將約150毫克藥物物質使用液壓機(Carver Press, Fred Carver, NJ, USA)以1500 psi壓縮約3秒。經壓縮之藥物物質形成平盤(表面積~0.49平方公分)，接著將其架置在溶解裝置上(VanKel Industries Inc., Edison,

NJ, VK7000, W1120A-0288)。接著將旋轉的平盤(100 rpm)下降至溶解介質(500毫升0.01N HCl)中，使其平衡至 $37\pm 1^{\circ}\text{C}$ 。在預定的時間點取出樣品且使用適當的UPLC-UV方法測量藥物濃度。固有溶解率常數(K)係使用以下公式計算：

$$C = \frac{KA}{V}t$$

【0138】其中C為在時間t之活性物濃度，A為錠劑表面積(~ 0.49 平方公分)及V為介質體積(500毫升)。應注意如本文所使用之術語活性物係指母體分子，其結構為式I及式II二者共有。

【0139】溶解形貌可見於圖5中。

溶解度

【0140】本發明的鈉型式及自由酸(2R,5S,13aR)-8-羥基-7,9-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氫-2,5-甲橋吡啶並[1',2':4,5]吡啶並[2,1-b][1,3]氧氮吡-10-甲醯胺型式III在生物相關介質中的溶解度係在室溫下以時間為函數來測定。溶解度係在下列的生物介質中測定：0.1 mM模擬空腹狀態之胃液(FaSSGF)，pH 1.6(0.08 mM牛膽酸鹽、0.02 mM卵磷脂、34.2 mM NaCl)；18.75 mM模擬飽食狀態之腸液(FeSSIF)，pH 5(15 mM牛膽酸鹽、3.75 mM卵磷脂、0.12 M NaCl)；及3.75 mM模擬空腹狀態之腸液(FaSSIF)，pH 5(3 mM牛膽酸鹽、0.75 mM卵磷脂、0.10 M NaCl)。將約20毫克藥物物質在磁攪拌板上混合至50毫升生物相關介質。以每5-10分鐘取出樣品(~ 1 毫升)歷經2小時。將樣品立即在配備有 $0.45\ \mu\text{m}$ 耐綸過濾器的Spin-X試管中過濾/離心10分鐘。將所得過濾物使用適當的UPLC-UV方法分析。

【0141】在FaSSGF中的溶解度形貌可見於圖6中。在FeSSIF和

FaSSIF中的溶解度形貌可見於圖7中。

生物利用率

【0142】 將(2R,5S,13aR)-7,9-二側氧基-10-((2,4,6-三氟苄基)胺甲醯基)-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氫-2,5-甲橋吡啶並[1',2':4,5]吡啶並[2,1-b][1,3]氧氮呋-8-醇化鈉(式II)型式I的生物利用率與(2R,5S,13aR)-8-羥基-7,9-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氫-2,5-甲橋吡啶並[1',2':4,5]吡啶並[2,1-b][1,3]氧氮呋-10-甲醯胺(式I)型式III的生物利用率相比。

【0143】 各給藥組係由6隻未處理之純種米格魯公狗所組成。在給藥時，秤出動物重量介於10至13公斤之間。動物在給藥前及給藥後至多4小時禁食。各受驗者以五肽胃泌素(pentagastrin)(6微克/公斤)預處理且在30分鐘之後以式II之型式I或式I之型式III的單一25毫克強之錠劑給藥。給予各受驗者10毫升水以助於吞嚥。

【0144】 在給藥後0、0.250、0.483、0.583、0.750、1.00、1.50、2.00、4.00、8.00、12.0和24.0小時自各動物取得一系列靜脈血液樣品(各約1毫升)。將血液樣品收集至含有EDTA-K2作為抗凝劑之Vacutainer™試管中且立即放置在濕冰上待進行血漿離心。使用LC/MS/MS方法測量血漿中的試驗化合物濃度。將各100微升等分血漿樣品添加至乾淨的96槽孔盤中且添加400微升冷乙腈/內標準溶液(ACN)/(ISTD)。在蛋白質沉澱之後，將110微升等分上清液轉移至乾淨的96槽孔盤中且以300微升水稀釋。將25微升等分上述溶液注射至使用Hypersil Gold C₁₈ HPLC管柱(50 X 3.0毫米，5微米；Thermo-Hypersil Part # 25105-053030)的TSQ Quantum Ultra LC/MS/MS系統中。使用Agilent 1200系列二元幫浦(P/N

G1312A Bin Pump) 溶析及分離，且使用 HTS Pal 自動取樣器 (LEAP Technologies, Carrboro, NC) 注射樣品。在選擇性反應監測模式 (Thermo Finnigan, San Jose, CA) 中利用 TSQ Quantum Ultra 三重四極質譜儀。使用兩個流動相進行液相層析術：流動相 A 含有在 2.5 mM 甲酸銨水溶液中的 1% 乙腈，具有 3.0 之 pH，及流動相 B 含有在 10 mM 甲酸銨中的 90% 乙腈，具有 4.6 之 pH。以血漿濃度-時間數據進行非房室藥物動力學分析。將所得數據顯示於表 3 中：F(%) 係指經口生物利用率；AUC 係指在曲線下的面積且為指出之化合物的總血漿暴露量測值；C_{max} 係指投予之後的化合物之波峰血漿濃度。

表 3：(2R,5S,13aR)-7,9-二側氧基-10-((2,4,6-三氟苄基)胺甲醯基)-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氫-2,5-甲橋吡啶並[1',2':4,5]吡啶並[2,1-b][1,3]氧氮呋-8-醇化鈉型式 I 及 (2R,5S,13aR)-8-羥基-7,9-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氫-2,5-甲橋吡啶並[1',2':4,5]吡啶並[2,1-b][1,3]氧氮呋-10-甲醯胺型式 III 的生物利用率

型式	調配物	%F	AUC _{last} (nM x hr)	C _{max} (nM)
式 I 之 型式 III	乾式造粒 ¹	10 ± 6	27 ± 13	6 ± 2
式 II 之 型式 I	乾式造粒 ²	28 ± 7	71 ± 16	13 ± 1

¹ 錠劑：30% 之活性物，56% 之微晶纖維素，13% 之交聯羥甲纖維素鈉，1% 之硬脂酸鎂

² 錠劑：30% 之活性物，56% 之微晶纖維素，13% 之交聯羥甲纖維素鈉，1% 之硬脂酸鎂

穩定性

【0145】 測試 (2R,5S,13aR)-7,9-二側氧基-10-((2,4,6-三氟苄基)胺甲醯基)-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氫-2,5-甲橋吡啶並[1',2':4,5]吡啶並[2,1-

b)[1,3]氧氮呋-8-醇化鈉型式I的穩定性。如以下表4中所見，化合物在加速條件下儲存4週之後具有穩定性。在表5中，AN係指面積歸一化(area normalization)且為活性物相對於樣品中所含有的其他雜質及組份之相對峰波面積。LS係指易變強度且為相對於理論量的活性物存在量。

表4：(2R,5S,13aR)-7,9-二側氧基-10-((2,4,6-三氟苄基)胺甲醯基)-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氫-2,5-甲橋吡啶並[1',2':4,5]吡嘓並[2,1-b][1,3]氧氮呋-8-醇化鈉型式I的穩定性

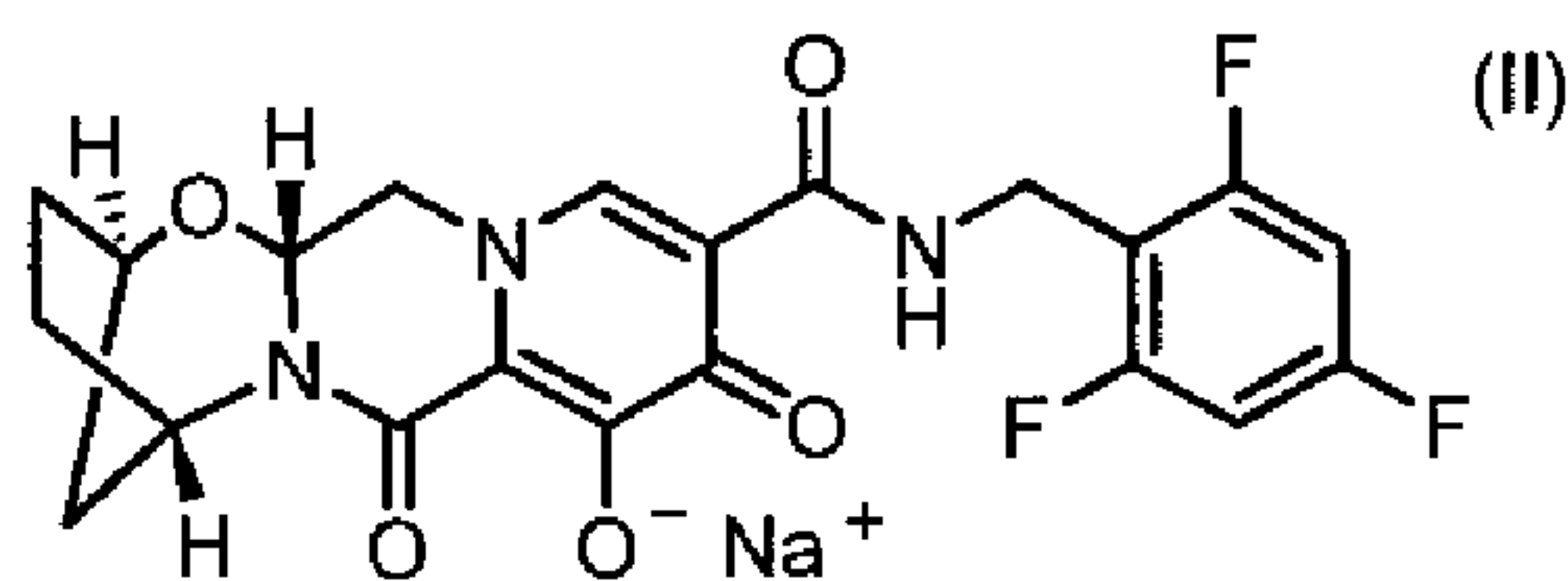
儲存條件	儲存時間(週)	% AN	% LS
起始材料	0	94.4 ± 0.1	99.8 ± 0.1
40°C (密閉)	1	95.2 ± 0.3	108.0 ± 0.2
	2	94.4 ± 0.1	102.4 ± 0.1
	4	94.4 ± 0.0	97.0 ± 0.0
40°C/75% RH (敞開)	1	94.9 ± 0.1	103.3 ± 6.9
	2	94.4 ± 0.0	108.5 ± 0.4
	4	94.4 ± 0.0	102.9 ± 0.1
25°C/60% RH (敞開)	1	95.0 ± 0.2	104.8 ± 0.1
	2	94.4 ± 0.1	101.6 ± 0.1
	4	94.4 ± 0.0	103.0 ± 0.8

【0146】 將本申請案中所引用之每一參考文獻(包括所有專利、專利申請案及公開案)以其全文併入本文以供參考，如同每一該等係經個別併入。再者，熟習本技術領域者應承認以本發明的上述指導可能對本發明進行某些改變或修飾，且該等物仍在由申請案所附之申請專利範圍界定的範疇內。

【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種醫藥套組，其包含一醫藥組合物，該醫藥組合物包含治療有效量的式II化合物：



及

醫藥上可接受之載劑或賦形劑；以及
包裝插頁。

【第2項】

如請求項1之醫藥套組，其中該化合物係呈結晶型。

【第3項】

如請求項2之醫藥套組，其中該化合物之x-射線粉末繞射(XRPD)圖案具有在約5.5°、16.1°和23.3° 2-θ ± 0.2° 2-θ之波峰。

【第4項】

如請求項3之醫藥套組，其中該x-射線粉末繞射(XRPD)圖案具有在約22.1°和28.5° 2-θ ± 0.2° 2-θ之其他波峰。

【第5項】

如請求項4之醫藥套組，其中該x-射線粉末繞射(XRPD)圖案具有在約22.5°和19.5° 2-θ ± 0.2° 2-θ之其他波峰。

【第6項】

如請求項5之醫藥套組，其中該x-射線粉末繞射(XRPD)圖案具有在約26.6°和17.9° 2-θ ± 0.2° 2-θ之其他波峰。

【第7項】

如請求項2之醫藥套組，其中該化合物之x-射線粉末繞射(XRPD)圖案實質上如圖1中所示。

【第8項】

如請求項2之醫藥套組，其中該化合物之差示掃描量熱法(DSC)圖案實質上如圖2中所示。

【第9項】

如請求項2之醫藥套組，其中該化合物之動態蒸氣吸附(DVS)圖案實質上如圖4中所示。

【第10項】

如請求項1之醫藥套組，其中該化合物係呈部分或完全水合。

【第11項】

如請求項1之醫藥套組，其中該化合物係呈無水或基本上無水的。

【第12項】

如請求項1至11中任一項之醫藥套組，其中該包裝插頁包含該醫藥組合物的用法說明。

【第13項】

如請求項1之醫藥套組，其中該醫藥組合物另外包含一至三種額外的治療劑。

【第14項】

如請求項13之醫藥套組，其中該等額外的治療劑各為抗-HIV藥物。

【第15項】

如請求項13之醫藥套組，其中該等額外的治療劑各自獨立地選自由下列所組成的群組：HIV蛋白酶抑制劑、HIV非核苷反轉錄酶抑制劑、HIV核苷反轉錄酶抑制劑、HIV核苷酸反轉錄酶抑制劑、藥物動力學增強劑及用於治療HIV之其他藥物。

【第16項】

如請求項13之醫藥套組，其中該一至三種額外的治療劑中之一者係HIV核苷反轉錄酶抑制劑。

【第17項】

如請求項13之醫藥套組，其中該一至三種額外的治療劑之各者係獨立地為HIV核苷反轉錄酶抑制劑或HIV核苷酸反轉錄酶抑制劑。

【第18項】

如請求項1之醫藥套組，其中該醫藥組合物另外包含替諾福韋迪索普西爾(tenofovir disoproxil)富馬酸鹽和恩曲他濱(emtricitabine)。

【第19項】

如請求項1之醫藥套組，其中該醫藥組合物另外包含替諾福韋艾拉酚胺(tenofovir alafenamide)和恩曲他濱。

【第20項】

如請求項1之醫藥套組，其中該醫藥組合物另外包含替諾福韋艾拉酚胺半富馬酸鹽(tenofovir alafenamide hemifumarate)和恩曲他濱。

【第21項】

如請求項1之醫藥套組，其中該醫藥組合物另外包含替諾福韋艾拉酚胺富馬酸鹽(tenofovir alafenamide fumarate)和恩曲他濱。

【第22項】

如請求項13至21之醫藥套組，其中該醫藥組合物係呈口服單位劑型。

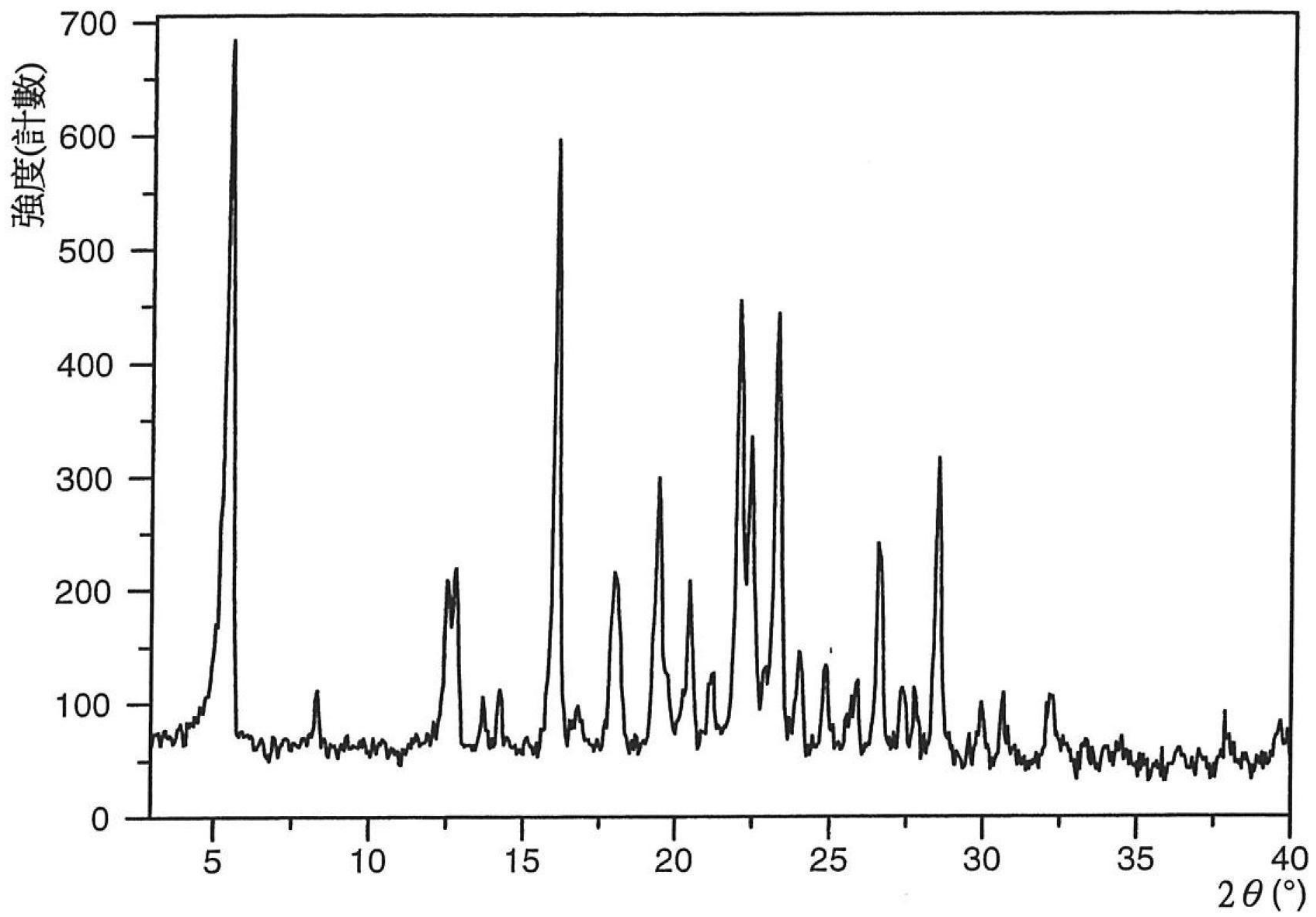
【第23項】

如請求項22之醫藥套組，其中該醫藥組合物為錠劑。

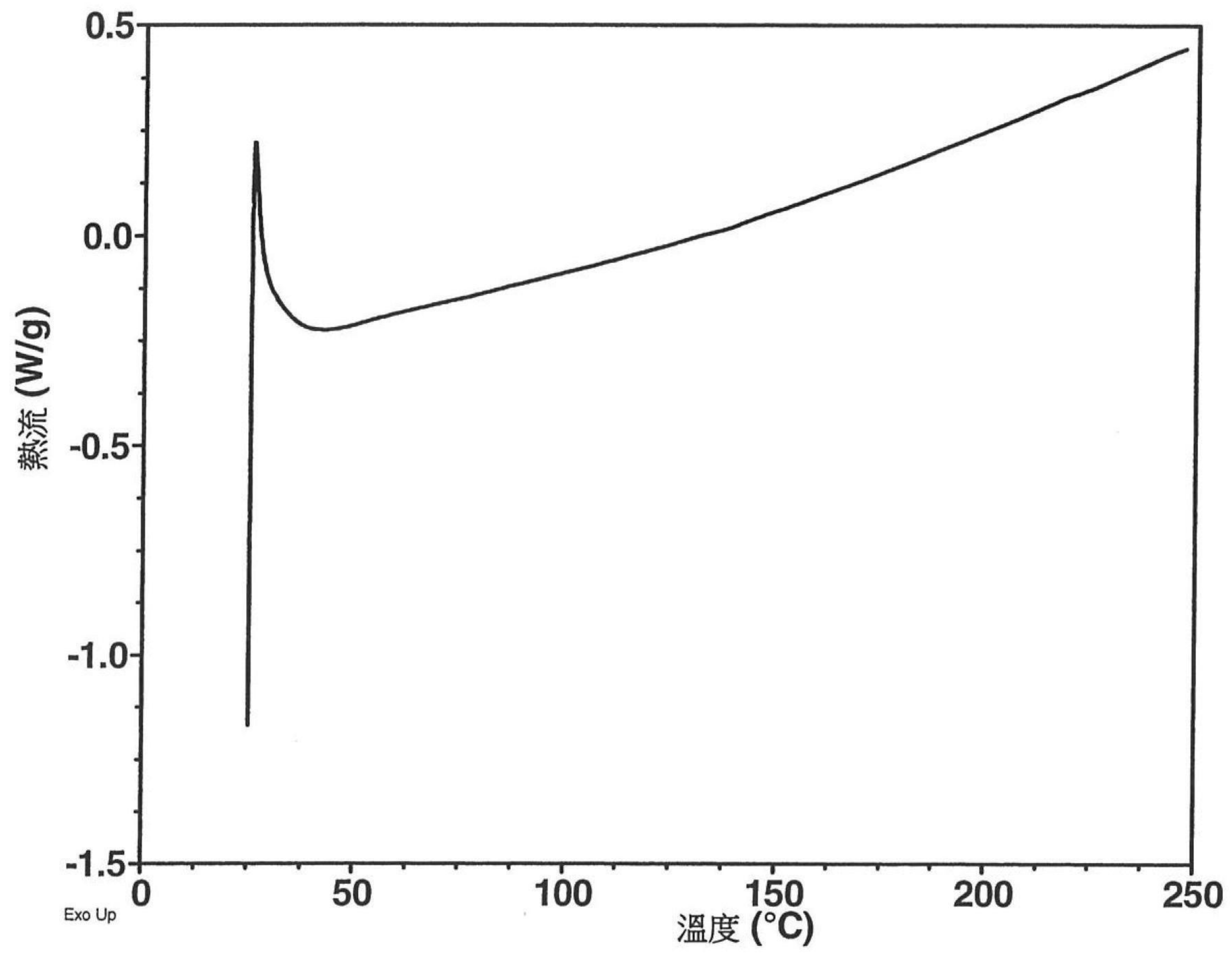
【第24項】

如請求項1至11中任一項之醫藥套組，其係用於治療或預防性預防HIV感染之方法。

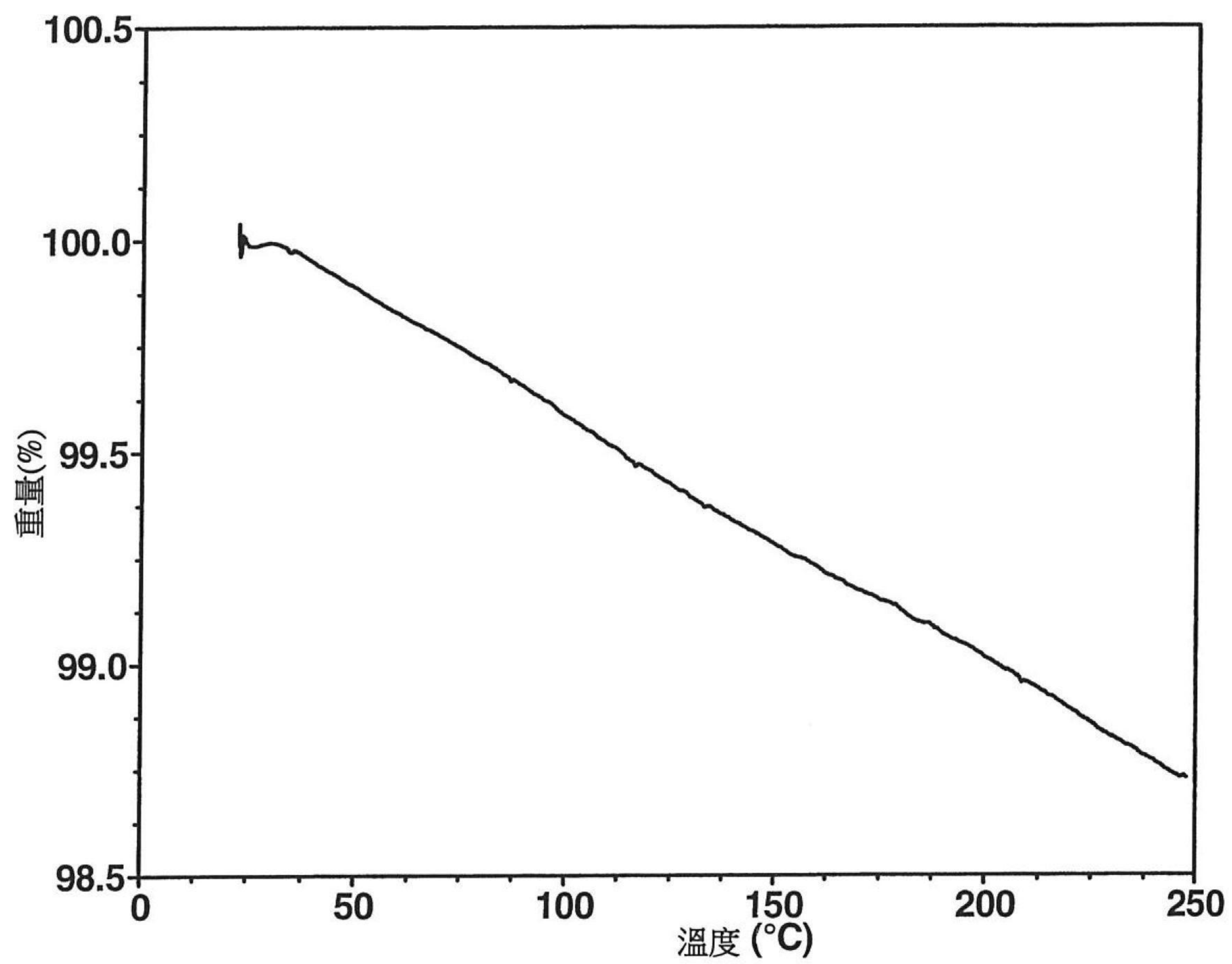
【發明圖式】



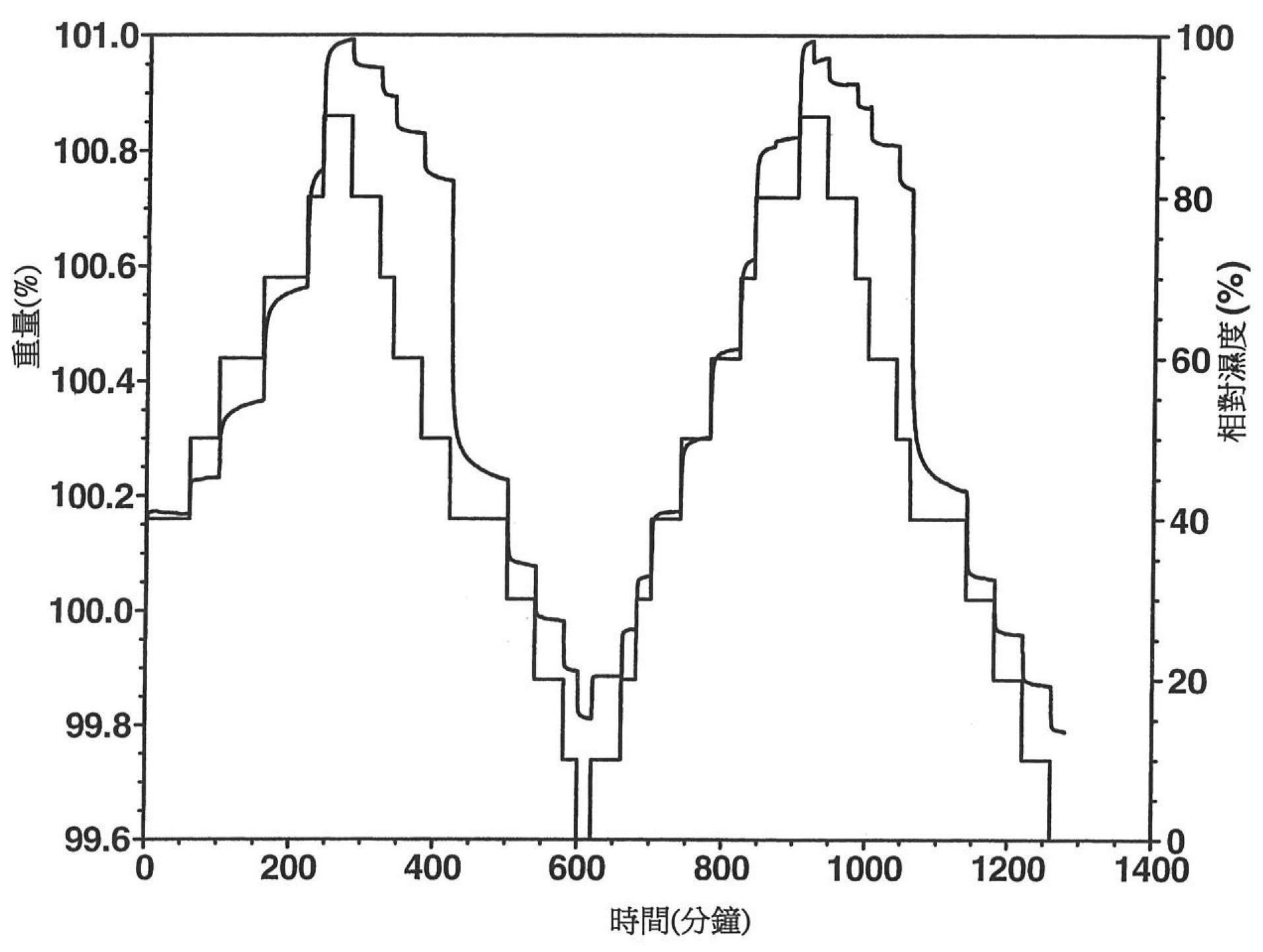
【圖1】



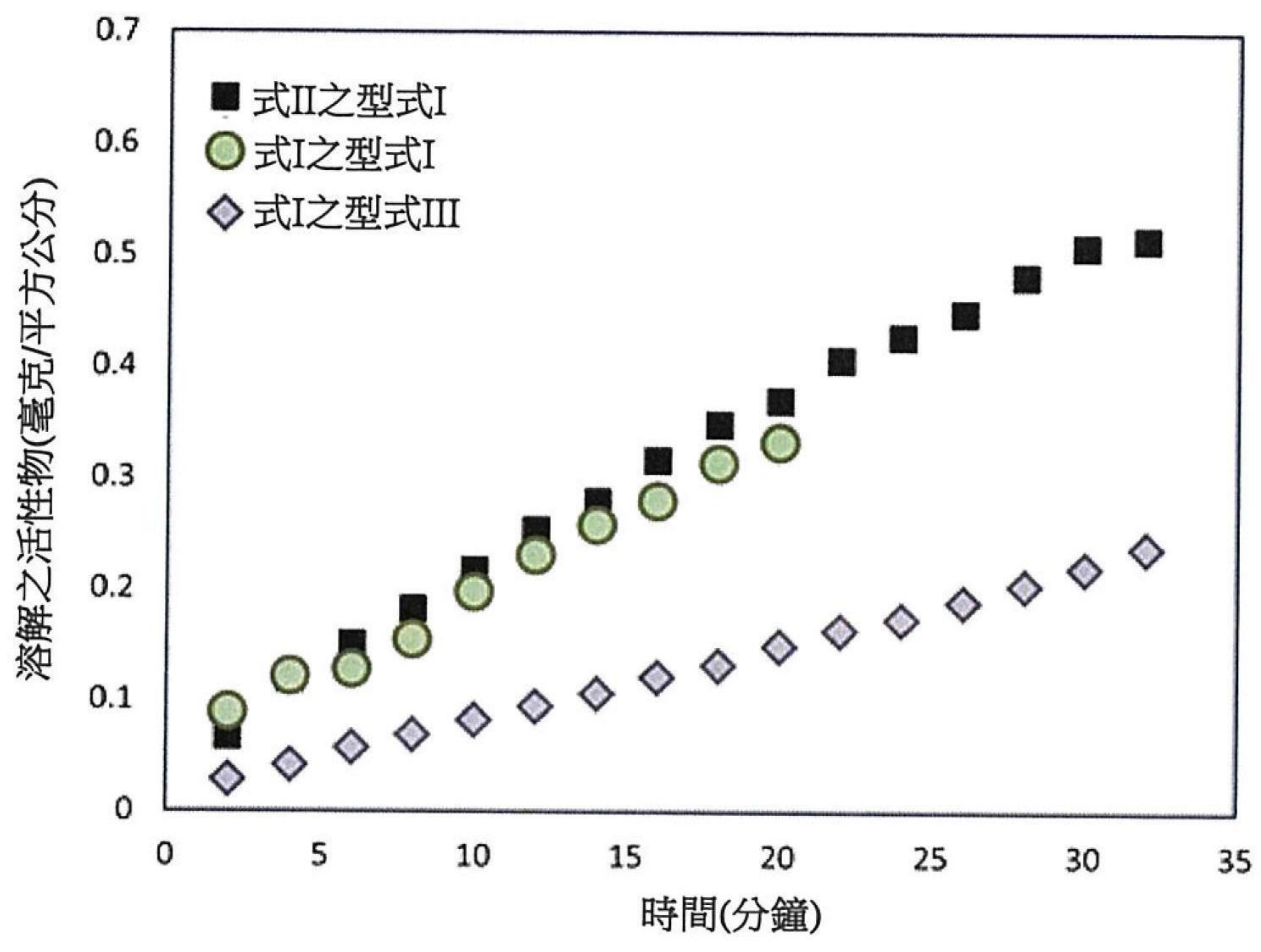
【圖2】



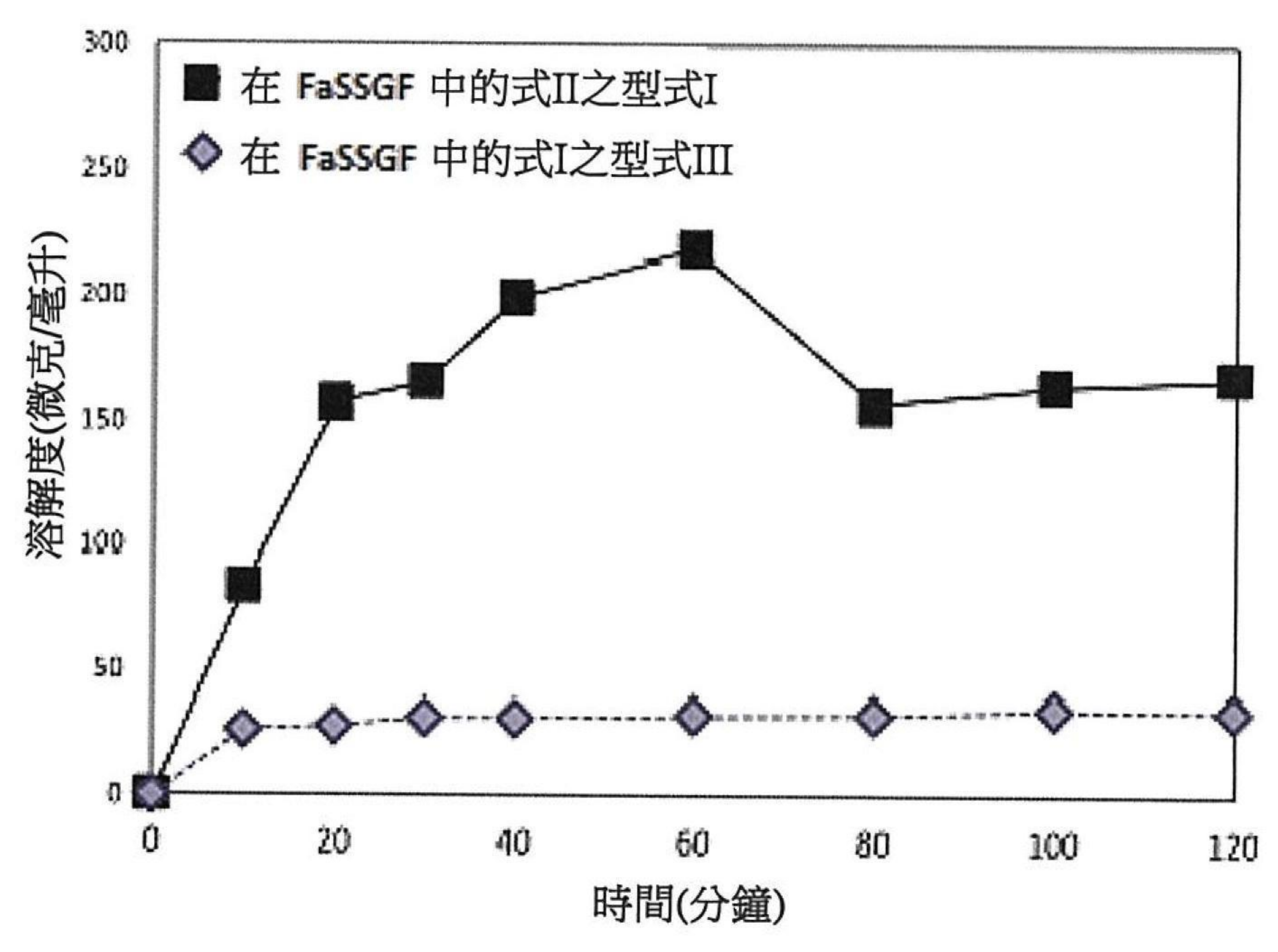
【圖3】



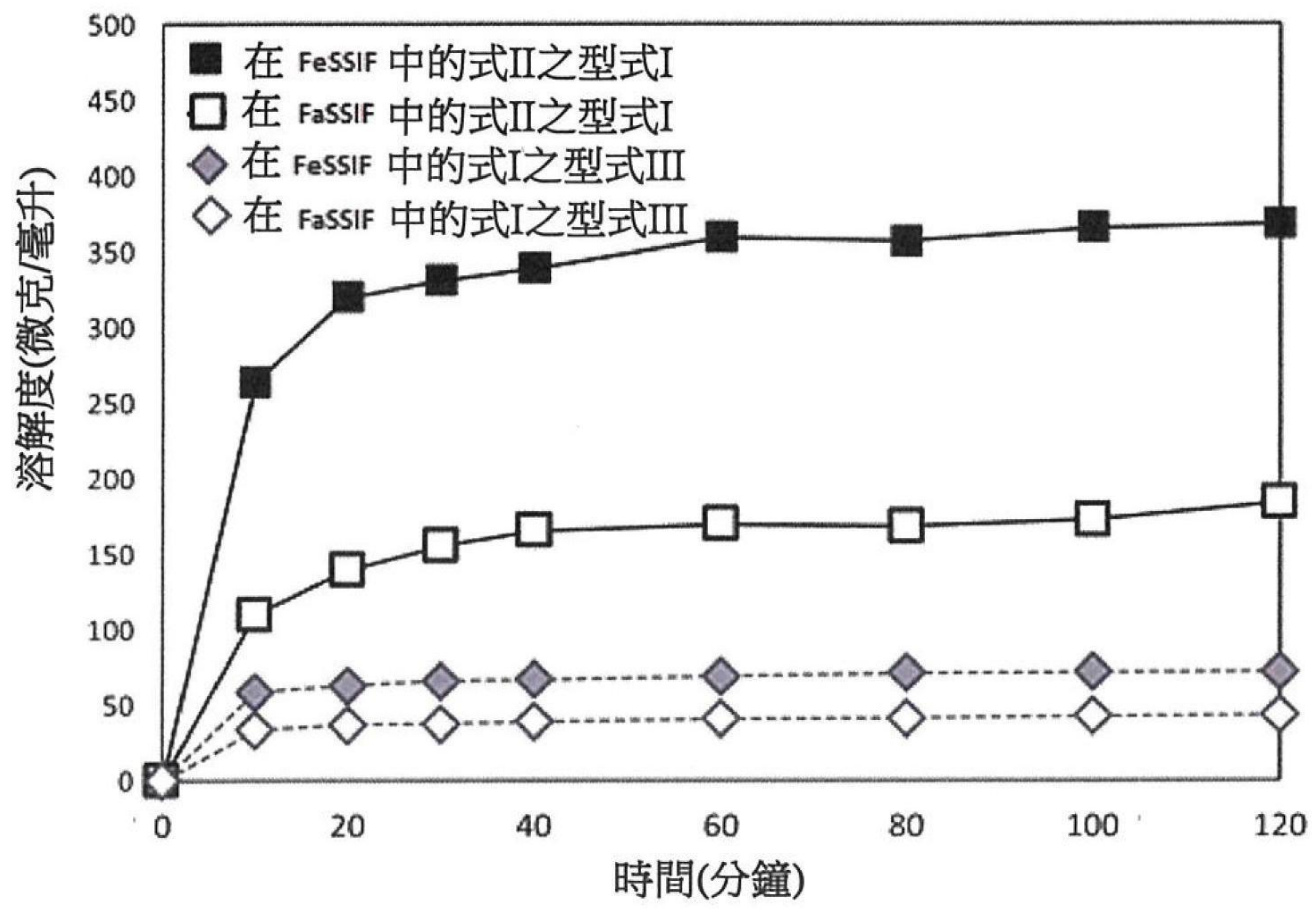
【圖4】



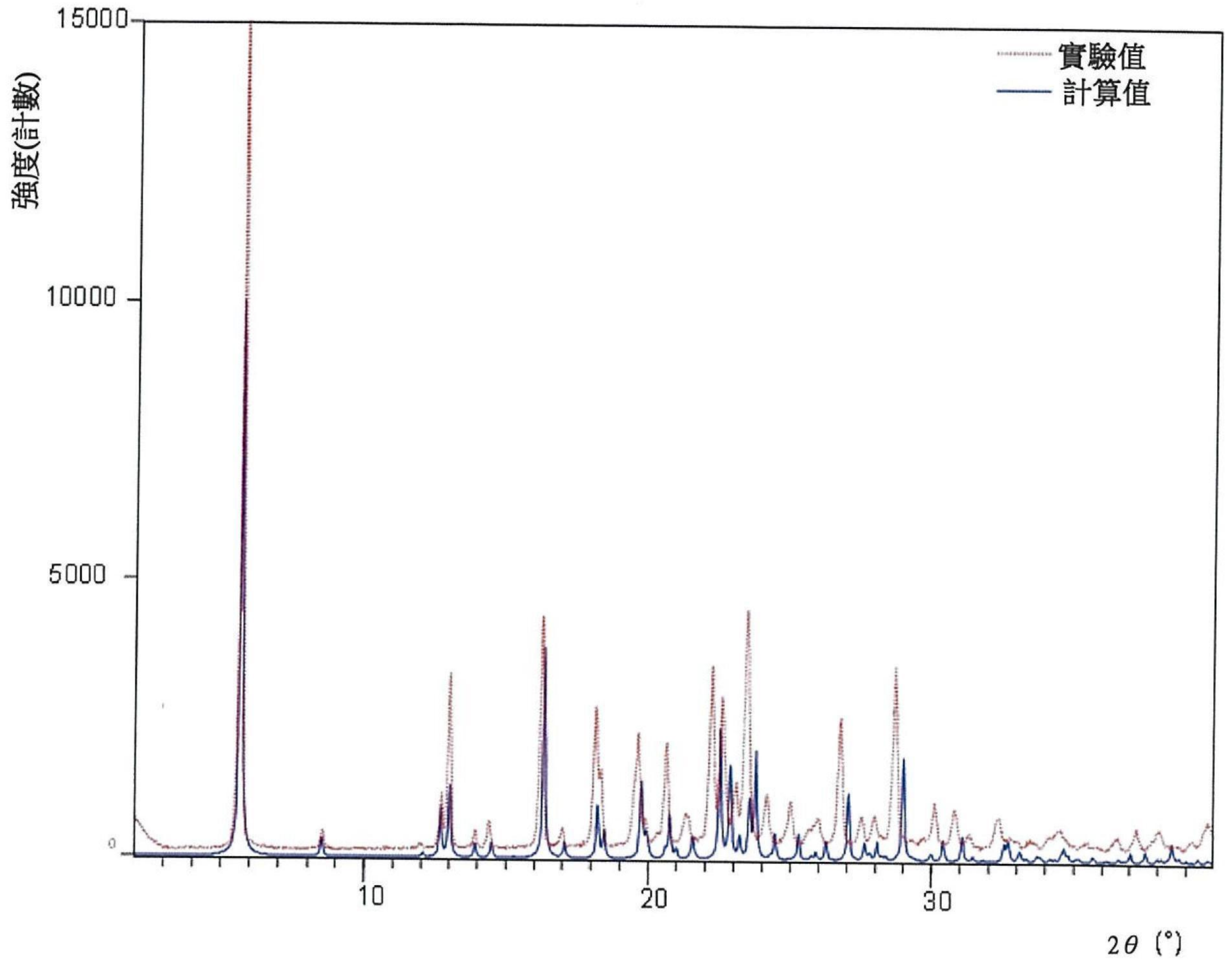
【圖5】



【圖6】



【圖7】



【圖8】