



(21)申請案號：110119391

(22)申請日：中華民國 110 (2021) 年 05 月 28 日

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

A61P31/14 (2006.01)

(30)優先權：2020/05/29 美國

63/032,321

(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：席勒 多瑪仕 CIHLAR, TOMAS (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：69 項 圖式數：4 共 74 頁

(54)名稱

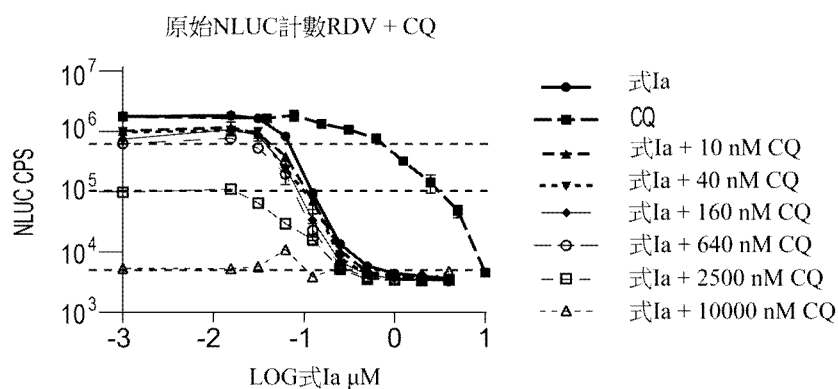
瑞德西韋之治療方法

(57)摘要

本文提供治療或預防個體之病毒感染的方法，其包含投與式 I、式 Ia 或式 Ib 化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中未使用氯喹或其類似物或鹽治療該個體。

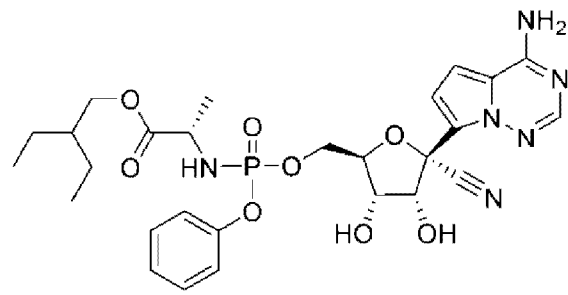
Provided herein are methods of treating or preventing a viral infection in a subject comprising administering a compound of Formula I, Formula Ia, or Formula Ib, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein the subject is not being treated with chloroquine, or an analog or salt thereof.

指定代表圖：



【圖4A】

特徵化學式：



式I



202203941

【發明摘要】**【中文發明名稱】**

瑞德西韋之治療方法

【英文發明名稱】

REMSDESIVIR TREATMENT METHODS

【中文】

本文提供治療或預防個體之病毒感染的方法，其包含投與式I、式Ia或式Ib化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中未使用氯喹或其類似物或鹽治療該個體。

【英文】

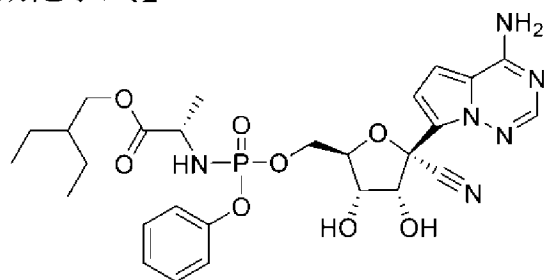
Provided herein are methods of treating or preventing a viral infection in a subject comprising administering a compound of Formula I, Formula Ia, or Formula Ib, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein the subject is not being treated with chloroquine, or an analog or salt thereof.

【指定代表圖】

圖4A

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】

式I

【發明說明書】

【中文發明名稱】

瑞德西韋之治療方法

【英文發明名稱】

REMDESIVIR TREATMENT METHODS

【技術領域】

【先前技術】

【0001】預防或治療一些沙粒病毒科、冠狀病毒科、絲狀病毒科、黃病毒科、正黏液病毒科、肺病毒科及副黏液病毒科病毒感染面臨挑戰，其歸因於缺乏預防或管理由此等科之病毒導致的感染之疫苗或曝露後治療模式。在一些情況下，患者僅接受支持療法，諸如電解質及流體平衡、氧氣、血壓維持或繼發感染治療。

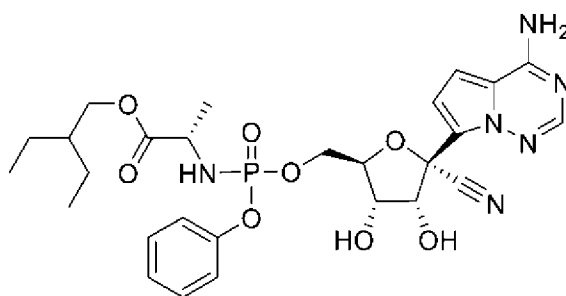
【0002】已知在本文中稱為式Ia化合物之化合物(S)-2-乙基丁基2-(((S)-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吡啶-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲氧基)(苯氧基)磷酸基)胺基)丙酸酯呈現抗若干病毒科之抗病毒特性，包括沙粒病毒科、冠狀病毒科、絲狀病毒科、副黏液病毒科及黃病毒科病毒(參見例如Warren, T.等人, *Nature* (2016) 531:381-385；Lo MK等人. *Sci. Reports* 2017;7:43395；Sheahan TP等人. *Sci. Transl. Med.* 2017;9:eaal3653；Agostini ML等人. *MBio* 2018;9(2):e00221-18；*Cell Research* (2020) 30:269-271及WO 2017/184668)。需要研發治療病毒感染之方法，其包含式Ia化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0003】包含式Ia化合物或其醫藥學上可接受之鹽，治療有需要之

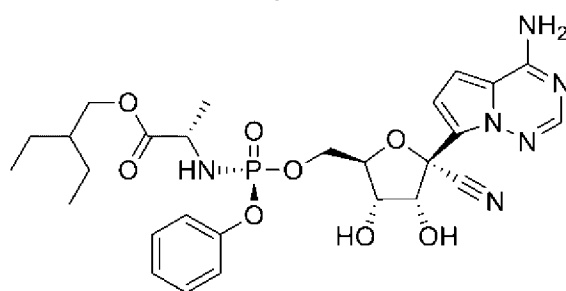
人類中之病毒感染的方法應避免其他降低、阻礙或削弱該化合物之抗病毒活性的試劑。

【發明內容】

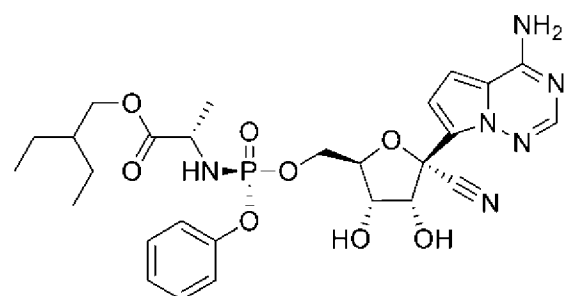
【0004】 在一些實施例中，本發明提供一種治療有需要之人類中之病毒感染的方法，該方法包含向該人類投與治療有效量之式I、式Ia或式Ib化合物或其醫藥學上可接受之鹽：



式I，



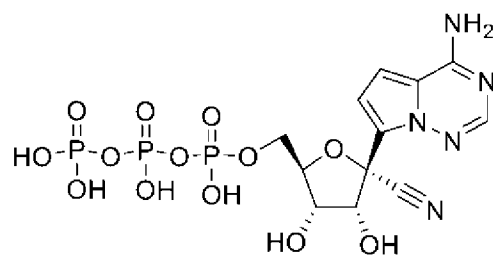
式Ia，



式Ib，

其中該人類未使用氯喹或其類似物或鹽治療，由此治療病毒感染。

【0005】 在一些實施例中，本發明提供一種使有需要之人類中的式II化合物或其醫藥學上可接受之鹽的血漿或血液濃度最佳化之方法：



式II，

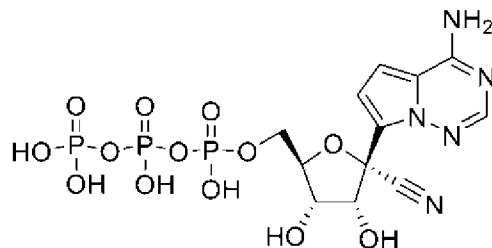
該方法包含向該人類投與抗病毒化合物，其中未向該人類投與氯喹或其類似物或鹽，抗病毒化合物在投與至該人類時轉化為式II化合物，且在無氯喹或其類似物或鹽之情況下使式II化合物之血漿或血液濃度最佳化。

【0006】在一些實施例中，本發明提供一種使有需要之人類中的式II化合物或其醫藥學上可接受之鹽的血漿或血液濃度最佳化之方法，該方法包含：(a)向該人類投與式I、式Ia或式Ib化合物或其醫藥學上可接受之鹽；(b)量測該人類中之式II化合物的血漿或血液濃度；及(c)調整式I、式Ia或式Ib化合物之任何剩餘劑量以使該人類中之式II化合物的血漿或血液濃度最佳化。

【0007】在一些實施例中，本發明提供一種確定式I、式Ia或式Ib化合物或其醫藥學上可接受之鹽的投遞劑量之方法，該等化合物係用於治療有需要之人類中之病毒感染，該方法包含：(a)提供原始劑量之式I、式Ia或式Ib化合物或其醫藥學上可接受之鹽；(b)確定是否已向該人類投與氯喹或其類似物或鹽；及(c1)若已向該人類投與氯喹或其類似物或鹽，則提高式I、式Ia或式Ib化合物或其醫藥學上可接受之鹽的原始劑量以確定該投遞劑量，或(c2)若未向該人類投與氯喹或其類似物或鹽，則選擇式I、式Ia或式Ib化合物或其醫藥學上可接受之鹽的原始劑量作為投遞劑量。

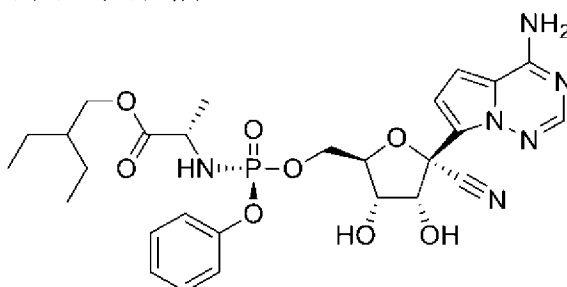
【0008】在一些實施例中，本發明提供一種在有需要之人類中形成

式II化合物之方法，其包含向該人類投與治療有效量之式Ia化合物，且指示該人類不要服用氯喹或其類似物或鹽，其中在無氯喹或其類似物或鹽之情況下，式Ia化合物代謝為式II化合物，其中式II化合物具有以下結構：



式II，及

其中式Ia化合物具有以下結構：



式Ia。

【0009】 在一些實施例中，本發明提供一種在患有病毒感染之人類中降低式Ia化合物或其醫藥學上可接受之鹽的功效減弱之風險的方法，該方法包含：

(a)在投與式Ia化合物或其醫藥學上可接受之鹽之前，確定該人類是否已服用氯喹或其類似物或鹽，(b)指示該人類在用式Ia化合物或其醫藥學上可接受之鹽治療時不要服用氯喹或其類似物或鹽，及(c)向該人類投與式Ia化合物或其醫藥學上可接受之鹽，由此降低式Ia化合物或其醫藥學上可接受之鹽的功效減弱之風險。

【0010】 在一些實施例中，本發明提供一種預防患有病毒感染之人類中之禁忌症的方法，該方法包含：(a)在投與式Ia化合物或其醫藥學上可接受之鹽之前，確定該人類是否已服用氯喹或其類似物或鹽，(b)指示該

人類在用式Ia化合物或其醫藥學上可接受之鹽治療時不要服用氯喹或其類似物或鹽，及(c)向該人類投與式Ia化合物或其醫藥學上可接受之鹽，由此預防該人類中之禁忌症。

【0011】 在一些實施例中，本發明提供一種在患有病毒感染之人類中維持式Ia化合物或其醫藥學上可接受之鹽的功效之方法，該方法包含：
(a)在投與式Ia化合物或其醫藥學上可接受之鹽之前，確定該人類是否已服用氯喹或其類似物或鹽，(b)指示該人類在用式Ia化合物或其醫藥學上可接受之鹽治療時不要服用氯喹或其類似物或鹽，及(c)向該人類投與式Ia化合物或其醫藥學上可接受之鹽，由此維持式Ia化合物或其醫藥學上可接受之鹽的功效。

【0012】 在一些實施例中，本發明提供一種降低患有病毒感染之人類中之式II化合物的血漿濃度降低之風險的方法，該方法包含：
(a)在投與式Ia化合物或其醫藥學上可接受之鹽之前，確定該人類是否已服用氯喹或其類似物或鹽，(b)指示該人類在用式Ia化合物或其醫藥學上可接受之鹽治療時不要服用氯喹或其類似物或鹽，及(c)向該人類投與式Ia化合物或其醫藥學上可接受之鹽，由此降低式II化合物之血漿濃度降低的風險。

【圖式簡單說明】

【0013】 圖1顯示A549-hACE2細胞中氯喹(CQ)或羥基氯喹(HCQ)對式Ia三磷酸鹽(TP)形成之影響。

【0014】 圖2顯示NHBE培養物中CQ或HCQ對式Ia三磷酸鹽(TP)形成之影響。

【0015】 圖3顯示HEp-2細胞中CQ或HCQ對式Ia三磷酸鹽(TP)形成之影響。

【0016】圖4A及圖4B顯示A549-hACE2細胞中與CQ或HCQ結合之式Ia化合物的SARS-CoV-2抗病毒資料。

【實施方式】

相關申請案之交互參照

【0017】此申請案要求2021年5月29日申請之美國臨時專利申請案第63/032,321號之優先權，該文獻之全文出於所有目的併入本文中。

【0018】

I. 概論

本發明提供一種治療個體中之病毒感染的方法，其包含向該個體投與式I、式Ia或式Ib化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中未使用氯喹或其類似物或鹽治療該個體。

【0019】

II. 定義

「本發明之化合物」係指如本文所述之方法中投與至個體，且包括式I、式Ia、式Ib化合物或其醫藥學上可接受之鹽的化合物。

【0020】「醫藥學上可接受」或「生理上可接受」係指用於製備適用於獸醫或人類醫藥用途之醫藥組合物的化合物、鹽、組合物、劑型及其他材料。

【0021】「醫藥學上可接受之賦形劑」包括(但不限於)已經美國食品藥品監督管理局(United States Food and Drug Administration)批准可用於人類或家畜之任何佐劑、載劑、賦形劑、助滑劑、甜味劑、稀釋劑、防腐劑、染料/著色劑、增味劑、界面活性劑、濕潤劑、分散劑、懸浮劑、穩定劑、等張劑、溶劑或乳化劑。

【0022】「醫藥組合物」係指本發明之化合物的調配物與本領域中廣泛接受之介質，該介質係用於向例如人類之哺乳動物投遞生物活性化合物。該介質包括其對應之所有醫藥學上可接受之賦形劑。

【0023】「有效量」或「治療有效量」係指在向有需要之患者投與時，足以實現針對化合物對其有效之疾病狀態、病況或病症之治療的本發明之化合物的量。該量應足以引發組織系統或研究人員或臨床醫師尋求之患者的生物學或醫學反應。構成治療有效量之本發明之化合物的量將視諸如以下之因素而變化：化合物及其生物活性、用於投與之組合物、投與時間、投與途徑、化合物之排出率、治療持續時間、所治療之疾病-狀態或病症之類型及其嚴重度、與本發明之化合物組合或同時使用之藥物及患者之年齡、體重、一般健康狀況、性別及飲食。該治療有效量可常規地由一般熟習此項技術者關於其自身知識、目前先進技術及本發明來確定。

【0024】「治療(treatment/treating/treat)」係指用於獲得包括臨床結果之有益或所需結果的途徑。有益或所需臨床結果可包括以下中之一或多者：a)抑制疾病或病況(例如，減少由疾病或病況造成之一或多種症狀及/或減弱疾病或病況之程度)；b)減緩或遏制與疾病或病況相關之一或多種臨床症狀的發展(例如，使疾病或病況穩定、預防或延遲疾病或病況之惡化或進展及/或預防或延遲疾病或病況之擴散(例如，轉移))；及/或c)減輕疾病，亦即使臨床症狀消退(例如，減輕疾病狀態、部分或總體緩解疾病或病況、增強另一藥品之效果、延遲疾病之進展、提高生活品質及/或延長存活期)。

【0025】「預防(prevention/preventing)」意謂使疾病或病況之臨床症狀不再發展之疾病或病況的任何治療。在一些實施例中，可向具有疾病

或病況之風險或具有疾病或病況之家族史的個體(包括人類)投與組合物。

【0026】「個體」或「患者」係指已作為或將作為治療、觀察或實驗之對象的動物，諸如包括人類之哺乳動物。本文所述之方法可用於人類療法及/或獸醫學應用。在一些實施例中，個體或患者係哺乳動物。在一些實施例中，個體或患者係人類；如狗或貓之家畜；諸如奶牛、馬、綿羊、山羊或豬之農場動物；或諸如小鼠、大鼠、倉鼠、天竺鼠、豬、兔子、狗或猴子之實驗室動物。在一些實施例中，個體或患者係人類。

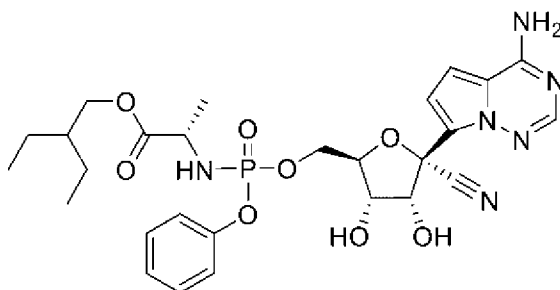
【0027】「有需要之人類」係指可能患有或易患有將受益於特定治療之疾病或病況的人類；例如，使用本申請之本文揭示的化合物治療病毒感染之人類。

【0028】

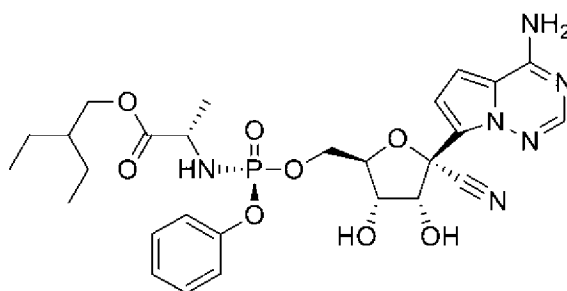
III. 使用方法

本發明亦提供一種治療或預防有需要之人類中之病毒感染的方法，其包含投與本文所述之化合物。

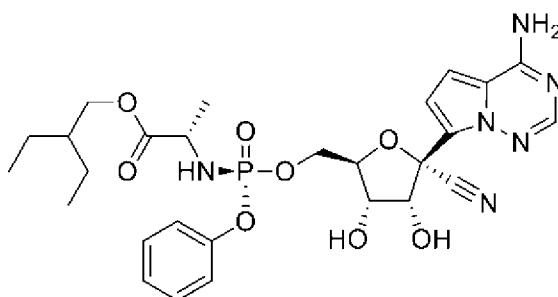
【0029】在一些實施例中，本發明提供一種治療有需要之人類中之病毒感染的方法，該方法包含向該人類投與治療有效量之式I、式Ia或式Ib化合物或其醫藥學上可接受之鹽：



式I，



式Ia，



式Ib，

其中該人類未使用氯喹或其類似物或鹽治療，由此治療病毒感染。

【0030】在一些實施例中，本發明提供一種確定向人類投與式I、式Ia或式Ib化合物之方法，其包含識別獲自該人類之生物樣本中之式II化合物或其鹽。在一些實施例中，該人類未使用氯喹或其類似物或鹽治療。在一些實施例中，在投與式I、式Ia或式Ib化合物或其醫藥學上可接受之鹽之前，未使用氯喹或其類似物或鹽預先治療該人類。在一些實施例中，生物樣本來源於血漿或血液。

【0031】在一些實施例中，本發明提供一種量測人類中之式I、式Ia或式Ib化合物之代謝率的方法，其包含在投與式I、式Ia或式Ib化合物或其醫藥學上可接受之鹽後的一或多個時間點處量測人類中之式II化合物或其鹽的量。在一些實施例中，在投與式I、式Ia或式Ib化合物或其醫藥學上可接受之鹽之前，未使用氯喹或其類似物或鹽預先治療該人類。在一些實施例中，自獲自該人類之生物樣本量測式II化合物或其鹽的量。在一些實施例中，自血液樣本量測式II化合物或其鹽的量。在一些實施例中，自血

漿樣本量測式II化合物或其鹽的量。

【0032】 在一些實施例中，本發明提供一種在病毒感染之治療中測定人類之預防性或治療性反應的方法，其包含在投與式I、式Ia或式Ib化合物或其醫藥學上可接受之鹽後的一或多個時間點處量測人類中之式II化合物或其鹽的量。在一些實施例中，在投與式I、式Ia或式Ib化合物或其醫藥學上可接受之鹽之前，未使用氯喹或其類似物或鹽預先治療該人類。在一些實施例中，自獲自該人類之生物樣本量測式II化合物或其鹽的量。在一些實施例中，自血液樣本量測式II化合物或其鹽的量。在一些實施例中，自血漿樣本量測式II化合物或其鹽的量。

【0033】

A. 氯喹之投與

本方法提供不具有可觀全身濃度之氯喹或其類似物或鹽之人類的治療。在一些實施例中，在投與式I、式Ia或式Ib化合物或其醫藥學上可接受之鹽之前，未使用氯喹或其類似物或鹽預先治療有需要之人類。

【0034】 在一些實施例中，先前已使用氯喹或其類似物或鹽治療該人類。在一些實施例中，在投與式I、式Ia或式Ib化合物或其醫藥學上可接受之鹽之前，未使用氯喹或其類似物或鹽治療有需要之人類持續一段時間。在一些實施例中，使用氯喹或其類似物或鹽治療與投與本發明之化合物之間的時間段使得氯喹或其類似物或鹽之全身濃度降低，以至於本發明之化合物的抗病毒活性不會降低。舉例而言，使用氯喹或其類似物或鹽治療與投與本發明之化合物之間的時間段可因清除作用或代謝作用而使氯喹或其類似物或鹽之血漿濃度降低。

【0035】 在一些實施例中，使用氯喹或其類似物或鹽治療與投與本

發明之化合物之間的時間段係至少1日、2日、3日、4日、5日、6日、7日、8日、9日、10日、14日、21日、28日、30日、45日、60日、75日、90日、120日、150日、180日、210日、240日、270日、300日、330日或365日。在一些實施例中，使用氯喹或其類似物或鹽治療與投與本發明之化合物之間的時間段係至少14日。在一些實施例中，使用氯喹或其類似物或鹽治療與投與本發明之化合物之間的時間段係至少28日。在一些實施例中，使用氯喹或其類似物或鹽治療與投與本發明之化合物之間的時間段係至少40日。在一些實施例中，使用氯喹或其類似物治療與投與本發明之化合物之間的時間段係至少50日。在一些實施例中，使用氯喹或其類似物或鹽治療與投與本發明之化合物之間的時間段係至少60日。在一些實施例中，使用氯喹或其類似物或鹽治療與投與本發明之化合物之間的時間段係至少90日。在一些實施例中，使用氯喹或其類似物或鹽治療與投與本發明之化合物之間的時間段係至少120日。在一些實施例中，使用氯喹或其類似物或鹽治療與投與本發明之化合物之間的時間段係至少180日。在一些實施例中，使用氯喹或其類似物或鹽治療與投與本發明之化合物之間的時間段係至少365日。

【0036】 在一些實施例中，使用氯喹或其類似物或鹽治療與投與本發明之化合物之間的時間段係至少30分鐘、至少1小時、至少2小時、至少3小時、至少4小時、至少6小時、至少8小時、至少10小時、至少12小時、至少14小時、至少16小時、至少20小時或至少24小時。

【0037】 在一些實施例中，在接受第一劑量之式I、式Ia或式Ib化合物或其醫藥學上可接受之鹽之前的約1日至約365日內或在接受第一劑量之式I、式Ia或式Ib化合物或其醫藥學上可接受之鹽之前的約1日至約14

日、約1日至約21日、約1日至約30日、約1日至約45日、約10日至約45日、約14日至約45日、約21日至約45日、約28日至約45日、約30日至約45日、10日至約60日、約14日至約60日、約21日至約60日、約28日至約60日、約30日至約60日、約40日至約60日、約10日至約90日、約14日至約90日、約21日至約90日、約28日至約90日、約30日至約90日、約40日至約90日、約10日至約365日、約14日至約365日、約21日至約365日、約28日至約365日、約30日至約365日或約60日至約365日內，已向該人類投與氯喹或其類似物或鹽。在一些實施例中，在接受第一劑量之式I、式Ia或式Ib化合物或其醫藥學上可接受之鹽之前的約30日至約60日內，已向該人類投與氯喹或其類似物或鹽。在一些實施例中，在接受第一劑量之式I、式Ia或式Ib化合物或其醫藥學上可接受之鹽之前的約21日至約45日內，已向該人類投與氯喹或其類似物或鹽。

【0038】 在一些實施例中，在接受第一劑量之式I、式Ia或式Ib化合物或其醫藥學上可接受之鹽的30分鐘、1小時、2小時、3小時、4小時、5小時、6小時、8小時、10小時、12小時、16小時或20小時內，未向該人類投與氯喹或其類似物或鹽。在一些實施例中，在接受第一劑量之式I、式Ia或式Ib化合物或其醫藥學上可接受之鹽的1日、2日、3日、4日、5日、6日、7日、8日、9日、10日、14日、21日、28日、30日、45日、60日、75日、90日、120日、150日、180日、210日、240日、270日、300日、330日或365日內，未向該人類投與氯喹或其類似物或鹽。

【0039】 在一些實施例中，在接受第一劑量之式I、式Ia或式Ib化合物或其醫藥學上可接受之鹽的1日內，未向該人類投與氯喹或其類似物或鹽。在一些實施例中，在接受第一劑量之式I、式Ia或式Ib化合物或其醫

藥學上可接受之鹽的2日內，未向該人類投與氯喹或其類似物或鹽。在一些實施例中，在接受第一劑量之式I、式Ia或式Ib化合物或其醫藥學上可接受之鹽的5日內，未向該人類投與氯喹或其類似物或鹽。在一些實施例中，在接受第一劑量之式I、式Ia或式Ib化合物或其醫藥學上可接受之鹽的7日內，未向該人類投與氯喹或其類似物或鹽。在一些實施例中，在接受第一劑量之式I、式Ia或式Ib化合物或其醫藥學上可接受之鹽的10日內，未向該人類投與氯喹或其類似物或鹽。在一些實施例中，在接受第一劑量之式I、式Ia或式Ib化合物或其醫藥學上可接受之鹽的90日內，未向該人類投與氯喹或其類似物或鹽。在一些實施例中，在接受第一劑量之式I、式Ia或式Ib化合物或其醫藥學上可接受之鹽的365日內，未向該人類投與氯喹或其類似物或鹽。

【0040】 在一些實施例中，該方法進一步包含在治療病毒感染期間，指示該人類不要服用氯喹或其類似物或鹽。

【0041】 在一些實施例中，該方法進一步包含在投與式I、式Ia或式Ib化合物或其醫藥學上可接受之鹽之前，指示該人類在服用氯喹或其類似物或鹽之後等待約1日至約365日，或在投與式I、式Ia或式Ib化合物或其醫藥學上可接受之鹽之前，指示該人類在服用氯喹或其類似物或鹽之後等待約1日至約4日、約1日至約7日、約1日至約10日、約1日至約14日、約10日至約45日、約14日至約45日、約21日至約45日、約28日至約45日、約30日至約45日、10日至約60日、約14日至約60日、約21日至約60日、約28日至約60日、約30日至約60日、約40日至約60日、約10日至約90日、約14日至約90日、約21日至約90日、約28日至約90日、約30日至約90日、約40日至約90日、約10日至約365日、約14日至約365日、約21日

至約365日、約28日至約365日、約30日至約365日或約60日至約365日。

【0042】 在一些實施例中，該方法進一步包含在投與式I、式Ia或式Ib化合物或其醫藥學上可接受之鹽之前，指示該人類在服用氯喹或其類似物或鹽之後等待。在一些實施例中，該方法進一步包含在投與式I、式Ia或式Ib化合物或其醫藥學上可接受之鹽之前，指示該人類在服用氯喹或其類似物或鹽之後等待至少1日、2日、3日、4日、5日、6日、7日、8日、9日、10日、14日、21日、28日、30日、45日、60日、75日、90日、120日、150日、180日、210日、240日、270日、300日、330日或365日。

【0043】 在一些實施例中，該方法進一步包含在投與式I、式Ia或式Ib化合物或其醫藥學上可接受之鹽之前，指示該人類在服用氯喹或其類似物或鹽之後等待約30分鐘至約一日。舉例而言，在投與式I、式Ia或式Ib化合物或其醫藥學上可接受之鹽之前，等待至少30分鐘、至少1小時、至少2小時、至少3小時、至少4小時、至少6小時、至少8小時、至少10小時、至少12小時、至少14小時、至少16小時、至少20小時或至少24小時。

【0044】 在一些實施例中，該方法進一步包含在投與式Ia化合物或其醫藥學上可接受之鹽之前，指示該人類在服用氯喹或其類似物或鹽之後等待。在一些實施例中，該方法進一步包含在投與式Ia化合物或其醫藥學上可接受之鹽之前，指示該人類在服用氯喹或其類似物或鹽之後等待至少1日、2日、3日、4日、5日、6日、7日、8日、9日、10日、14日、21日、28日、30日、45日、60日、75日、90日、120日、150日、180日、210日、240日、270日、300日、330日或365日。

【0045】 在一些實施例中，該方法進一步包含在投與式Ia化合物或

其醫藥學上可接受之鹽之前，指示該人類在服用氯喹或其類似物或鹽之後等待約30分鐘至約一日。舉例而言，在投與式Ia化合物或其醫藥學上可接受之鹽之前，等待至少30分鐘、至少1小時、至少2小時、至少3小時、至少4小時、至少6小時、至少8小時、至少10小時、至少12小時、至少14小時、至少16小時、至少20小時或至少24小時。

【0046】 在一些實施例中，在治療病毒感染期間，不向該人類投與氯喹或其類似物或鹽。在一些實施例中，該方法進一步包含在治療病毒感染期間，指示該人類不要投與氯喹或其類似物或鹽。

【0047】 在一些實施例中，該方法進一步包含向該人類投與治療有效量之式I、式Ia或式Ib化合物或其醫藥學上可接受之鹽，前提係在開始治療之前，未向該人類投與氯喹或其類似物或鹽，由此治療病毒感染。在一些實施例中，在開始治療之前，未向該人類投與氯喹或其類似物或鹽持續至少1日、2日、3日、4日、5日、6日、7日、8日、9日、10日、14日、21日、28日、30日、45日、60日、90日、120日、150日、180日、210日、240日、270日、300日、330日或365日。在一些實施例中，在開始治療之前，未向該人類投與氯喹或其類似物或鹽持續至少1日。在一些實施例中，在開始治療之前，未向該人類投與氯喹或其類似物或鹽持續至少10日。在一些實施例中，在開始治療之前，未向該人類投與氯喹或其類似物或鹽持續至少30分鐘、至少1小時、至少2小時、至少3小時、至少4小時、至少6小時、至少8小時、至少10小時、至少12小時、至少14小時、至少16小時、至少20小時或至少24小時。

【0048】 各種技術可用於確定有需要之人類先前是否已服用氯喹或其類似物或鹽。非限制性技術包括自我報告、採訪該人類、檢查該人類之

醫療記錄或量測該人類中之血漿或血液中氯喹或其代謝物、類似物或鹽之水平。

【0049】 在投與諸如式I、式Ia或式Ib化合物或其醫藥學上可接受之鹽的本發明之化合物之前，亦可評估需要治療病毒感染之人類的氯喹或其類似物或鹽之血漿或血液濃度。在一些實施例中，在投與本發明之化合物之前，量測需要治療病毒感染之人類的血漿或血液濃度。

【0050】 可藉由本領域中已知的任何方法量測人類血漿或血液中之氯喹或其類似物或鹽之濃度。參見例如Walker, O. 等人. *British Journal Clinical Pharmacology* (1983), 第16卷, 第701-705頁; Kaewkhao, K. 等人. *Bioanalysis* (2019), 第11(5)卷, 第333-347頁; Durcan, L. 等人. *Journal of Rheumatology* (2015), 第42(11)卷, 第2092-2097頁; Munster, T. 等人. *Arthritis Rheumatology* (2002), 第46(6)卷, 第1460-1469頁。

【0051】 在一些實施例中，在向該人類投與第一劑量之式I、式Ia或式Ib化合物或其醫藥學上可接受之鹽時，該人類具有約0.1 ng/mL至約5000 ng/mL之氯喹或其類似物或鹽之血漿或血液濃度，或在向該人類投與第一劑量之式I、式Ia或式Ib化合物或其醫藥學上可接受之鹽時，該人類具有約0.1 ng/mL至約4000 ng/mL、約0.1 ng/mL至約3000 ng/mL、約0.1 ng/mL至約2000 ng/mL、約0.1 ng/mL至約1000 ng/mL、約0.1 ng/mL至約500 ng/mL、約0.1 ng/mL至約400 ng/mL、約0.1 ng/mL至約300 ng/mL、約0.1 ng/mL至約200 ng/mL、約0.1 ng/mL至約100 ng/mL、約0.1 ng/mL至約80 ng/mL、約0.1 ng/mL至約60 ng/mL、約0.1 ng/mL至約50 ng/mL、約0.1 ng/mL至約40 ng/mL、約0.1 ng/mL至約30 ng/mL、約0.1 ng/mL至約20 ng/mL或約0.1 ng/mL至約10 ng/mL、約5 ng/mL至約

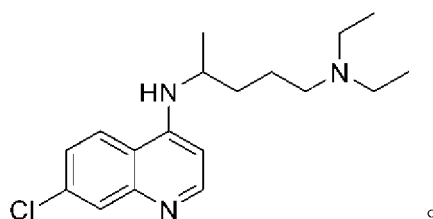
4000 ng/mL、約5 ng/mL至約3000 ng/mL、約5 ng/mL至約2000 ng/mL、約5 ng/mL至約1000 ng/mL、約5 ng/mL至約500 ng/mL、約5 ng/mL至約400 ng/mL、約5 ng/mL至約300 ng/mL、約5 ng/mL至約200 ng/mL、約5 ng/mL至約100 ng/mL、約5 ng/mL至約80 ng/mL、約5 ng/mL至約60 ng/mL、約5 ng/mL至約50 ng/mL、約5 ng/mL至約40 ng/mL、約5 ng/mL至約30 ng/mL、約5 ng/mL至約20 ng/mL或約5 ng/mL至約10 ng/mL之氯喹或其類似物或鹽之血漿或血液濃度。在一些實施例中，在向該人類投與第一劑量之本發明之化合物時，該人類具有約0.1 ng/mL至約50 ng/mL之氯喹或其類似物或鹽之血漿或血液濃度。

【0052】 在一些實施例中，在向該人類投與第一劑量之式I、式Ia或式Ib化合物或其醫藥學上可接受之鹽時，該人類具有小於5000 ng/mL之氯喹或其類似物或鹽之血漿或血液濃度，或在向該人類投與第一劑量之本發明之化合物時，該人類具有小於4000 ng/mL、3000 ng/mL、2000 ng/mL、1000 ng/mL、500 ng/mL、400 ng/mL、300 ng/mL、200 ng/mL、100 ng/mL、80 ng/mL、60 ng/mL、50 ng/mL、45 ng/mL、40 ng/mL、35 ng/mL、30 ng/mL、25 ng/mL、20 ng/mL、15 ng/mL、10 ng/mL或5 ng/mL之氯喹或其類似物或鹽之血漿或血液濃度。

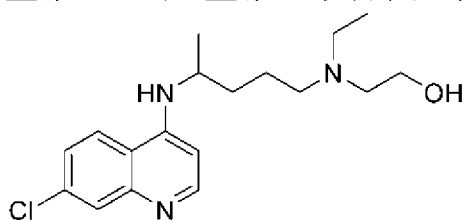
【0053】 在一些實施例中，在向該人類投與第一劑量之式I、式Ia或式Ib化合物或其醫藥學上可接受之鹽時，該人類具有小於50 ng/mL之氯喹或其類似物或鹽之血漿或血液濃度。

【0054】 「氯喹或其類似物或鹽」係指氯喹(亦稱為CQ、*N'*-(7-氯喹啉-4-基)-*N,N*-二乙基-戊烷-1,4-二胺及CAS第54-05-7號)、羥基氯喹(亦稱為HCQ、2-[[4-[(7-氯喹啉-4-基)胺基]戊基](乙基)胺基]乙醇及CAS第

118-42-3號)及投與至人類後血漿中之氯喹代謝物。成員包括氯喹、去乙基氯喹(亦稱為DCQ、4-*N*-(7-氯喹啉-4-基)-1-*N*-乙基戊烷-1,4-二胺及CAS第1476-52-4號)、羥基氯喹、去乙基羥基氯喹(亦稱為DHCQ、氯托喹、2-[4-[(7-氯喹啉-4-基)胺基]戊基胺基]乙醇及CAS第4298-15-1號)及二去乙基羥基氯喹(亦稱為BDCQ)或其醫藥學上可接受之鹽。闡釋性實例包括氯喹或其醫藥學上可接受之鹽。實例係可以Aralen®商購之磷酸氯喹。氯喹具有以下化學結構：



替代性實例包括羥基氯喹或其醫藥學上可接受之鹽。實例係可以Plaquenil®商購之硫酸羥基氯喹。羥基氯喹具有以下化學結構：



【0055】 在一些實施例中，氯喹或其類似物或鹽係氯喹、去乙基氯喹、羥基氯喹、去乙基羥基氯喹或二去乙基羥基氯喹或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，氯喹或其類似物或鹽係氯喹、羥基氯喹或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，氯喹或其類似物或鹽係氯喹或其醫藥學上可接受之鹽。舉例而言，氯喹或其類似物或鹽可為磷酸氯喹。在一些實施例中，氯喹或其類似物或鹽係羥基氯喹或其醫藥學上可接受之鹽。舉例而言，氯喹或其類似物或鹽可為硫酸羥基氯喹。

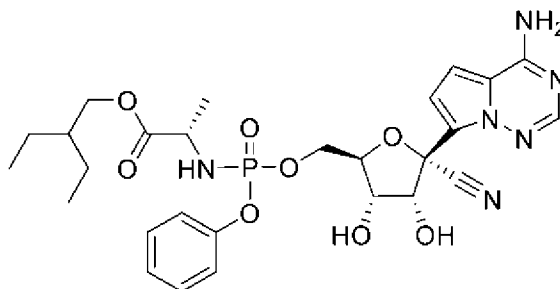
【0056】

B. 化合物

本發明包括抗病毒化合物之用途，其在投與至有需要之人類時，產生式II化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

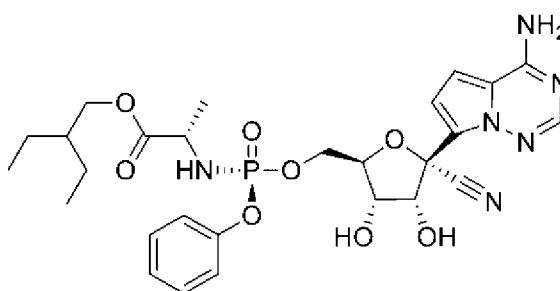
【0057】本發明亦包括式I、式Ia及式Ib化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途。

【0058】式I化合物係描述於WO2012/012776中。式I化合物之IUPAC名稱係2-乙基丁基(((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-*f*][1,2,4]三吡-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲氧基)(苯氧基)磷醯基)-*L*-丙胺酸酯。式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽具有以下結構：



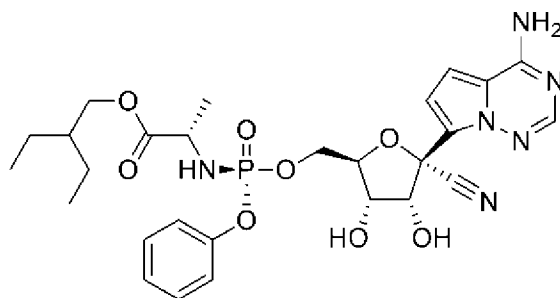
式I。

【0059】式Ia化合物係描述於WO2016/069826中。式Ia化合物之IUPAC名稱係(*S*)-2-乙基丁基2-(((*S*)-(((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-(4-胺基吡咯-并[2,1-*f*][1,2,4]三吡-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲氧基)(苯氧基)磷酸基)胺基)丙酸酯，且CAS註冊號係1809249-37-3。式Ia化合物亦稱為瑞德西韋(remdesivir)及GS-5734。式Ia化合物或其醫藥學上可接受之鹽具有以下結構：



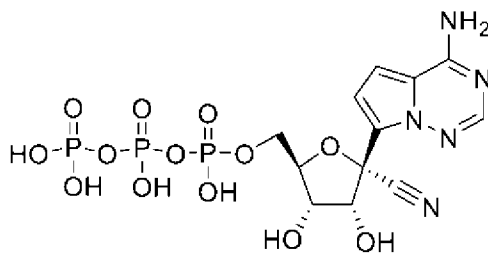
式Ia。

【0060】式Ib化合物係描述於WO2016/069826中。式Ib化合物之IUPAC名稱係(S)-2-乙基丁基2-(((R)-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-氨基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吡-7-基)-5-氰基-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)(苯氧基)磷酸基)胺基)丙酸酯。式Ib化合物或其醫藥學上可接受之鹽具有以下結構：



式Ib。

【0061】在一些實施例中，向有需要之人類投與式I、式Ia或式Ib化合物或其醫藥學上可接受之鹽產生式II化合物或其醫藥學上可接受之鹽：



式II。

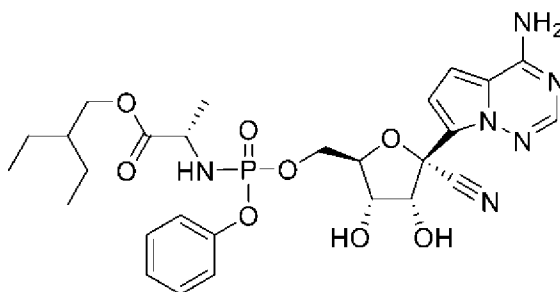
【0062】可以任何合適形式使用式I、式Ia或式Ib化合物。舉例而言，式I、式Ia或式Ib化合物可為非晶形或結晶的。在一些實施例中，式I、式Ia或式Ib化合物係非晶形。在一些實施例中，式I、式Ia或式Ib化合物係結晶的。

【0063】用於本發明之方法及組合物中之式Ia化合物的結晶形係描述於美國專利申請公開案第2018/0346504號中。舉例而言，式Ia化合物可為如美國專利申請公開案第20180346504號中所述之結晶形I、結晶形II、

結晶形III或結晶形IV或其組合。在一些實施例中，式Ia化合物係結晶的。

【0064】式I、式Ia及式Ib化合物或其醫藥學上可接受之鹽可與一或多種醫藥學上可接受之賦形劑組合。在一些實施例中，醫藥學上可接受之賦形劑包含水性媒劑。在一些實施例中，本文提供之醫藥組合物包含式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽及水性媒劑。在一些實施例中，本文提供之醫藥組合物包含式Ia化合物或其醫藥學上可接受之鹽及水性媒劑。在一些實施例中，本文提供之醫藥組合物包含式Ib化合物或其醫藥學上可接受之鹽及水性載體。水性媒劑包含水及視情況存在之一或多種選自以下之組分：共溶劑、界面活性劑、懸浮劑、張力劑、緩衝液、環糊精及抗微生物劑或防腐劑。例示性調配物可見於美國專利申請公開案第2019/0083525號中。

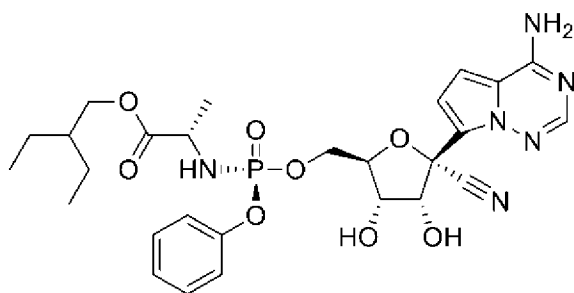
【0065】在一些實施例中，治療有需要之人類中之病毒感染的方法包含向該人類投與式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽：



式I。

在一些實施例中，該方法包含投與式I化合物。

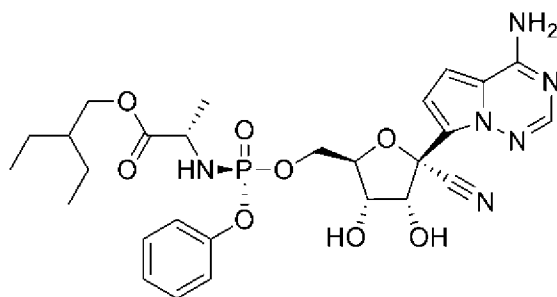
【0066】在一些實施例中，治療有需要之人類中之病毒感染的方法包含向該人類投與式Ia化合物或其醫藥學上可接受之鹽：



式Ia。

在一些實施例中，該方法包含投與式Ia化合物。

【0067】 在一些實施例中，治療有需要之人類中之病毒感染的方法包含向該人類投與式Ib化合物或其醫藥學上可接受之鹽：



式Ib。

在一些實施例中，該方法包含投與式Ib化合物。

【0068】 可藉由適用於待治療之病況的任何途徑投與本發明之化合物。合適途徑包括經口、經直腸、經鼻(包括吸入)、經肺、局部(包括口頰及舌下)、經陰道及非經腸(包括皮下、肌內、靜脈內、皮內、鞘內及硬膜外)、植入及類似途徑。應理解，較佳途徑可例如隨該人類之病況而改變。

【0069】 在一些實施例中，藉由吸入或靜脈內方式投與式I、式Ia或式Ib化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，靜脈內投與式I、式Ia或式Ib化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，藉由吸入投與式I、式Ia或式Ib化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0070】 在一些實施例中，一日一次或一日兩次地投與式I、式Ia或

式Ib化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，一日一次地投與式I、式Ia或式Ib化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0071】 在一些實施例中，該人類重至少40 kg，且在第1日以150-250 mg之第一劑量投與式I、式Ia或式Ib化合物或其醫藥學上可接受之鹽，且在隨後4日之每日以50-150 mg之第二劑量投與。在一些實施例中，投與50-150 mg之第二劑量另外持續1至5日。在一些實施例中，該人類重至少40 kg，且在第1日以150-250 mg之第一劑量投與式I、式Ia或式Ib化合物或其醫藥學上可接受之鹽，且在隨後4、5、6、7、8或9日之每日以50-150 mg之第二劑量投與。在一些實施例中，該人類重至少40 kg，且在第1日以150-250 mg之第一劑量投與式I、式Ia或式Ib化合物或其醫藥學上可接受之鹽，且在隨後9日之每日以50-150 mg之第二劑量投與。在一些實施例中，一日一次地投與式I、式Ia或式Ib化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，在約30至約120分鐘內投與式I、式Ia或式Ib化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0072】 在一些實施例中，該人類重至少40 kg，且在第1日以200 mg之第一劑量靜脈內投與式I、式Ia或式Ib化合物或其醫藥學上可接受之鹽，且在隨後4日之每日以100 mg之第二劑量靜脈內投與。在一些實施例中，投與100 mg之第二劑量另外持續1至5日。在一些實施例中，該人類重至少40 kg，且在第1日以200 mg之第一劑量靜脈內投與式I、式Ia或式Ib化合物或其醫藥學上可接受之鹽，且在隨後4、5、6、7、8或9日之每日以100 mg之第二劑量靜脈內投與。在一些實施例中，該人類重至少40 kg，且在第1日以200 mg之第一劑量靜脈內投與式I、式Ia或式Ib化合物或其醫藥學上可接受之鹽，且在隨後9日之每日以100 mg之第二劑量靜脈內

投與。在一些實施例中，一日一次地靜脈內投與式I、式Ia或式Ib化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，在約30至約120分鐘內靜脈內投與式I、式Ia或式Ib化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0073】 在一些實施例中，該人類重至少40 kg，且在第1日以150-250 mg之第一劑量投與式Ia化合物或其醫藥學上可接受之鹽，且在隨後4日之每日以50-150 mg之第二劑量投與。在一些實施例中，投與50-150 mg之第二劑量另外持續1至5日。在一些實施例中，該人類重至少40 kg，且在第1日以150-250 mg之第一劑量投與式Ia化合物或其醫藥學上可接受之鹽，且在隨後4、5、6、7、8或9日之每日以50-150 mg之第二劑量投與。在一些實施例中，該人類重至少40 kg，且在第1日以150-250 mg之第一劑量投與式Ia化合物或其醫藥學上可接受之鹽，且在隨後9日之每日以50-150 mg之第二劑量投與。在一些實施例中，一日一次地投與式Ia化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，在約30至約120分鐘內投與式Ia化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0074】 在一些實施例中，該人類重至少40 kg，且在第1日以200 mg之第一劑量靜脈內投與式Ia化合物或其醫藥學上可接受之鹽，且在隨後4日之每日以100 mg之第二劑量靜脈內投與。在一些實施例中，投與100 mg之第二劑量另外持續1至5日。在一些實施例中，該人類重至少40 kg，且在第1日以200 mg之第一劑量靜脈內投與式Ia化合物或其醫藥學上可接受之鹽，且在隨後4、5、6、7、8或9日之每日以100 mg之第二劑量靜脈內投與。在一些實施例中，該人類重至少40 kg，且在第1日以200 mg之第一劑量靜脈內投與式Ia化合物或其醫藥學上可接受之鹽，且在隨後9日之每日以100 mg之第二劑量靜脈內投與。在一些實施例中，一日一次

地靜脈內投與式Ia化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，在約30至約120分鐘內靜脈內投與式Ia化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0075】 在一些實施例中，該人類重3.5 kg至小於40 kg，且在第1日以2.5-10 mg/kg之第一劑量投與式I、式Ia或式Ib化合物或其醫藥學上可接受之鹽，且在隨後4日之每日以1-5 mg/kg之第二劑量投與。在一些實施例中，投與1-5 mg/kg之第二劑量另外持續1至5日。在一些實施例中，該人類重3.5 kg至小於40 kg，且在第1日以2.5-10 mg/kg之第一劑量投與式I、式Ia或式Ib化合物或其醫藥學上可接受之鹽，且在隨後4、5、6、7、8或9日之每日以1-5 mg/kg之第二劑量投與。在一些實施例中，該人類重3.5 kg至小於40 kg，且在第1日以2.5-10 mg/kg之第一劑量投與式I、式Ia或式Ib化合物或其醫藥學上可接受之鹽，且在隨後9日之每日以1-5 mg/kg之第二劑量投與。在一些實施例中，一日一次地投與式I、式Ia或式Ib化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，在約30至約120分鐘內投與式I、式Ia或式Ib化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0076】 在一些實施例中，該人類重3.5 kg至小於40 kg，且在第1日以5 mg/kg之第一劑量靜脈內投與式I、式Ia或式Ib化合物或其醫藥學上可接受之鹽，且在隨後4日之每日以2.5 mg/kg之第二劑量靜脈內投與。在一些實施例中，投與2.5 mg/kg之第二劑量另外持續1至5日。在一些實施例中，該人類重3.5 kg至小於40 kg，且在第1日以5 mg/kg之第一劑量靜脈內投與式I、式Ia或式Ib化合物或其醫藥學上可接受之鹽，且在隨後4、5、6、7、8或9日之每日以2.5 mg/kg之第二劑量靜脈內投與。在一些實施例中，該人類重3.5 kg至小於40 kg，且在第1日以5 mg/kg之第一劑量靜脈內投與式I、式Ia或式Ib化合物或其醫藥學上可接受之鹽，且在隨後9日之每

日以2.5 mg/kg之第二劑量靜脈內投與。在一些實施例中，一日一次地靜脈內投與式I、式Ia或式Ib化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，在約30至約120分鐘內靜脈內投與式I、式Ia或式Ib化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0077】 在一些實施例中，該人類重3.5 kg至小於40 kg，且在第1日以2.5-10 mg/kg之第一劑量投與式Ia化合物或其醫藥學上可接受之鹽，且在隨後4日之每日以1-5 mg/kg之第二劑量投與。在一些實施例中，投與1-5 mg/kg之第二劑量另外持續1至5日。在一些實施例中，該人類重3.5 kg至小於40 kg，且在第1日以2.5-10 mg/kg之第一劑量投與式Ia化合物或其醫藥學上可接受之鹽，且在隨後4、5、6、7、8或9日之每日以1-5 mg/kg之第二劑量投與。在一些實施例中，該人類重3.5 kg至小於40 kg，且在第1日以2.5-10 mg/kg之第一劑量投與式Ia化合物或其醫藥學上可接受之鹽，且在隨後9日之每日以1-5 mg/kg之第二劑量投與。在一些實施例中，一日一次地投與式Ia化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，在約30至約120分鐘內投與式Ia化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0078】 在一些實施例中，該人類重3.5 kg至小於40 kg，且在第1日以5 mg/kg之第一劑量靜脈內投與式Ia化合物或其醫藥學上可接受之鹽，且在隨後4日之每日以2.5 mg/kg之第二劑量靜脈內投與。在一些實施例中，投與2.5 mg/kg之第二劑量另外持續1至5日。在一些實施例中，該人類重3.5 kg至小於40 kg，且在第1日以5 mg/kg之第一劑量靜脈內投與式Ia化合物或其醫藥學上可接受之鹽，且在隨後4、5、6、7、8或9日之每日以2.5 mg/kg之第二劑量靜脈內投與。在一些實施例中，該人類重3.5 kg至小於40 kg，且在第1日以5 mg/kg之第一劑量靜脈內投與式Ia化合物或其

醫藥學上可接受之鹽，且在隨後9日之每日以2.5 mg/kg之第二劑量靜脈內投與。在一些實施例中，一日一次地靜脈內投與式Ia化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，在約30至約120分鐘內靜脈內投與式Ia化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0079】

C. 病毒感染

可藉由本發明之方法治療任何合適的病毒感染。在一些實施例中，病毒感染係由選自由以下組成之群的病毒導致：沙粒病毒科、冠狀病毒科、絲狀病毒科、黃病毒科、肺病毒科及副黏液病毒科。

【0080】在一些實施例中，病毒感染係由沙粒病毒科病毒導致。在一些實施例中，治療沙粒病毒科病毒感染之方法包含投與本發明之化合物，諸如式I、式Ia或式Ib化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，該方法包含藉由投與本文提供之本發明之化合物治療選自由以下組成之群的沙粒病毒科病毒感染：阿帕華約病毒(Allpahuayo virus, ALLV)、阿馬帕里病毒(Amapari virus, AMAV)、熊峽谷病毒(Bear Canyon virus, BCNV)、卡塔琳娜病毒(Catarina virus)、查帕雷病毒(Chapare virus)、庫皮科斯病毒(Cupixi virus, CPXV)、丹德農病毒(Dandenong virus)、彎曲病毒(Flexal virus, FLEV)、瓜納里托病毒(Guanarito virus, GTOV)、伊皮病毒(Ippy virus, IPPYV)、胡寧病毒(Junin virus, JUNV)、卡多卡病毒(Kodoko virus)、賴薩病毒(Lassa virus, LASV)、拉丁病毒(Latino virus, LATV)、淋巴細胞脈絡叢腦膜炎病毒(LCMV)、盧約病毒(Lujo virus)、馬丘波病毒(Machupo virus, MACV)、摩巴拉病毒(Mobala virus, MOBV)、莫羅戈羅病毒(Morogoro

virus)、莫佩亞病毒(Mopeia virus, MOPV)、奧利韋羅斯病毒(Oliveros virus, OLVV)、巴拉那病毒(Parana virus, PARV)、伯欽特病毒(Pichinde virus, PICV)、皮尼亞爾病毒(Pinhal virus)、皮里托病毒(Piritital virus, PIRV)、薩比亞病毒(Sabia virus, SABV)、史金納坦克病毒(Skinner Tank virus)、塔卡里病毒(Tacaribe virus, TCRV)、亞米病毒(Tamiami virus, TAMV)及白水河病毒(Whitewater Arroyo virus, WWAV)。在一些實施例中，沙粒病毒科病毒係賴薩病毒或胡寧病毒。在一些實施例中，該方法包含藉由投與本文提供之本發明之化合物治療賴薩病毒感染。在一些實施例中，該方法包含藉由投與本文提供之本發明之化合物治療胡寧病毒感染。

【0081】 在一些實施例中，病毒感染係由冠狀病毒科病毒導致。在一些實施例中，治療冠狀病毒科病毒感染之方法包含投與本發明之化合物，諸如式I、式Ia或式Ib化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，冠狀病毒科病毒感染係選自由以下組成之群：嚴重急性呼吸道症候群(SARS)感染、SARS-CoV-2 (亦稱為2019-nCoV及COVID-19)感染、中東呼吸症候群(MERS)感染、其他人類冠狀病毒(229E、NL63、0C43、HKU1或WW1)感染或人畜共通冠狀病毒(PEDV或HKU CoV分離菌，諸如HKU3、HKU5或HKU9)感染。在一些實施例中，冠狀病毒科病毒係SARS、SARS-CoV-2或MERS。在一些實施例中，冠狀病毒科病毒係SARS。在一些實施例中，冠狀病毒科病毒係SARS-CoV-2。在一些實施例中，冠狀病毒科病毒係MERS。在一些實施例中，病毒感染係由與選自以下之病毒聚合酶具有至少70%序列同源性之病毒導致：SARS-CoV聚合酶、SARS-CoV-2聚合酶及MERS聚合酶。在一些實施例中，病毒感染係

由與選自以下之病毒聚合酶具有至少80%序列同源性之病毒導致：SARS-CoV聚合酶、SARS-CoV-2聚合酶及MERS聚合酶。在一些實施例中，病毒感染係由與選自以下之病毒聚合酶具有至少90%序列同源性之病毒導致：SARS-CoV聚合酶、SARS-CoV-2聚合酶及MERS聚合酶。在一些實施例中，病毒感染係由與選自以下之病毒聚合酶具有至少95%序列同源性之病毒導致：SARS-CoV聚合酶、SARS-CoV-2聚合酶及MERS聚合酶。在一些實施例中，病毒感染係由與選自以下之病毒聚合酶具有至少97%序列同源性之病毒導致：SARS-CoV聚合酶、SARS-CoV-2聚合酶及MERS聚合酶。在一些實施例中，病毒感染係由與選自以下之病毒聚合酶具有至少99%序列同源性之病毒導致：SARS-CoV聚合酶、SARS-CoV-2聚合酶及MERS聚合酶。

【0082】 在一些實施例中，病毒感染係由絲狀病毒科病毒導致。在一些實施例中，治療絲狀病毒科病毒感染之方法包含投與本發明之化合物，諸如式I、式Ia或式Ib化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，絲狀病毒科病毒係伊波拉病毒(Ebola)或馬堡病毒(Marburg)。在一些實施例中，絲狀病毒科病毒係伊波拉病毒。在一些實施例中，伊波拉病毒係選自由以下組成之群：扎伊爾病毒(Zaire) (亦即，伊波拉病毒，EBOV)、蘇丹病毒(Sudan)、泰加林病毒(Tai Forest)、本迪布焦病毒(Bundibugyo)及里斯頓病毒(Reston)。在一些實施例中，絲狀病毒科病毒係馬堡病毒。

【0083】 在一些實施例中，病毒感染係由黃病毒科病毒導致。在一些實施例中，治療黃病毒科病毒感染之方法包含投與本發明之化合物，諸如式I、式Ia或式Ib化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，

黃病毒科病毒係選自由以下組成之群：登革熱病毒(dengue)、黃熱病病毒、西尼羅病毒(West Nile)及茲卡病毒(Zika)。在一些實施例中，治療登革熱病毒感染之方法包含投與本文提供之本發明的化合物。在一些實施例中，黃病毒科病毒係黃熱病病毒。在一些實施例中，治療黃熱病病毒感染之方法包含投與本文提供之本發明的化合物。在一些實施例中，治療西尼羅病毒感染之方法包含投與本文提供之本發明的化合物。在一些實施例中，治療茲卡病毒感染之方法包含投與本文提供之本發明的化合物。在一些實施例中，治療C型肝炎病毒感染之方法包含投與本文提供之本發明的化合物。

【0084】 在一些實施例中，病毒感染係由肺病毒科病毒導致。在一些實施例中，治療肺病毒科病毒感染之方法包含投與本發明之化合物，諸如式I、式Ia或式Ib化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，肺病毒科病毒係呼吸道融合病毒或人類間質肺炎病毒。在一些實施例中，肺病毒科病毒係呼吸道融合病毒。在一些實施例中，肺病毒科病毒係人類間質肺炎病毒。

【0085】 在一些實施例中，病毒感染係由副黏液病毒科病毒導致。在一些實施例中，治療副黏液病毒科病毒感染之方法包含投與本發明之化合物，諸如式I、式Ia或式Ib化合物或其醫藥學上可接受之鹽。副黏液病毒科病毒包括(但不限於)立百(Nipah)病毒、亨德拉(Hendra)病毒、麻疹、流行性腮腺炎及副流行性感冒病毒。在一些實施例中，副黏液病毒科病毒係立百病毒或副流行性感冒病毒。在一些實施例中，副黏液病毒科病毒係立百病毒。在一些實施例中，副黏液病毒科病毒係副流行性感冒病毒。

【0086】 在一些實施例中，本發明提供一種本文提供之本發明的化

合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用於治療沙粒病毒科病毒感染之方法。在一些實施例中，本發明提供一種本文提供之本發明的化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用於藉由投與本文提供之本發明之化合物治療選自以下之群的沙粒病毒科病毒感染之方法：阿帕華約病毒(ALLV)、阿馬帕里病毒(AMAV)、熊峽谷病毒(BCNV)、卡塔琳娜病毒、查帕雷病毒、庫皮科斯病毒(CPXV)、丹德農病毒、彎曲病毒(FLEV)、瓜納里托病毒(GTOV)、伊皮病毒(IPPYV)、胡寧病毒(JUNV)、卡多卡病毒、賴薩病毒(LASV)、拉丁病毒(LATV)、淋巴細胞脈絡叢腦膜炎病毒(LCMV)、盧約病毒、馬丘波病毒(MACV)、摩巴拉病毒(MOBV)、莫羅戈羅病毒、莫佩亞病毒(MOPV)、奧利韋羅斯病毒(OLVV)、巴拉那病毒(PARV)、伯欽特病毒(PICV)、皮尼亞爾病毒、皮里托病毒(PIRV)、薩比亞病毒(SABV)、史金納坦克病毒、塔卡里病毒(TCRV)、亞米病毒(TAMV)及白水河病毒(WWAV)。在一些實施例中，沙粒病毒科病毒係賴薩病毒或胡寧病毒。在一些實施例中，本發明提供一種本文提供之本發明的化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用於治療賴薩病毒感染之方法。在一些實施例中，本發明提供一種本文提供之本發明的化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用於治療胡寧病毒感染之方法。

【0087】 在一些實施例中，本發明提供一種本文提供之本發明的化合物，其用於治療冠狀病毒科病毒感染之方法。在一些實施例中，冠狀病毒科病毒感染係選自由以下組成之群：嚴重急性呼吸道症候群(SARS)感染、SARS-CoV-2 (亦稱為2019-nCov及COVID-19)感染、中東呼吸症候群(MERS)感染、其他人類冠狀病毒(229E、NL63、0C43、HKU1或WW1)感染或人畜共通冠狀病毒(PEDV或HKU CoV分離菌，諸如HKU3、

HKU5或HKU9)感染。在一些實施例中，冠狀病毒科病毒係SARS、SARS-CoV-2或MERS。在一些實施例中，冠狀病毒科病毒係SARS。在一些實施例中，本發明提供一種本文提供之本發明的化合物，其用於治療嚴重急性呼吸道症候群(SARS)感染之方法。在一些實施例中，冠狀病毒科病毒係SARS-CoV-2。在一些實施例中，本發明提供一種本文提供之本發明的化合物，其用於治療SARS-nCoV-2感染之方法。在一些實施例中，冠狀病毒科病毒係MERS。在一些實施例中，本發明提供一種本文提供之本發明的化合物，其用於治療中東呼吸症候群(MERS)感染之方法。

【0088】 在一些實施例中，本發明提供一種本文提供之本發明的化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用於治療絲狀病毒科病毒感染之方法。在一些實施例中，絲狀病毒科病毒係伊波拉病毒或馬堡病毒。在一些實施例中，絲狀病毒科病毒係伊波拉病毒。在一些實施例中，本發明提供一種本文提供之本發明的化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用於治療伊波拉病毒感染之方法。在一些實施例中，本發明提供一種本文提供之本發明的化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用於治療選自由以下組成之群的伊波拉病毒感染之方法：扎伊爾病毒(亦即，伊波拉病毒，EBOV)、蘇丹病毒、泰加林病毒、本迪布焦病毒及里斯頓病毒。在一些實施例中，絲狀病毒科病毒係馬堡病毒。在一些實施例中，本發明提供一種本文提供之本發明的化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用於治療馬堡病毒感染之方法。

【0089】 在一些實施例中，本發明提供一種本文提供之本發明的化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用於治療黃病毒科病毒感染之方法。在一些實施例中，黃病毒科病毒係選自由以下組成之群：登革熱病毒、黃熱病病毒、西尼羅病毒及茲卡病毒。在一些實施例中，黃病毒科病毒係登革

熱病毒。在一些實施例中，黃病毒科病毒係黃熱病病毒。在一些實施例中，黃病毒科病毒係西尼羅病毒。在一些實施例中，黃病毒科病毒係茲卡病毒。在一些實施例中，黃病毒科病毒係C型肝炎病毒。

【0090】 在一些實施例中，本發明提供一種本文提供之本發明的化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用於治療肺病毒科病毒感染之方法。在一些實施例中，肺病毒科病毒係呼吸道融合病毒或人類間質肺炎病毒。在一些實施例中，肺病毒科病毒係呼吸道融合病毒。在一些實施例中，肺病毒科病毒係人類間質肺炎病毒。

【0091】 在一些實施例中，本發明提供一種本文提供之本發明的化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用於治療副黏液病毒科病毒感染之方法。副黏液病毒科病毒包括(但不限於)立百病毒、亨德拉病毒、麻疹、流行性腮腺炎及副流行性感冒病毒。在一些實施例中，副黏液病毒科病毒係立百病毒或副流行性感冒病毒。在一些實施例中，副黏液病毒科病毒係立百病毒。在一些實施例中，副黏液病毒科病毒係副流行性感冒病毒。

【0092】 在一些實施例中，本發明提供本文提供之本發明的化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其用於製造用以治療沙粒病毒科病毒感染之藥品。在一些實施例中，本發明提供本文提供之本發明的化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其用於製造用以治療選自以下之群的沙粒病毒科病毒感染之藥品：阿帕華約病毒(ALLV)、阿馬帕里病毒(AMAV)、熊峽谷病毒(BCNV)、卡塔琳娜病毒、查帕雷病毒、庫皮科斯病毒(CPXV)、丹德農病毒、彎曲病毒(FLEV)、瓜納里托病毒(GTOV)、伊皮病毒(IPPYV)、胡寧病毒(JUNV)、卡多卡病毒、賴薩病毒(LASV)、拉丁病毒(LATV)、淋巴細胞脈絡叢腦膜炎病毒(LCMV)、盧約病毒、馬丘

波病毒(MACV)、摩巴拉病毒(MOBV)、莫羅戈羅病毒、莫佩亞病毒(MOPV)、奧利韋羅斯病毒(OLVV)、巴拉那病毒(PARV)、伯欽特病毒(PICV)、皮尼亞爾病毒、皮里托病毒(PIRV)、薩比亞病毒(SABV)、史金納坦克病毒、塔卡里病毒(TCRV)、亞米病毒(TAMV)及白水河病毒(WWAV)。在一些實施例中，沙粒病毒科病毒係賴薩病毒或胡寧病毒。在一些實施例中，本發明提供本文提供之本發明的化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其用於製造用以治療賴薩病毒感染之藥品。在一些實施例中，本發明提供本文提供之本發明的化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其用於製造用以治療胡寧病毒感染之藥品。

【0093】 在一些實施例中，本發明提供本文提供之本發明的化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其用於製造用以治療冠狀病毒科病毒感染之藥品。在一些實施例中，冠狀病毒科病毒感染係選自由以下組成之群：嚴重急性呼吸道症候群(SARS)感染、SARS-CoV-2 (亦稱為2019-nCoV及COVID-19)感染、中東呼吸症候群(MERS)感染、其他人類冠狀病毒(229E、NL63、0C43、HKU1或WW1)感染或人畜共通冠狀病毒(PEDV或HKU CoV分離菌，諸如HKU3、HKU5或HKU9)感染。在一些實施例中，冠狀病毒科病毒係SARS、SARS-CoV-2或MERS。在一些實施例中，冠狀病毒科病毒係SARS。在一些實施例中，本發明提供本文提供之本發明的化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其用於製造用以治療SARS感染之藥品。在一些實施例中，冠狀病毒科病毒係SARS-CoV-2。在一些實施例中，本發明提供本文提供之本發明的化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其用於製造用以治療SARS-nCoV-2感染之藥品。在一些實施例中，冠狀病毒科病毒係MERS。在一些實施例中，本發明提供本

文提供之本發明的化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其用於製造用以治療MERS感染之藥品。

【0094】 在一些實施例中，本發明提供本文提供之本發明的化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其用於製造用以治療絲狀病毒科病毒感染之藥品。在一些實施例中，絲狀病毒科病毒係伊波拉病毒或馬堡病毒。在一些實施例中，絲狀病毒科病毒係伊波拉病毒。在一些實施例中，本發明提供本文提供之本發明的化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其用於製造用以治療伊波拉病毒感染之藥品。在一些實施例中，本發明提供本文提供之本發明的化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其用於製造用以治療選自由以下組成之群的伊波拉病毒感染之藥品：扎伊爾病毒(亦即，伊波拉病毒，EBOV)、蘇丹病毒、泰加林病毒、本迪布焦病毒及里斯頓病毒。在一些實施例中，本發明提供本文提供之本發明的化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其用於製造用以治療馬堡病毒感染之藥品。

【0095】 在一些實施例中，本發明提供本文提供之本發明的化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其用於製造用以治療黃病毒科病毒感染之藥品。在一些實施例中，黃病毒科病毒係選自由以下組成之群：登革熱病毒、黃熱病病毒、西尼羅病毒及茲卡病毒。在一些實施例中，黃病毒科病毒係登革熱病毒。在一些實施例中，黃病毒科病毒係黃熱病病毒。在一些實施例中，黃病毒科病毒係西尼羅病毒。在一些實施例中，黃病毒科病毒係茲卡病毒。在一些實施例中，黃病毒科病毒係C型肝炎病毒。

【0096】 在一些實施例中，本發明提供本文提供之本發明的化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用於製造用以治療肺病毒科病毒感染之藥品。在一些實施例中，肺病毒科病毒係呼吸道融合病毒或人類間質肺炎病

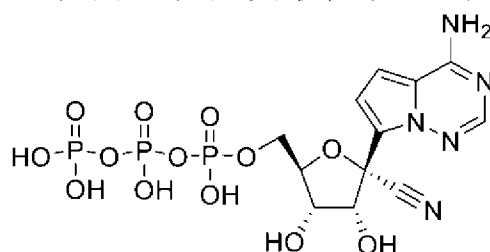
毒。在一些實施例中，肺病毒科病毒係呼吸道融合病毒。在一些實施例中，肺病毒科病毒係人類間質肺炎病毒。

【0097】 在一些實施例中，本發明提供本文提供之本發明的化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用於製造用以治療副黏液病毒科病毒感染之藥品。副黏液病毒科病毒包括(但不限於)立百病毒、亨德拉病毒、麻疹、流行性腮腺炎及副流行性感冒病毒。在一些實施例中，副黏液病毒科病毒係立百病毒或副流行性感冒病毒。在一些實施例中，副黏液病毒科病毒係立百病毒。在一些實施例中，副黏液病毒科病毒係副流行性感冒病毒。

【0098】

D. 其他用途

在一些實施例中，本發明提供一種使有需要之人類中的式II化合物或其醫藥學上可接受之鹽的血漿或血液濃度最佳化之方法：



式II，

該方法包含向該人類投與抗病毒化合物，其中未向該人類投與氯喹或其類似物或鹽，抗病毒化合物在投與至該人類時轉化為式II化合物，且在無氯喹或其類似物或鹽之情況下使式II化合物之血漿或血液濃度最佳化。在一些實施例中，在向該人類投與抗病毒化合物之1日內，未向該人類投與氯喹或其類似物或鹽。在一些實施例中，在向該人類投與抗病毒化合物之10日內，未向該人類投與氯喹或其類似物或鹽。

【0099】 在一些實施例中，在向該人類投與抗病毒化合物的30分

鐘、1小時、2小時、3小時、4小時、6小時、8小時、10小時、12小時、14小時、16小時、20小時或24小時內，未向該人類投與氯喹或其類似物或鹽。在一些實施例中，在向該人類投與抗病毒化合物的1日、2日、3日、4日、5日、6日、7日、8日、9日、10日、14日、21日、28日、30日、45日、60日、75日、90日、120日、150日、180日、210日、240日、270日、300日、330日或365日內，未向該人類投與氯喹或其類似物或鹽。在一些實施例中，在向該人類投與第一劑量之抗病毒化合物時，該人類具有小於50 ng/mL，諸如小於45 ng/mL、40 ng/mL、35 ng/mL、30 ng/mL、25 ng/mL、20 ng/mL、15 ng/mL、10 ng/mL或5 ng/mL之氯喹或其類似物或鹽之血漿或血液濃度。在一些實施例中，在向該人類投與第一劑量之抗病毒化合物時，該人類具有小於50 ng/mL之氯喹或其類似物或鹽的血漿或血液濃度。

【0100】 在一些實施例中，抗病毒化合物係式I、式Ia或式Ib化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，相較於用氯喹或其類似物或鹽及抗病毒化合物治療之參考人類中的式II化合物之第二濃度，該人類中之該式II化合物的血漿或血液濃度更高。在一些實施例中，相較於用氯喹或其類似物或鹽及抗病毒化合物治療之參考人類中的化合物之第二濃度，該人類中之式II化合物的血漿或血液濃度高約1.1倍至約10倍，諸如約1.2倍至約5倍、約1.3倍至約5倍、約1.2倍至約4倍、約1.3倍至約4倍、約1.2倍至約3倍、約1.3倍至約3倍、約1.2倍至約2倍或約1.3倍至約2倍。在一些實施例中，相較於用氯喹或其類似物或鹽及抗病毒化合物治療之參考人類中的化合物之第二濃度，該人類中之式II化合物的血漿或血液濃度高至少1.1倍，諸如至少1.2倍、1.3倍、1.4倍、1.5倍、1.6倍、1.7倍、1.8倍、

1.9倍、2倍、2.1倍、2.2倍、2.3倍、2.4倍、2.5倍、2.6倍、2.7倍、2.8倍、2.9倍、3倍、3.2倍、3.5倍、3.6倍、3.8倍、4倍、4.2倍、4.4倍、4.6倍、4.8倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍或10倍。

【0101】 在一些實施例中，本發明提供一種使有需要之人類中的式II化合物或其醫藥學上可接受之鹽的血漿或血液濃度最佳化之方法，其包含：(a)向該人類投與式I、式Ia或式Ib化合物或其醫藥學上可接受之鹽；(b)量測該人類中之式II化合物的血漿或血液濃度；及(c)調整式I、式Ia或式Ib化合物之任何剩餘劑量以使該人類中之式II化合物的血漿或血液濃度最佳化。在一些實施例中，該方法包含向該人類投與一個日劑量。在一些實施例中，該方法包含向該人類投與10個日劑量。

【0102】 在一些實施例中，相較於用氯喹或其類似物或鹽及式I、式Ia或式Ib化合物或其醫藥學上可接受之鹽治療之參考人類中的化合物之第二濃度，該人類中之式II化合物的血漿或血液濃度高約1.1倍至約10倍，諸如約1.2倍至約5倍、約1.3倍至約5倍、約1.2倍至約4倍、約1.3倍至約4倍、約1.2倍至約3倍、約1.3倍至約3倍、約1.2倍至約2倍或約1.3倍至約2倍。在一些實施例中，相較於用氯喹或其類似物或鹽及式I、式Ia或式Ib化合物或其醫藥學上可接受之鹽治療之參考人類中化合物之第二濃度，該人類中之式II化合物的血漿或血液濃度高至少1.1倍，諸如至少1.2倍、1.3倍、1.4倍、1.5倍、1.6倍、1.7倍、1.8倍、1.9倍、2倍、2.1倍、2.2倍、2.3倍、2.4倍、2.5倍、2.6倍、2.7倍、2.8倍、2.9倍、3倍、3.2倍、3.5倍、3.6倍、3.8倍、4倍、4.2倍、4.4倍、4.6倍、4.8倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍或10倍。

【0103】 在一些實施例中，本發明提供一種確定式I、式Ia或式Ib化

合物或其醫藥學上可接受之鹽的投遞劑量之方法，該等化合物係用於治療有需要之人類中之病毒感染，該方法包含：(a)提供原始劑量之式I、式Ia或式Ib化合物或其醫藥學上可接受之鹽；(b)確定是否已向該人類投與氯喹或其類似物或鹽；及(c1)若已向該人類投與氯喹或其類似物或鹽，則提高式I、式Ia或式Ib化合物或其醫藥學上可接受之鹽的原始劑量以確定投遞劑量，或(c2)若未向該人類投與氯喹或其類似物或鹽，則選擇式I、式Ia或式Ib化合物或其醫藥學上可接受之鹽的原始劑量作為投遞劑量。

【0104】 在一些實施例中，確定投遞劑量之方法包含在治療病毒感染之前的1日內，確定是否已向該人類投與氯喹或其類似物。在一些實施例中，該方法包含在治療病毒感染之前的10日內，確定是否已向該人類投與氯喹或其類似物。在一些實施例中，確定是否已向該人類投與氯喹或其類似物包含自我報告、採訪該人類、檢查該人類之醫療記錄或量測該人類中之血漿或血液中氯喹或其類似物或鹽之水平。在一些實施例中，在向該人類投與抗病毒化合物的1日、2日、3日、4日、5日、6日、7日、8日、9日、10日、14日、21日、28日、30日、45日、60日、75日、90日、120日、150日、180日、210日、240日、270日、300日、330日或365日內，未向該人類投與氯喹或其類似物或鹽。

【0105】 在一些實施例中，在接受第一劑量之式I、式Ia或式Ib化合物或其醫藥學上可接受之鹽的30分鐘、1小時、2小時、3小時、4小時、5小時、6小時、8小時、10小時、12小時、16小時或20小時內，未向該人類投與氯喹或其類似物或鹽。

【0106】 在一些實施例中，當在治療病毒感染之前，已向該人類投與氯喹或其類似物或鹽時，該方法包含提高式I、式Ia或式Ib化合物或其

醫藥學上可接受之鹽的原始劑量，提高約1.1倍至約10倍以確定投遞劑量，或提高約1.2倍至約5倍、約1.3倍至約5倍、約1.2倍至約4倍、約1.3倍至約4倍、約1.2倍至約3倍、約1.3倍至約3倍、約1.2倍至約2倍或約1.3倍至約2倍以確定投遞劑量。在一些實施例中，當在治療病毒感染之前，已向該人類投與氯喹或其類似物或鹽時，該方法包含提高式I、式Ia或式Ib化合物或其醫藥學上可接受之鹽的原始劑量，提高至少1.1倍以確定投遞劑量，或提高至少1.2倍、1.3倍、1.4倍、1.5倍、1.6倍、1.7倍、1.8倍、1.9倍、2倍、2.1倍、2.2倍、2.3倍、2.4倍、2.5倍、2.6倍、2.7倍、2.8倍、2.9倍、3倍、3.2倍、3.5倍、3.6倍、3.8倍、4倍、4.2倍、4.4倍、4.6倍、4.8倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍或10倍以確定投遞劑量。在一些實施例中，在接受第一劑量之式I、式Ia或式Ib化合物或其醫藥學上可接受之鹽的30分鐘、1小時、2小時、3小時、4小時、5小時、6小時、8小時、10小時、12小時、16小時或20小時內，未向該人類投與氯喹或其類似物或鹽。在一些實施例中，在向該人類投與抗病毒化合物的1日、2日、3日、4日、5日、6日、7日、8日、9日、10日、14日、21日、28日、30日、45日、60日、75日、90日、120日、150日、180日、210日、240日、270日、300日、330日或365日內，未向該人類投與氯喹或其類似物或鹽。

【0107】 在一些實施例中，本發明提供一種在有需要之人類中形成式II化合物之方法，其包含向該人類投與治療有效量之式Ia化合物，且指示該人類不要服用氯喹或其類似物或鹽，其中在無氯喹或其類似物或鹽之情況下，式Ia化合物代謝為式II化合物。在一些實施例中，在接受第一劑量之式Ia化合物的30分鐘、1小時、2小時、3小時、4小時、5小時、6小

時、8小時、10小時、12小時、16小時或20小時內，未向該人類投與氯喹或其類似物或鹽。在一些實施例中，在投與式Ia化合物的1日、2日、3日、4日、5日、6日、7日、8日、9日、10日、14日、21日、28日、30日、45日、60日、75日、90日、120日、150日、180日、210日、240日、270日、300日、330日或365日內，未向該人類投與氯喹或其類似物或鹽。在一些實施例中，指示該人類不要服用氯喹或其類似物或鹽後，該人類在投與式Ia化合物之前等待至少1日。

【0108】 在一些實施例中，本發明提供一種在患有病毒感染之人類中降低式Ia化合物或其醫藥學上可接受之鹽的功效減弱之風險的方法，其包含：**(a)**在投與式Ia化合物或其醫藥學上可接受之鹽之前，確定該人類是否已服用氯喹或其類似物或鹽，**(b)**指示該人類在用式Ia化合物或其醫藥學上可接受之鹽治療時不要服用氯喹或其類似物或鹽，及**(c)**向該人類投與式Ia化合物或其醫藥學上可接受之鹽，由此降低式Ia化合物或其醫藥學上可接受之鹽的功效減弱之風險。在一些實施例中，在接受第一劑量之式I、式Ia或式Ib化合物或其醫藥學上可接受之鹽的30分鐘、1小時、2小時、3小時、4小時、5小時、6小時、8小時、10小時、12小時、16小時或20小時內，未向該人類投與氯喹或其類似物或鹽。在一些實施例中，在式Ia化合物或其醫藥學上可接受之鹽的1日、2日、3日、4日、5日、6日、7日、8日、9日、10日、14日、21日、28日、30日、45日、60日、75日、90日、120日、150日、180日、210日、240日、270日、300日、330日或365日內，未向該人類投與氯喹或其類似物或鹽。在一些實施例中，在投與式Ia化合物或其醫藥學上可接受之鹽之前，若確定該人類已服用氯喹或其類似物或鹽，則該人類在投與式Ia化合物或其醫藥學上可接受之鹽之前

等待至少1日。

【0109】對於需要指示該人類不要服用氯喹或其類似物或鹽之本發明的方法，在用式Ia化合物或其醫藥學上可接受之鹽治療時，在接受指示後及在接受式Ia化合物或其醫藥學上可接受之鹽後，若向該人類投與氯喹或其類似物或鹽，則可單獨或組合進行任何數目之行動。在一些實施例中，該人類停止服用氯喹或其類似物或鹽。在一些實施例中，在最終劑量之氯喹或其類似物或鹽後，該人類等待至少30分鐘、1小時、2小時、3小時、4小時、5小時、6小時、8小時、10小時、12小時、16小時或20小時，隨後接受第一劑量之式I、式Ia或式Ib化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，在最終劑量之氯喹或其類似物或鹽後，該人類等待至少1日、2日、3日、4日、5日、6日、7日、8日、9日、10日、14日、21日、28日、30日、45日、60日、75日、90日、120日、150日、180日、210日、240日、270日、300日、330日或365日，隨後接受第一劑量之式I、式Ia或式Ib化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，指示該人類不要服用氯喹或其類似物或鹽後，該人類在投與式Ia化合物或其醫藥學上可接受之鹽之前等待至少1日。在一些實施例中，相較於未投與氯喹或其類似物或鹽之參考人類，該人類服用另外1劑、2劑、3劑、4劑、5劑、6劑、7劑、8劑、9劑或10劑式I、式Ia或式Ib化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，相較於未投與氯喹或其類似物或鹽之參考人類，該人類服用更高劑量之式I、式Ia或式Ib化合物或其醫藥學上可接受之鹽，或相較於未投與氯喹或其類似物或鹽之參考人類，該人類服用劑量高至少1.1倍、1.2倍、1.3倍、1.4倍、1.5倍、1.6倍、1.7倍、1.8倍、1.9倍、2倍、2.1倍、2.2倍、2.3倍、2.4倍、2.5倍、2.6倍、2.7倍、2.8倍、

2.9倍、3倍、3.2倍、3.5倍、3.6倍、3.8倍、4倍、4.2倍、4.4倍、4.6倍、4.8倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍或10倍之式I、式Ia或式Ib化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0110】 在一些實施例中，本發明提供一種預防患有病毒感染之人類中之禁忌症的方法，該方法包含：(a)在投與式Ia化合物或其醫藥學上可接受之鹽之前，確定該人類是否已服用氯喹或其類似物或鹽，(b)指示該人類在用式Ia化合物或其醫藥學上可接受之鹽治療時不要服用氯喹或其類似物或鹽，及(c)向該人類投與式Ia化合物或其醫藥學上可接受之鹽，由此預防該人類中之禁忌症。在一些實施例中，在投與式Ia化合物或其醫藥學上可接受之鹽之前，若確定該人類已服用氯喹或其類似物或鹽，則該人類在投與式Ia化合物或其醫藥學上可接受之鹽之前等待至少1日。

【0111】 在一些實施例中，預防該人類中之禁忌症係與在投與式Ia化合物或其醫藥學上可接受之鹽之前，已服用氯喹或其類似物或鹽或未經指示不要服用氯喹或其類似物或鹽的第二人類作比較。在一些實施例中，在投與式Ia化合物或其醫藥學上可接受之鹽後，在投與式Ia化合物或其醫藥學上可接受之鹽之前，已服用氯喹或其類似物或鹽之第二人類比該人類更易於患有禁忌症。在一些實施例中，在投與式Ia化合物或其醫藥學上可接受之鹽後，在投與式Ia化合物或其醫藥學上可接受之鹽之前，未經指示不要服用氯喹或其類似物或鹽之第二人類比該人類更易於患有禁忌症。在一些實施例中，在投與式Ia化合物或其醫藥學上可接受之鹽後，相較於該人類，第二人類患有禁忌症之可能性高至少1.1倍，諸如1.2倍、1.3倍、1.4倍、1.5倍、1.6倍、1.7倍、1.8倍、1.9倍、2倍、2.1倍、2.2倍、2.3倍、2.4倍、2.5倍、2.6倍、2.7倍、2.8倍、2.9倍、3倍、3.2倍、3.5倍、

3.6倍、3.8倍、4倍、4.2倍、4.4倍、4.6倍、4.8倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍或10倍。

【0112】 在一些實施例中，本發明提供一種在患有病毒感染之人類中維持式Ia化合物或其醫藥學上可接受之鹽的功效之方法，該方法包含：
(a)在投與式Ia化合物或其醫藥學上可接受之鹽之前，確定該人類是否已服用氯喹或其類似物或鹽，(b)指示該人類在用式Ia化合物或其醫藥學上可接受之鹽治療時不要服用氯喹或其類似物或鹽，及(c)向該人類投與式Ia化合物或其醫藥學上可接受之鹽，由此維持式Ia化合物或其醫藥學上可接受之鹽的功效。在一些實施例中，維持功效包含相較於投與式Ia化合物或其醫藥學上可接受之鹽之前未服用氯喹或其類似物或鹽之第二人類，在投與後維持該人類中足夠之式II化合物的血漿或血液濃度。在一些實施例中，投與後該人類中之式II化合物的血漿或血液濃度係投與式Ia化合物或其醫藥學上可接受之鹽之前未服用氯喹或其類似物或鹽之第二人類中式II化合物之第二血漿或血液濃度的約50%至約100%，或投與式Ia化合物或其醫藥學上可接受之鹽之前未服用氯喹或其類似物或鹽之第二人類中式II化合物之第二血漿或血液濃度的約60%至約100%、約70%至約100%、約80%至約100%或約90%至約100%。在一些實施例中，在投與式Ia化合物或其醫藥學上可接受之鹽之前，若確定該人類已服用氯喹或其類似物或鹽，則該人類在投與式Ia化合物或其醫藥學上可接受之鹽之前等待至少1日。

【0113】 在一些實施例中，本發明提供一種降低患有病毒感染之人類中之式II化合物的血漿濃度降低之風險的方法，該方法包含：
(a)在投與式Ia化合物或其醫藥學上可接受之鹽之前，確定該人類是否已服用氯喹或其類似物或鹽，(b)指示該人類在用式Ia化合物或其醫藥學上可接受之鹽

治療時不要服用氯喹或其類似物或鹽，及(c)向該人類投與式Ia化合物或其醫藥學上可接受之鹽，由此降低式II化合物之血漿濃度降低的風險。在一些實施例中，在投與式Ia化合物或其醫藥學上可接受之鹽之前，若確定該人類已服用氯喹或其類似物或鹽，則該人類在投與式Ia化合物或其醫藥學上可接受之鹽之前等待至少1日。

【0114】 在一些實施例中，降低式II化合物之血漿濃度降低的風險包含相較於投與式Ia化合物或其醫藥學上可接受之鹽之前未服用氯喹或其類似物或鹽之第二人類，在投與式Ia化合物或其醫藥學上可接受之鹽後維持該人類之血漿中足夠之式II化合物的濃度。在一些實施例中，投與後該人類中之式II化合物的血漿濃度係投與式Ia化合物或其醫藥學上可接受之鹽之前未服用氯喹或其類似物或鹽之第二人類中式II化合物之第二濃度的約50%至約100%，或投與式Ia化合物或其醫藥學上可接受之鹽之前未服用氯喹或其類似物或鹽之第二人類中式II化合物之第二濃度的約60%至約100%、約70%至約100%、約80%至約100%或約90%至約100%。

【0115】 對於需要在投與式Ia化合物或其醫藥學上可接受之鹽之前，確定該人類是否已服用氯喹或其類似物或鹽的本發明之方法，可藉由任何合適方式確定。舉例而言，非限制性技術包括自我報告、採訪該人類、檢查該人類之醫療記錄或量測該人類中之血漿或血液中氯喹或其類似物或鹽之水平。在一些實施例中，確定包括量測該人類中之血漿或血液中氯喹或其代謝物、類似物或鹽之水平。

【0116】

IV. 套組

在一些實施例中，本發明提供包含本文揭示之化合物或組合物之套

組的用途。在一些實施例中，套組進一步包含標籤及/或使用本發明之方法中之化合物或醫藥組合物的說明書。舉例而言，在一些實施例中，套組包含在治療病毒感染期間，指示該人類不要服用氯喹或其類似物或鹽。

【0117】 在一些實施例中，套組包含指示該人類在服用氯喹或其類似物或鹽後，在投與式I、式Ia或式Ib化合物或其醫藥學上可接受之鹽之前等待至少30分鐘、1小時、2小時、3小時、4小時、5小時、6小時、8小時、10小時、12小時、16小時或20小時。在一些實施例中，套組包含指示該人類在服用氯喹或其類似物或鹽後等待，諸如在服用氯喹或其類似物或鹽後，在投與式I、式Ia或式Ib化合物或其醫藥學上可接受之鹽之前等待至少1日、2日、3日、4日、5日、6日、7日、8日、9日、10日、14日、21日、28日、30日、45日、60日、75日、90日、120日、150日、180日、210日、240日、270日、300日、330日或365日。在一些實施例中，套組包含在投與式I、式Ia或式Ib化合物或其醫藥學上可接受之鹽之前，指示該人類在服用氯喹或其類似物或鹽之後等待至少1日。在一些實施例中，套組包含在投與式I、式Ia或式Ib化合物或其醫藥學上可接受之鹽之前，指示該人類在服用氯喹或其類似物或鹽之後等待至少10日。在一些實施例中，套組包含在投與式I、式Ia或式Ib化合物或其醫藥學上可接受之鹽之前，指示該人類在服用氯喹或其類似物或鹽之後等待至少14日。在一些實施例中，套組包含在投與式I、式Ia或式Ib化合物或其醫藥學上可接受之鹽之前，指示該人類在服用氯喹或其類似物或鹽之後等待至少21日。

【0118】 在一些實施例中，套組包含指示該人類在服用氯喹或其類似物或鹽後，在投與式Ia化合物或其醫藥學上可接受之鹽之前，等待至少30分鐘、1小時、2小時、3小時、4小時、5小時、6小時、8小時、10小

時、12小時、16小時或20小時。在一些實施例中，套組包含指示該人類在服用氯喹或其類似物或鹽後，諸如在服用氯喹或其類似物或鹽後，在投與式Ia化合物或其醫藥學上可接受之鹽之前，等待至少1日、2日、3日、4日、5日、6日、7日、8日、9日、10日、14日、21日、28日、30日、45日、60日、75日、90日、120日、150日、180日、210日、240日、270日、300日、330日或365日。在一些實施例中，套組包含指示該人類在服用氯喹或其類似物或鹽之後，在投與式Ia化合物或其醫藥學上可接受之鹽之前，等待至少10日。在一些實施例中，套組包含指示該人類在服用氯喹或其類似物或鹽之後，在投與式Ia化合物或其醫藥學上可接受之鹽之前，等待至少14日。在一些實施例中，套組包含指示該人類在服用氯喹或其類似物或鹽之後，在投與式Ia化合物或其醫藥學上可接受之鹽之前，等待至少21日。

【0119】 在一些實施例中，套組進一步包含噴霧器。可使用任何適合之噴霧器。在一些實施例中，噴霧器係玻璃噴霧器。在一些實施例中，噴霧器係手持球式噴霧器。在一些實施例中，噴霧器係噴射噴霧器或振動網噴霧器。在一些實施例中，噴霧器係噴射噴霧器(例如，VixOne™、AeroEclipse®、Pari LC® Plus)。在一些實施例中，噴霧器係振動網噴霧器(例如，eFlow® rapid)。在一些實施例中，噴霧器係超音波噴霧器。在一些實施例中，噴霧器係自適應氣霧劑遞送噴霧器。在一些實施例中，噴霧器係定量吸入器(例如，定量液體吸入器)。

【0120】

V. 實例

實例1. 細胞中氯喹對式Ia化合物之影響

以如下方式在HEp2細胞中測定式Ia化合物對呼吸道融合病毒(RSV)之抗病毒效力。使HEp2細胞(3×10^3 / 孔)懸浮於DMEM培養基 + GlutaMAX (補充有10% FBS及1%青黴素/鏈黴素)中並接種至96孔盤中。在37°C + 5% CO₂下培育4小時後，使用HP D300e電子分配器將化合物之三倍連續稀釋液(9.28 nM至2000 nM之最終RDV濃度)添加至各孔中。為了測定氯喹(CQ)對式Ia抗病毒活性之影響，式Ia連續稀釋液另外添加有DMSO或4×增濃之CQ (最終濃度：10 nM、40 nM、160 nM、640 nM及2560 nM)。隨後，用稀釋於DMEM培養基 + GlutaMAX中之RSV A2病毒以MOI = 4感染細胞，且在37°C及5% CO₂下培育4日。各孔中之最終體積係200 μL。包括未感染及未處理之孔作為100%細胞生存力對照組。培育後，自各孔中移除100 μL培養物上清液並用100 μL CellTiter-Glo試劑(普洛麥格(Promega))替換。隨後，搖晃培養盤2分鐘，之後在25°C下培育10分鐘。隨後，藉由使用Envision讀盤器量測螢光訊號分析細胞生存力。針對未感染及感染之DMSO對照組(分別係100%及0%感染率)使數值歸一化並使用採用XLfit軟體之非線性回歸分析擬合資料。將EC₅₀值確定為非線性回歸曲線之50%感染率的點。使用三次生物學重複生成彙集之資料，該重複各自針對各CQ濃度含有技術副本。

【0121】 量測HEp2細胞中式Ia化合物與氯喹(CQ)之濃度的組合對RSV複製的影響。結果顯示，如式Ia EC₅₀值隨CQ之濃度提高而提高所顯示(表1)，CQ以依賴劑量之方式抵消式Ia化合物之抗RSV活性。

表1. HEp2細胞中氯喹對式Ia之抗RSV活性的影響

| 氯喹(nM) | 式Ia RSV EC ₅₀ (nM) | 式Ia RSV EC ₅₀ 倍數變化 | P值 |
|--------|-------------------------------|-------------------------------|--------|
| 0 | 49.5 ± 13.1 | 1 | - |
| 10 | 58.4 ± 12.8 | 1.19 ± 0.10 | 0.075 |
| 40 | 72.1 ± 24.8 | 1.45 ± 0.19 | 0.052 |
| 160 | 99.6 ± 30.3 | 2.02 ± 0.17 | 0.0088 |
| 640 | 138.3 ± 33.8 | 2.86 ± 0.50 | 0.023 |
| 2560 | 209.0 ± 18.2 | 4.43 ± 1.13 | 0.034 |

【0122】

實例2：代謝資料

分別以 4×10^5 及 2.5×10^5 個細胞/孔將A549-hACE2及NHBE細胞接種於6孔盤中。以 2.5×10^5 個細胞/孔將HEp-2細胞接種於12孔盤中。二十四小時後，用僅含有1 μ M式Ia或與1或10 μ M CQ或HCQ組合之培養基替換細胞培養基，且在37°C下培育。在添加藥物後2、8、24及48小時，用冰冷tris緩衝鹽水洗滌3次細胞，刮入0.5 mL冰冷70%甲醇中，且在-80°C下儲存。以15,000 g使提取物離心15分鐘，且將上清液轉移至乾淨試管中。在miVac Duo濃縮器(Genevac)中蒸發。在含有3 mM甲酸銨(pH 5)與10 mM二甲基己胺(DMHA)於水中之移動相A中使乾燥樣本復水以藉由LC-MS/MS分析，其以360微升/分鐘之流速使用10%至50%乙腈於移動相A中之多級線性梯度。使用與LC-20ADXR (島津(Shimadzu))三重泵系統及HTS PAL自動取樣器(LEAP科技((LEAP Technologies))連接之50 × 2 mm、2.5 μ m Luna C18(2) HST管柱(飛諾美(Phenomenex))分離分析物。在以正離子及多重反應監測模式操作之Qtrap (6500+ AB Sciex)質譜儀上進行偵測。使用以來自未處理之細胞的提取物所製備、範圍係0.624至160皮莫耳/百萬個細胞之7點標準曲線量化分析物。在各時間點處清點多個未

處理之培養孔的數目以藉由細胞數目進行歸一化。

【0123】在A549-hACE2、NHBE及HEp-2細胞培養物中評估式Ia化合物向活性三磷酸鹽物質之代謝(式Ia-TP)，之後僅用式Ia化合物及與CQ或HCQ組合之式Ia化合物培育。此等體外分析中所用之CQ及HCQ濃度係與在針對COVID-19之前EUA指導下所建議之劑量所導致的全身及肺部暴露量對應。CQ之平均全身暴露量係在610-760 nM範圍內，且HCQ之平均全身暴露量係約1.7 μ M，其使兩種藥物之肺部濃度超過20 μ M {Salman 2017, Zhao 2014}。在A549-hACE2細胞中，相較於無CQ或HCQ之式Ia-TP，式Ia化合物與1 μ M CQ或HCQ之共培育未顯著降低式Ia-TP水平；然而，使用10 μ M CQ或HCQ之培育的確降低式Ia-TP之產率(表2；圖1)。儘管用CQ或1 μ M HCQ之濃度處理之NHBE培養物中式Ia-TP水平呈降低趨勢，但此等差異不具有統計學意義。相反，用10 μ M HCQ處理NHBE培養物顯著降低式Ia-TP水平(表3；圖2)。在HEp-2子宮頸癌細胞中，以1或10 μ M使用CQ或HCQ處理顯示，細胞內式Ia-TP之形成以依賴劑量之形式降低(表4；圖3)。在處理後8小時處觀測到Hep-2細胞中CQ或HCQ對式Ia-TP形成之明顯拮抗作用，且該作用持續48小時。在CQ或HCQ存在之情況下觀測到式Ia-TP降低表示對式Ia化合物向其活性三磷酸鹽之代謝作用的潛在拮抗效應。

表2. A549-hACE2細胞中CQ或HCQ對RDV-TP形成之影響

| 治療 時間(小時) | 平均RDV-TP (皮莫耳/百萬個細胞) ^a | | | | |
|--|-----------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|
| | 1 μ M式Ia | 1 μ M式Ia + 1 μ M CQ | 1 μ M式Ia + 10 μ M CQ | 1 μ M式Ia + 1 μ M HCQ | 1 μ M式Ia + 10 μ M HCQ |
| 2 | 3.6 \pm 0.2 | 2.4 \pm 0.1 | 0.7 \pm 0.1 | 2.8 \pm 0.3 | 1.0 \pm 0.1 |
| 8 | 11.4 \pm 0.8 | 10.0 \pm 0.3 | 2.5 \pm 0.1 | 10.3 \pm 1.2 | 2.2 \pm 0.3 |
| 24 | 6.8 \pm 1.3 | 5.8 \pm 1.2 | 1.7 \pm 0.4 | 7.0 \pm 2.0 | 2.2 \pm 0.6 |
| 48 | 3.0 \pm 0.5 | 2.9 \pm 0.6 | 1.8 \pm 0.4 | 2.8 \pm 0.3 | 1.8 \pm 0.4 |
| 平均 式Ia-TP 濃度 (皮莫耳/百萬個細胞) ^b | 6.5 \pm 0.8 | 5.6 \pm 0.8 | 1.8 \pm 0.3 | 6.2 \pm 1.3 | 2.0 \pm 0.4 |
| P值 ^c | NA | 0.8497 | 0.0030 | 0.9960 | 0.0041 |

^a 該等值係平均值 \pm 來自兩個獨立實驗、在各時間點處收集之重複樣本的SEM。

^b 如下測定平均式Ia-TP濃度：使用GraphPad Prism 8.1.2自在0、2、8、24及48小時處藉由LC-MS偵測之式Ia-TP濃度之曲線下的總面積；且除以分析之總時間(48小時)。

^c 使用單向ANOVA測定P值，該ANOVA採用使用GraphPad Prism 8.1.2之式Ia + DMSO與各種濃度之CQ或HCQ的鄧尼特多重比較分析(Dunnett's multiple comparison analysis)。

表3. NHBE培養物中CQ或HCQ對RDV-TP形成之影響

| 治療 時間(小時) | 平均RDV-TP (皮莫耳/百萬個細胞) ^a | | | | |
|--|-----------------------------------|--------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|
| | 1 μ M式Ia | 1 μ M式Ia + 1 μ M CQ | 1 μ M式Ia + 10 μ M CQ | 1 μ M式Ia + 1 μ M HCQ | 1 μ M式Ia + 10 μ M HCQ |
| 2 | 4.4 \pm 0.5 | 2.2 \pm 0.2 | 1.8 \pm 0.5 | 2.2 \pm 0.2 | 1.1 \pm 0.5 |
| 8 | 19.4 \pm 3.8 | 12.1 \pm 2.8 | 12.3 \pm 4.6 | 11.1 \pm 1.8 | 9.9 \pm 1.4 |
| 24 | 16.7 \pm 1.0 | 12.9 \pm 1.2 | 9.7 \pm 0.6 | 10.8 \pm 1.2 | 9.2 \pm 1.2 |
| 48 | 14.2 \pm 0.6 | 14.7 \pm 0.5 | 13.0 \pm 1.0 | 13.6 \pm 0.5 | 10.5 \pm 0.6 |
| 平均 式Ia-TP 濃度 (皮莫耳/百萬個細胞) ^b | 15.3 \pm 1.5 | 12.0 \pm 1.2 | 10.2 \pm 1.8 | 10.6 \pm 1.0 | 8.8 \pm 0.9 |
| P值 ^c | NA | 0.2724 | 0.0507 | 0.0753 | 0.0112 |

^a 該等值係平均值 \pm 來自兩個獨立實驗、在各時間點處收集之重複樣本的SEM。

^b 如下測定平均式Ia-TP濃度：使用GraphPad Prism 8.1.2自在0、2、8、24及48小時處藉由LC-MS偵測之式Ia-TP濃度之曲線下的總面積；且除以分析之總時間(48小時)。

^c 使用單向ANOVA測定P值，該ANOVA採用使用GraphPad Prism 8.1.2之式Ia + DMSO與各種濃度之CQ或HCQ的鄧尼特多重比較分析。

表4. HEp-2細胞中CQ或HCQ對RDV-TP形成之影響

| 治療 時間(小時) | 平均RDV-TP (皮莫耳/百萬個細胞) ^a | | | | |
|--|-----------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|
| | 1 μ M式Ia | 1 μ M式Ia + 1 μ M CQ | 1 μ M式Ia + 10 μ M CQ | 1 μ M式Ia + 1 μ M HCQ | 1 μ M式Ia + 10 μ M HCQ |
| 2 | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ |
| 8 | 22.8 \pm 1.4 | 7.7 \pm 0.3 | 3.0 \pm 0.5 | 5.8 \pm 1.2 | 0.4 \pm 0.3 |
| 24 | 40.8 \pm 5.6 | 15.9 \pm 2.0 | 6.2 \pm 1.0 | 15.0 \pm 3.2 | 3.9 \pm 0.8 |
| 48 | 45.9 \pm 5.6 | 20.7 \pm 3.2 | 10.2 \pm 2.0 | 20.0 \pm 2.5 | 7.8 \pm 0.6 |
| 平均 式Ia-TP 濃度 (皮莫耳/百萬個細胞) ^b | 33.7 \pm 4.4 | 13.6 \pm 2.0 | 5.8 \pm 1.2 | 12.6 \pm 2.3 | 3.7 \pm 0.6 |
| P值 ^c | NA | 0.0002 | <0.0001 | <0.0001 | <0.0001 |

^a 該等值係平均值 \pm 來自兩個獨立實驗、在各時間點處收集之重複樣本的SEM。

^b 如下測定平均式Ia-TP濃度：使用GraphPad Prism 8.1.2自在0、2、8、24及48小時處藉由LC-MS偵測之式Ia-TP濃度之曲線下的總面積；且除以分析之總時間(48小時)。

^c 使用單向ANOVA測定P值，該ANOVA採用使用GraphPad Prism 8.1.2之式Ia + DMSO與各種濃度之CQ或HCQ的鄧尼特多重比較分析。

【0124】

實例3. SARS-CoV-2抗病毒資料

在A549-hACE2轉化氣道上皮細胞中評估式Ia化合物及CQ或HCQ之抗SARS-CoV-2活性。式Ia化合物、CQ及HCQ分別呈現抗SARS-CoV-2之有效體外抗病毒活性，其中EC₅₀值分別係約59.5 nM、451 nM及365 nM (表5)。在以至多2.5 μ M之濃度與CQ或HCQ組合時，式Ia化合物EC₅₀值無顯著不同(表5)；然而，在CQ或HCQ存在之情況下，分析中之總體Nluc訊號以依賴劑量之方式減少(圖4)。如圖4A中所示，0 μ M 式Ia (DMSO) + CQ下的Nluc訊號係與該處理條件下特定CQ濃度下的Nluc訊號對應。使各式Ia滴定曲線之基線Nluc訊號降低至與該處理條件下的CQ濃度對應之水平。類似效應見於HCQ-處理條件圖4B)中。僅使用10 μ M CQ或HCQ時，完全抑制Nluc訊號，表示僅藉由CQ或HCQ完全抑制SARS-CoV-2複製。

因CQ及HCQ在10 μ M濃度下具有有效抗病毒活性，故而標準EC₅₀值比較無法反映式Ia與CQ或HCQ組合時的抗SARS-CoV-2活性之潛在降低情況。在分析之式Ia與HCQ組合濃度下未觀測到細胞毒性(資料未顯示)。

表5. A549-hACE2細胞中RDV + CQ或HCQ之SARS-CoV-2 Nluc EC₅₀值

| 治療 | EC ₅₀ (nM) ^b |
|--------------------|------------------------------------|
| 式Ia + DMSO | 59.5 |
| CQ + DMSO | 451 |
| HCQ + DMSO | 365 |
| 式Ia + 10 nm CQ | 52.0 |
| 式Ia + 40 nm CQ | 52.4 |
| 式Ia + 160 nm CQ | 52.2 |
| 式Ia + 640 nm CQ | 46.0 |
| 式Ia + 2500 nm CQ | 39.8 |
| 式Ia + 10000 nm CQ | ND ^c |
| 式Ia + 10 nm HCQ | 63.6 |
| 式Ia + 40 nm HCQ | 50.7 |
| 式Ia + 160 nm HCQ | 60.0 |
| 式Ia + 640 nm HCQ | 56.2 |
| 式Ia + 2500 nm HCQ | 63.0 |
| 式Ia + 10000 nm HCQ | ND ^c |

^a n=1

^b 在GraphPad Prism 8.1.2中，EC₅₀值係定義為相對於僅存在DMSO媒劑(0%病毒抑制)及未感染之對照培養物(100%病毒抑制)之Nluc計數/秒(CPS)中降低50%之濃度。

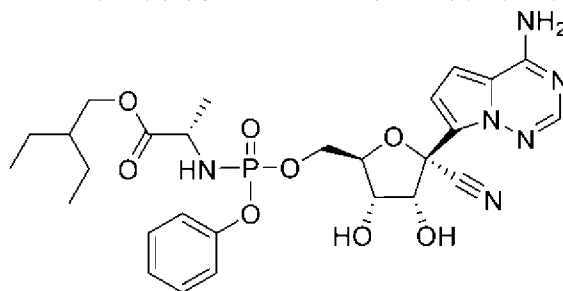
^c ND表示因CQ或HCQ完全抑制Nluc訊號而無法計算EC₅₀值。

【0125】 儘管出於清楚理解之目的已藉助於說明及實例相當詳細地描述了前述發明，但熟習此項技術者應瞭解，可在隨附申請專利範圍之範疇內實踐某些改變及修改。此外，本文中所提供之各參考文獻係以全文引用的方式併入本文中，其併入程度如同與各參考文獻單獨地以引用的方式併入之程度相同。若本申請案與本文提供之參考文獻之間存在衝突，則應以本申請案為準。

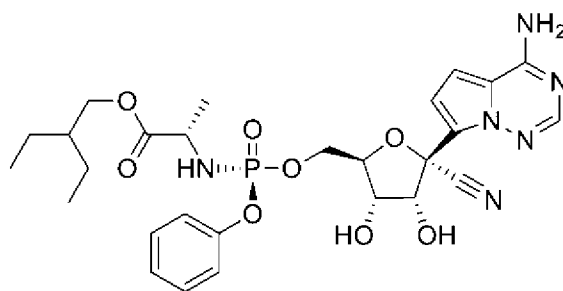
【發明申請專利範圍】

【請求項1】

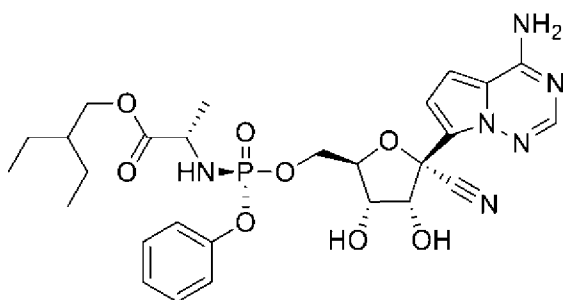
一種治療有效量之式I、式Ia或式Ib化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其用於製造用以治療有需要之人類中之病毒感染的藥品：



式I，



式Ia，



式Ib，

其中該人類未使用氯喹或其類似物或鹽治療。

【請求項2】

如請求項1之用途，其中該人類在接受第一劑量之該式I、式Ia或式Ib化合物或其醫藥學上可接受之鹽的1日內，未經投與氯喹或其類似物或鹽。

【請求項3】

如請求項2之用途，其中該人類在接受該第一劑量之該式I、式Ia或式Ib化合物或其醫藥學上可接受之鹽的10日內，未經投與氯喹或其類似物或鹽。

【請求項4】

如請求項3之用途，其中該人類在接受該第一劑量之該式I、式Ia或式Ib化合物或其醫藥學上可接受之鹽的90日內，未經投與氯喹或其類似物或鹽。

【請求項5】

如請求項1至4中任一項之用途，其中該人類在接受該第一劑量之該式I、式Ia或式Ib化合物或其醫藥學上可接受之鹽的365日內，未經投與氯喹或其類似物或鹽。

【請求項6】

如請求項1至5中任一項之用途，其中在治療該病毒感染期間，該人類被指示不要服用氯喹或其類似物或鹽。

【請求項7】

如請求項1至6中任一項之用途，其中該人類被指示在服用氯喹或其類似物或鹽後，在投與該式I、式Ia或式Ib化合物或其醫藥學上可接受之鹽之前，等待至少10日。

【請求項8】

如請求項1至7中任一項之用途，其中該人類在治療該病毒感染期間未經投與氯喹或其類似物或鹽。

【請求項9】

如請求項1至8中任一項之用途，其中在向該人類投與第一劑量之該

式I、式Ia或式Ib化合物或其醫藥學上可接受之鹽時，該人類具有小於50 ng/mL之該氯喹或其類似物或鹽的血漿或血液濃度。

【請求項10】

如請求項1至9中任一項之用途，其中該氯喹或其類似物或鹽係氯喹、去乙基氯喹、羥基氯喹、去乙基羥基氯喹或二去乙基羥基氯喹或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項11】

如請求項10之用途，其中該氯喹或其類似物或鹽係氯喹或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項12】

如請求項11之用途，其中該氯喹或其類似物或鹽係磷酸氯喹。

【請求項13】

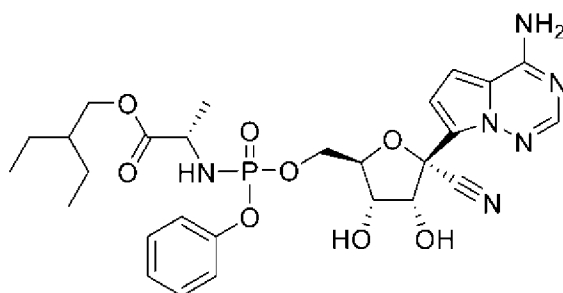
如請求項10之用途，其中該氯喹或其類似物或鹽係羥基氯喹或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項14】

如請求項13之用途，其中該氯喹或其類似物或鹽係硫酸羥基氯喹。

【請求項15】

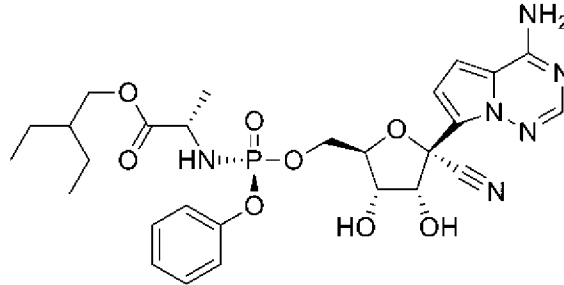
如請求項1至14中任一項之用途，其中該藥品包含治療有效量之該式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽：



式I。

【請求項16】

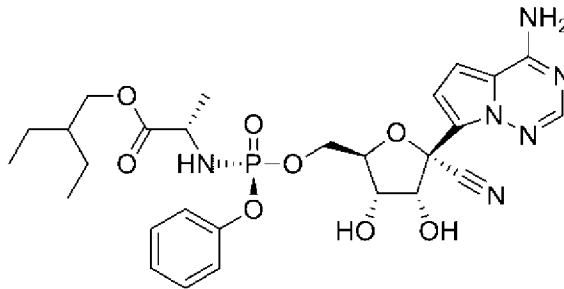
如請求項1至15中任一項之用途，其中該藥品包含治療有效量之該式 Ia 化合物或其醫藥學上可接受之鹽：



式Ia。

【請求項17】

如請求項1至16中任一項之用途，其中該藥品包含治療有效量之該式 Ia 化合物：



式Ia。

【請求項18】

如請求項1至17中任一項之用途，其中該藥品藉由吸入或靜脈內方式投與。

【請求項19】

如請求項18之用途，其中該藥品經靜脈內投與。

【請求項20】

如請求項18之用途，其中該藥品藉由吸入投與。

【請求項21】

如請求項1至19中任一項之用途，其中該人類重至少40 kg，且該藥品在第1日以200 mg之第一劑量靜脈內投與，且在隨後4日之每日以100 mg之第二劑量靜脈內投與。

【請求項22】

如請求項21之用途，其中投與該100 mg之第二劑量持續另外1至5日。

【請求項23】

如請求項21或22之用途，其中該人類重至少40 kg，且該藥品在第1日以該200 mg之第一劑量靜脈內投與，且在隨後9日之每日以100 mg之第二劑量靜脈內投與。

【請求項24】

如請求項1至19中任一項之用途，其中該人類重3.5 kg至小於40 kg，且該藥品在第1日以5 mg/kg之第一劑量靜脈內投與，且在隨後4日之每日以2.5 mg/kg之第二劑量靜脈內投與。

【請求項25】

如請求項24之用途，其中投與該2.5 mg/kg之第二劑量持續另外1至5日。

【請求項26】

如請求項24或25之用途，其中該人類重3.5 kg至小於40 kg，且該藥品在第1日以該5 mg/kg之第一劑量靜脈內投與，且在隨後9日之每日以2.5 mg/kg之第二劑量靜脈內投與。

【請求項27】

如請求項1至26中任一項之用途，其中該病毒感染係由選自由以下組

成之群的病毒導致：沙粒病毒科(*Arenaviridae*)、冠狀病毒科(*Coronaviridae*)、絲狀病毒科(*Filoviridae*)、黃病毒科(*Flaviviridae*)、肺病毒科(*Pneumoviridae*)及副黏液病毒科(*Paramyxoviridae*)。

【請求項28】

如請求項27之用途，其中該病毒感染係由沙粒病毒科病毒導致。

【請求項29】

如請求項28之用途，其中該沙粒病毒科病毒係賴薩病毒(Lassa)或胡寧病毒(Junin)。

【請求項30】

如請求項27之用途，其中該病毒感染係由冠狀病毒科病毒導致。

【請求項31】

如請求項30之用途，其中該冠狀病毒科病毒係SARS病毒、SARS-CoV-2病毒、MERS病毒、229E病毒、NL63病毒、OC43病毒或HKU1病毒。

【請求項32】

如請求項30之用途，其中該冠狀病毒科病毒係SARS、SARS-CoV-2或MERS。

【請求項33】

如請求項32之用途，其中該冠狀病毒科病毒係SARS-CoV-2。

【請求項34】

如請求項30至32中任一項之用途，其中該病毒感染係由與選自由以下組成之群的病毒聚合酶具有至少70%序列同源性之病毒導致：SARS-CoV聚合酶、SARS-CoV-2聚合酶及MERS聚合酶。

【請求項35】

如請求項30至32或34中任一項之用途，其中該病毒感染係由與選自由以下組成之群的病毒聚合酶具有至少80%序列同源性之病毒導致：SARS-CoV聚合酶、SARS-CoV-2聚合酶及MERS聚合酶。

【請求項36】

如請求項30至32、34或35中任一項之用途，其中該病毒感染係由與選自由以下組成之群的病毒聚合酶具有至少90%序列同源性之病毒導致：SARS-CoV聚合酶、SARS-CoV-2聚合酶及MERS聚合酶。

【請求項37】

如請求項30至32及34至36中任一項之用途，其中該病毒感染係由與選自由以下組成之群的病毒聚合酶具有至少95%序列同源性之病毒導致：SARS-CoV聚合酶、SARS-CoV-2聚合酶及MERS聚合酶。

【請求項38】

如請求項27之用途，其中該病毒感染係由絲狀病毒科病毒導致。

【請求項39】

如請求項38之用途，其中該絲狀病毒科病毒係伊波拉病毒(Ebola)或馬堡病毒(Marburg)。

【請求項40】

如請求項27之用途，其中該病毒感染係由黃病毒科病毒導致。

【請求項41】

如請求項40之用途，其中該黃病毒科病毒係登革熱病毒(dengue)、黃熱病病毒、西尼羅病毒(West Nile)或茲卡病毒(Zika)。

【請求項42】

如請求項41之用途，其中該黃病毒科病毒係黃熱病病毒。

【請求項43】

如請求項27之用途，其中該病毒感染係由肺病毒科病毒導致。

【請求項44】

如請求項43之用途，其中該肺病毒科病毒係呼吸道融合病毒或人類間質肺炎病毒。

【請求項45】

如請求項44之用途，其中該肺病毒科病毒係呼吸道融合病毒。

【請求項46】

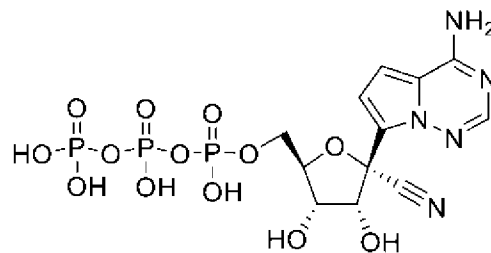
如請求項27之用途，其中該病毒感染係由副黏液病毒科病毒導致。

【請求項47】

如請求項46之用途，其中該副黏液病毒科病毒係立百病毒(Nipah)或副流行性感冒病毒。

【請求項48】

一種抗病毒化合物之用途，其用於製造用以使有需要之人類中之式II化合物或其醫藥學上可接受之鹽的血漿或血液濃度最佳化之藥品：



式II，

其中

該人類未經投與氯喹或其類似物或鹽，

該抗病毒化合物在投與至該人類時轉化為該式II化合物，及

在無氯喹或其類似物或鹽存在之情況下使該式II化合物之血漿或血液濃度最佳化。

【請求項49】

如請求項48之用途，其中該人類在治療該病毒感染之前的1日內，未經投與氯喹或其類似物。

【請求項50】

如請求項48之用途，其中該人類在治療該病毒感染之前的10日內，未經投與氯喹或其類似物。

【請求項51】

如請求項48之用途，其中在向該人類投與第一劑量之該抗病毒化合物時，該人類具有小於50 ng/mL之該氯喹或其類似物或鹽的血漿或血液濃度。

【請求項52】

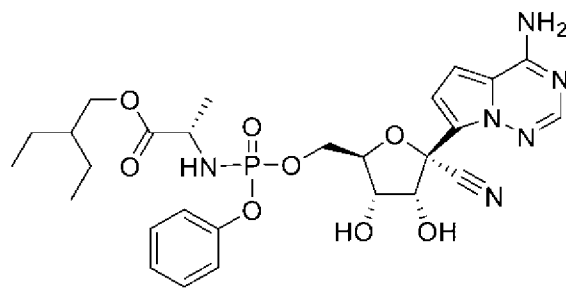
如請求項48或51之用途，其中相較於用氯喹或其類似物或鹽治療之參考人類中之式II化合物的第二濃度，該人類中之該式II化合物的血漿或血液濃度更高。

【請求項53】

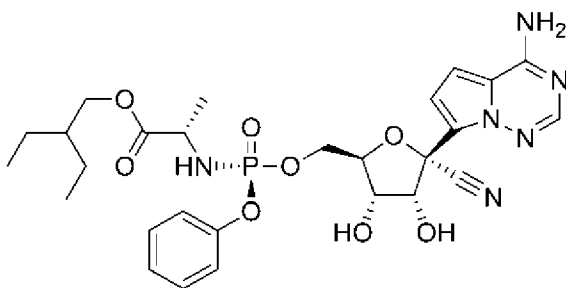
如請求項48至52中任一項之用途，其中該抗病毒化合物係式I、式Ia或式Ib化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項54】

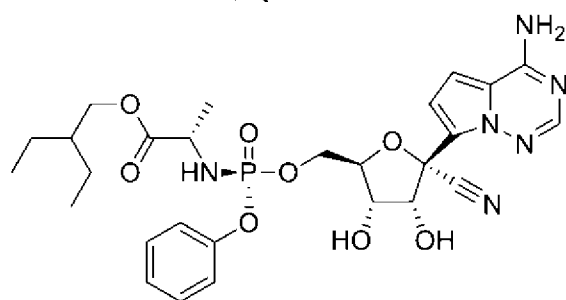
一種式I、式Ia或式Ib化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其用於製造用以使有需要之人類中之式II化合物或其醫藥學上可接受之鹽的血漿或血液濃度最佳化之藥品：



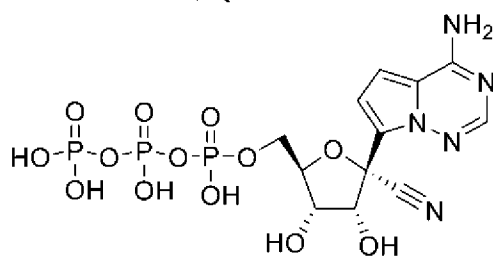
式I，



式Ia，



式Ib，



式II，

其中在投與該藥品後量測該人類中之該式II化合物的血漿或血液濃度；及

調整該藥品之任何剩餘劑量以使該人類中之該式II化合物的血漿或血液濃度最佳化。

【請求項55】

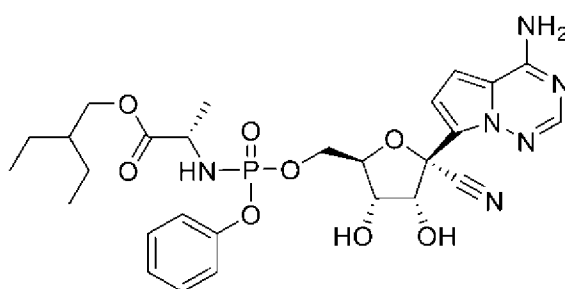
如請求項54之用途，其中向該人類投與一個日劑量之該藥品。

【請求項56】

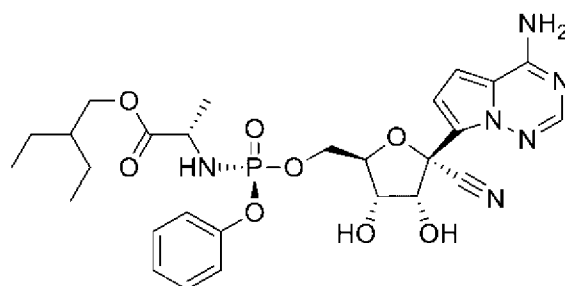
如請求項54之用途，其中向該人類投與10個日劑量之該藥品。

【請求項57】

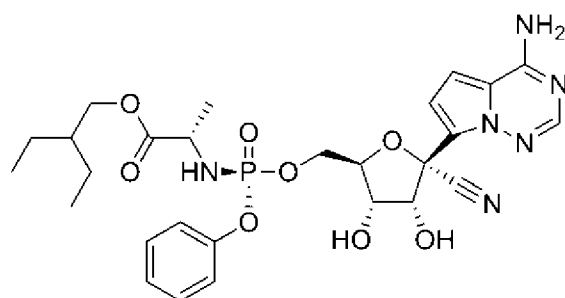
一種確定式I、式Ia或式Ib化合物或其醫藥學上可接受之鹽用於治療有需要之人類中之病毒感染的投遞劑量之方法，



式I，



式Ia，



式Ib，

該方法包含：

(a)提供原始劑量之該式I、式Ia或式Ib化合物或其醫藥學上可接受之鹽；

(b)確定是否已向該人類投與氯喹或其類似物或鹽；及

(c1)若已向該人類投與氯喹或其類似物或鹽，則提高該式I、式Ia或式Ib化合物或其醫藥學上可接受之鹽的原始劑量以確定該投遞劑量，或

(c2)若未向該人類投與氯喹或其類似物或鹽，則選擇該式I、式Ia或式Ib化合物或其醫藥學上可接受之鹽的原始劑量作為該投遞劑量。

【請求項58】

如請求項57之方法，其中該方法包含在治療該病毒感染之前的1日內，確定是否已向該人類投與氯喹或其類似物。

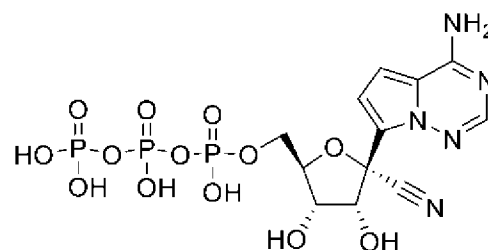
【請求項59】

如請求項57之方法，其中該方法包含在治療該病毒感染之前的10日內，確定是否已向該人類投與氯喹或其類似物。

【請求項60】

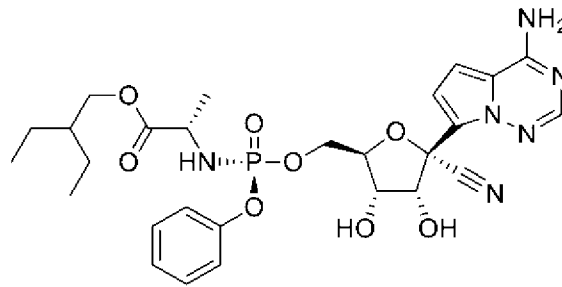
一種治療有效量之式Ia化合物的用途，其用於製造用以在有需要之人類中形成式II化合物的藥品，其中該人類被指示不要服用氯喹或其類似物或鹽，其中在無氯喹或其類似物或鹽存在之情況下，該式Ia化合物代謝為該式II化合物，

其中該式II化合物具有以下結構：



式II，及

其中該式Ia化合物具有以下結構：



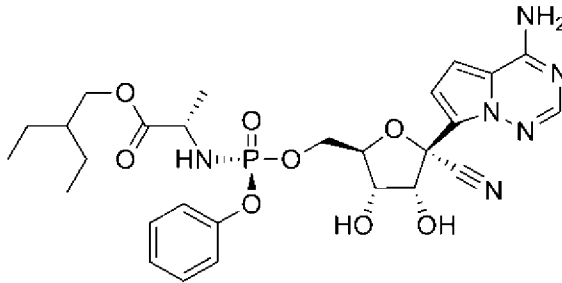
式Ia。

【請求項61】

如請求項60之用途，其中在投與該藥品之前，若該人類已服用氯喹或其類似物或鹽，則該人類在投與該藥品之前等待至少1日。

【請求項62】

一種式Ia化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其用於製造用以治療患有病毒感染之人類，同時降低該式Ia化合物或其醫藥學上可接受之鹽的功效減弱之風險的藥品，



式Ia

其中該治療包含：

(a)在投與該式Ia化合物或其醫藥學上可接受之鹽之前，確定該人類是否已服用氯喹或其類似物或鹽，

(b)指示該人類在用該藥品治療時不要服用氯喹或其類似物或鹽，
及

(c)向該人類投與該藥品，

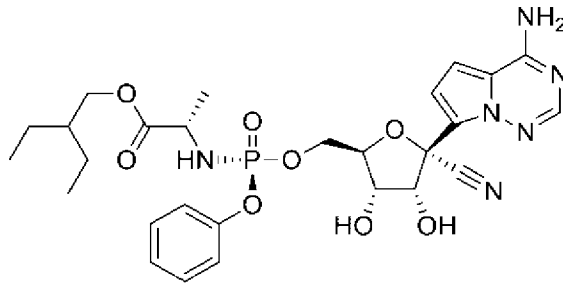
由此降低該式Ia化合物或其醫藥學上可接受之鹽的功效減弱之風險。

【請求項63】

如請求項62之用途，其中在投與該藥品之前，若確定該人類已服用氯喹或其類似物或鹽，則該人類在投與該藥品之前等待至少1日。

【請求項64】

一種式Ia化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其用於製造用以治療患有病毒感染之人類，同時預防該人類中之禁忌症的藥品，



式Ia

其中該治療包含：

(a)在投與該藥品之前，確定該人類是否已服用氯喹或其類似物或鹽，

(b)指示該人類在用該藥品治療時不要服用氯喹或其類似物或鹽，及

(c)向該人類投與該藥品，

由此預防該人類中之禁忌症。

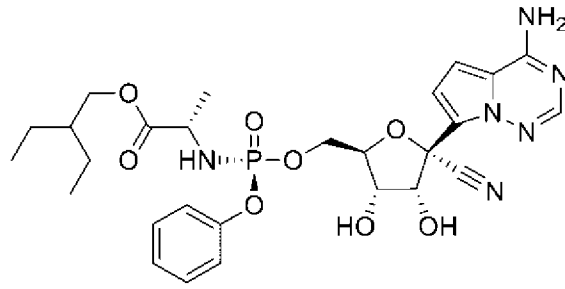
【請求項65】

如請求項64之用途，其中在投與該藥品之前，若確定該人類已服用氯喹或其類似物或鹽，則該人類在投與該藥品之前等待至少1日。

【請求項66】

一種式Ia化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其用於製造用以治

療患有病毒感染之人類，同時維持該式Ia化合物或其醫藥學上可接受之鹽的功效之藥品，



式Ia

其中該治療包含：

(a)在投與該藥品之前，確定該人類是否已服用氯喹或其類似物或鹽，

(b)指示該人類在用該藥品治療時不要服用氯喹或其類似物或鹽，及

(c)向該人類投與該藥品，

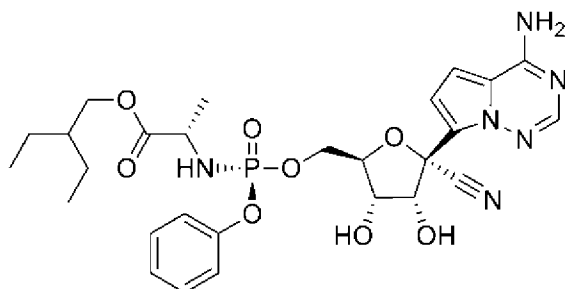
由此維持該式Ia化合物或其醫藥學上可接受之鹽的功效。

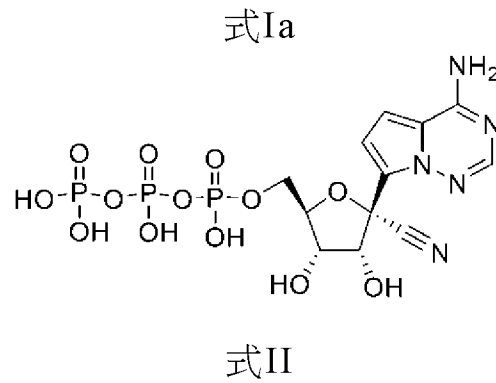
【請求項67】

如請求項61之用途，其中在投與該藥品之前，若確定該人類已服用氯喹或其類似物或鹽，則該人類在投與該藥品之前等待至少1日。

【請求項68】

一種式Ia化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其用於製造用以治療患有病毒感染之人類，同時降低該人類中之式II化合物的血漿濃度降低之風險的藥品，





其中該治療包含：

- (a)在投與該藥品之前，確定該人類是否已服用氯喹或其類似物或鹽，
- (b)指示該人類在用該藥品治療時不要服用氯喹或其類似物或鹽，及
- (c)向該人類投與該藥品，

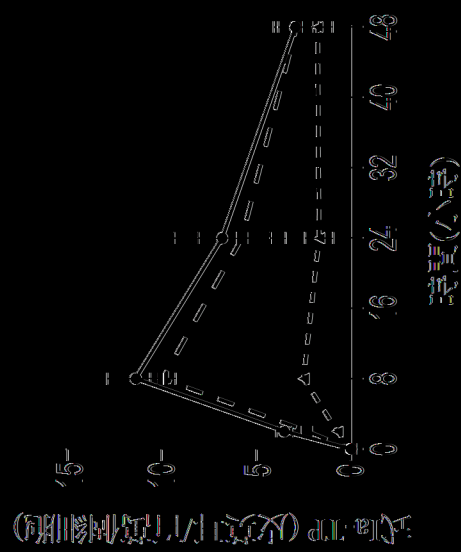
由此降低該式II化合物之血漿濃度降低之風險。

【請求項69】

如請求項68之用途，其中在投與該藥品之前，若確定該人類已服用氯喹或其類似物或鹽，則該人類在投與該藥品之前等待至少1日。

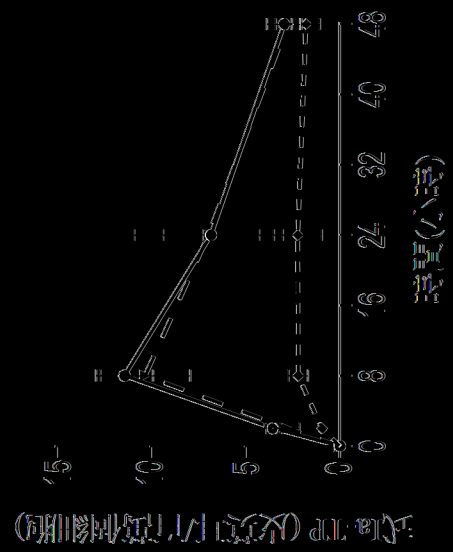
(發明圖式)

CQ對A549之ACE2細胞大式之濃度之影響



- — DMF
- △ — CQ
- — 10 CQ

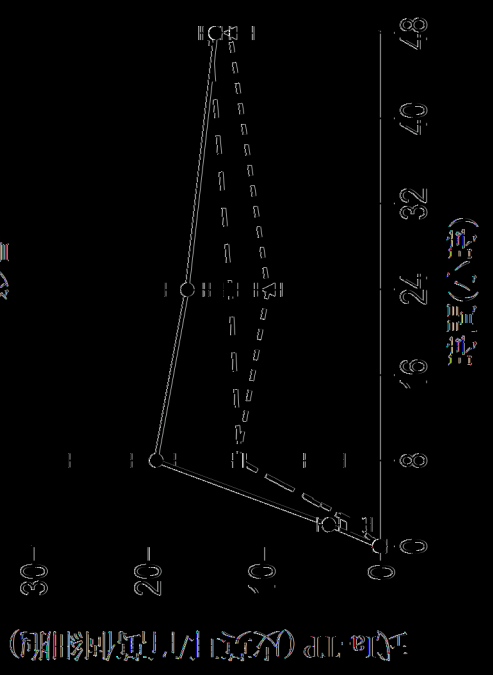
CQ對A549之ACE2細胞大式之濃度之影響



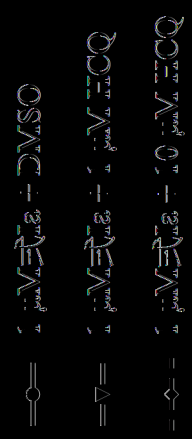
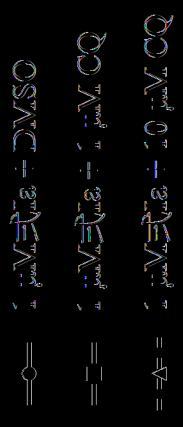
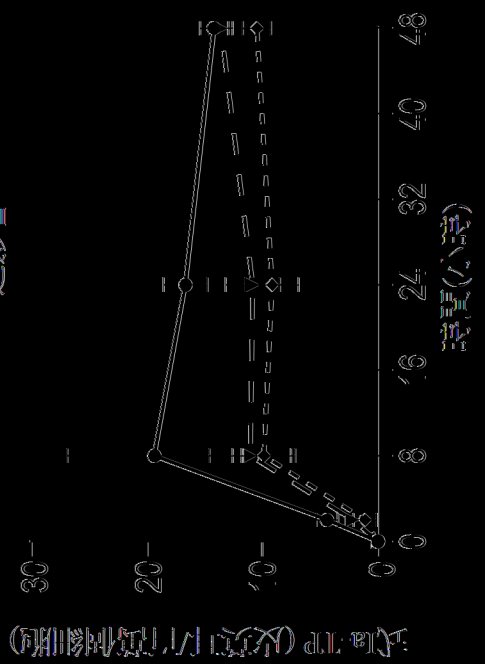
- — DMF
- △ — CQ
- — 10 CQ

圖 1

CC對NBB紅泡式之濃度之影響

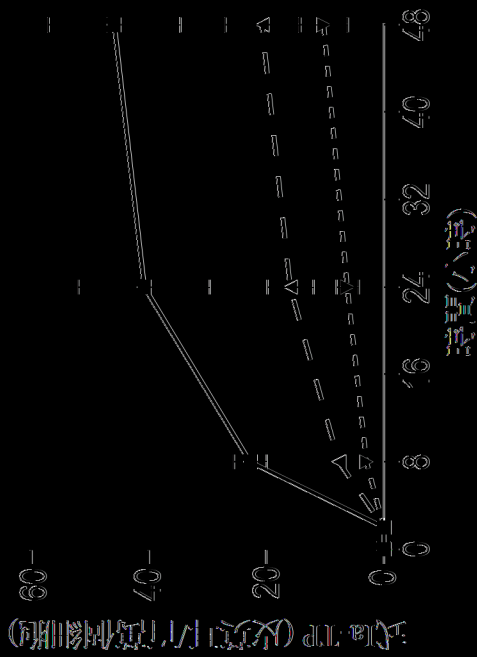


CC對NBB紅泡式之濃度之影響



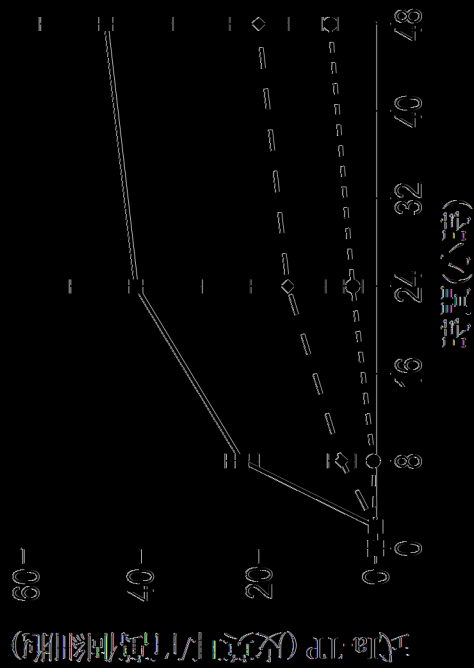
[圖2]

CCQ對2-2線泡大式之濃度之影響



\square DMSC
 \triangle VCC
 \circ VCCQ

CCQ對2-2線泡大式之濃度之影響



\square DMSC
 \triangle VCC
 \circ VCCQ

圖 3

