

【發明說明書】

【中文發明名稱】

治療病毒感染之組合療法

【英文發明名稱】

COMBINATION THERAPY FOR TREATING VIRAL INFECTIONS

[相關申請案之相互引用]

【0001】本申請案主張於2017年4月14日提出申請之美國臨時專利申請案62/485,510號的權益，該案內容係以全文引用方式併入本文中。

【技術領域】

本發明係關於治療病毒感染之組合療法。

【先前技術】

【0002】B型肝炎病毒(HBV)及人類免疫不全病毒(HIV)使全球數百萬個體深受其苦，且每年造成大量死亡。治療慢性B型肝炎的主要目標係抑制HBV複製及在肝硬化及肝細胞癌發病之前誘發肝病減輕。沒有一種經核准藥物能完全有效抑制HBV複製。再者，現有的HIV療法經常因抗藥性進展、不遵守複雜的給藥方案、藥物動力相互作用、毒性及/或缺乏效力而失敗。目前治療的有限功效突顯對於供治療HBV及HIV感染之新治療工具的需求。

【0003】替諾福韋之共軛物3-(十六氧基)丙基氫((R)-1-(6-胺基-9H-嘌呤-9-基)丙-2-基氧基甲基膦酸酯(3-(hexadecyloxy)propyl hydrogen((R)-1-(6-amino-9H-purin 9-yl)propan-2-yloxy)methylphosphonate)模仿溶血卵磷脂(lysophosphatidylcholine)以利用天然脂質攝取路徑及達到高細胞內濃度，因而提高替諾福韋(TFV)抗野生型及突變型HIV以及其他病毒(諸如HBV)的有效性。3-(十六氧基)丙基氫((R)-1-(6-胺基-9H-嘌呤-9-基)丙-2-基氧基甲基膦酸酯可用以治療HIV及/或HBV以及抑制對於另外的抗病毒化合物抗藥性進展(見WO 2009/094191及WO 2009/094190)。

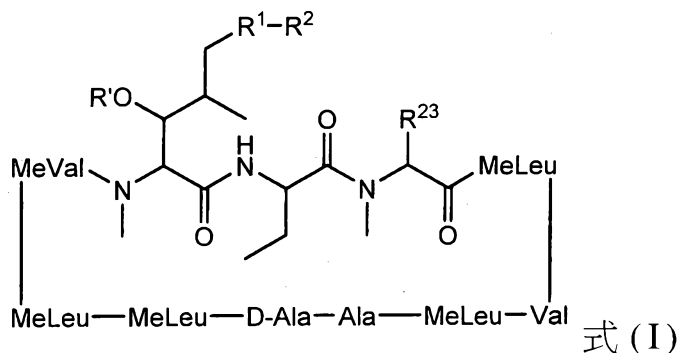
【0004】環孢素(cyclosporine)為目標針對鈣調去磷酸酶(calcineurin)、親環蛋白(cyclophilin)(CyP)同功型、及P-醣蛋白(PgP)之一種類別環狀多肽。環孢素化合物中，環孢素A(CsA)在醫療上最廣泛使用。已製備非天然環孢素，諸如於胺基酸1及/或胺基酸3經改質之環孢素類似物。CyP提供用於B型肝炎治療之另外的藥物標靶。雖然環孢素可用於治療B型肝炎感染，但免疫抑制之伴隨效果限制其效用。只有一些CsA類似物已證實其顯示少許或降低之免疫抑制活性且仍保有其結合CyP的能力。

【0005】此外，病毒生命週期的複雜性使藥物必須具有互補的作用模式，諸如目標針對HBV或HIV生命週期之各種不同階段的藥物之組合。由於具有不同MOA之藥物具有同時增強效力及降低毒性的潛力，其理論上所希望的。然而，實際上，大部分藥物組合物係簡單相加，或者相反

的，組合物中之一或多種藥物對另外的藥物具有拮抗效果，導致毒性提高及/或效力降低。因此，對於治療HBV及/或HIV感染時藥物發揮協同作用之組合療法存在未滿足的需求。本申請案係針對該需求。

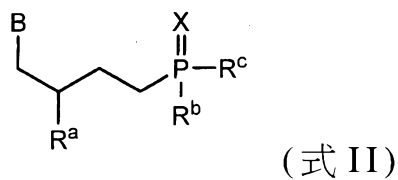
【發明內容】

【0006】本申請案係關於治療及/或預防B型肝炎病毒(HBV)疾病或人類免疫不全病毒(HIV)疾病之方法，其包含以與核苷類似物反轉錄酶抑制劑(NRTI)或核苷酸類似物反轉錄酶抑制劑(NtRTI)組合的方式對有需要的對象投予式I化合物：



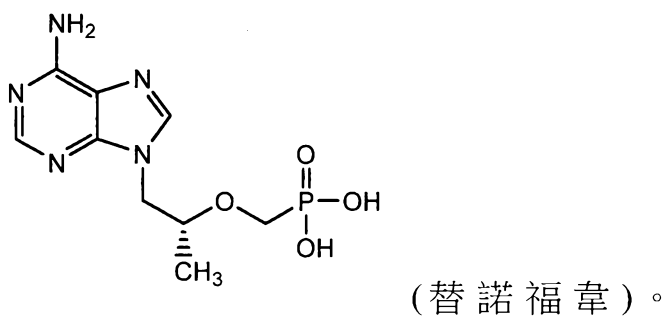
或其藥學上可接受之鹽，其中R'、R¹、R²、及R²³各如本文中下文所定義。

【0007】本申請案亦關於治療及/或預防HBV疾病或HIV疾病之方法，其包含以與式II之化合物或其藥學上可接受之鹽組合的方式對有需要的對象投予式I化合物或其藥學上可接受之鹽：

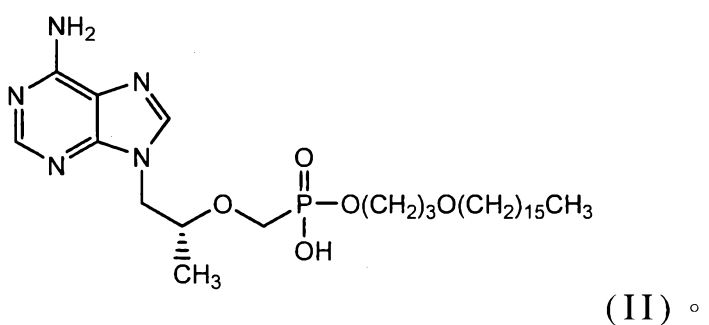


其中 B、R^a、R^b、R^c、及 X 各如本文中下文所定義。

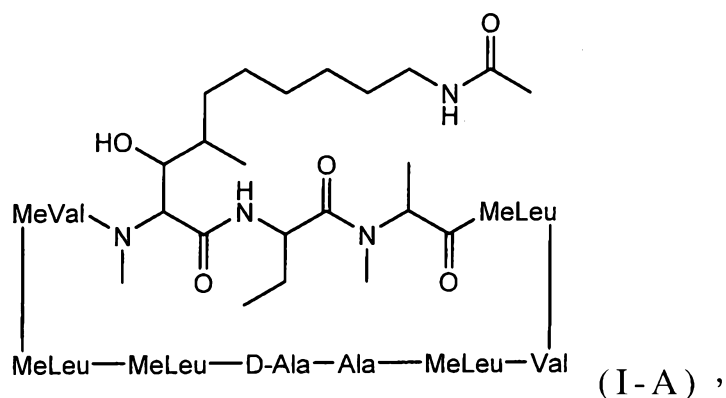
【0008】本申請案係關於治療及/或預防 HBV 疾病或 HIV 疾病之方法，其包含以與替諾福韋(亦稱為 T_{DF})或其藥學上可接受之鹽或前藥組合的方式對有需要的對象投予式 I 化合物或其藥學上可接受之鹽：



【0009】本申請案係關於治療及/或預防 HBV 疾病或 HIV 疾病之方法，其包含以與化合物 II 或其藥學上可接受之鹽組合的方式對有需要的對象投予式 I 化合物或其藥學上可接受之鹽：



【0010】本申請案係關於治療及/或預防 HBV 疾病或 HIV 疾病之方法，其包含以與 NRTI 或 NtRTI 組合的方式對有需要的對象投予式 I-A 化合物：



或其藥學上可接受之鹽。

【0011】本申請案係關於治療及/或預防HBV疾病或HIV疾病之方法，其包含以與式II化合物或其藥學上可接受之鹽組合的方式對有需要的對象投予式I化合物(例如化合物I)或其藥學上可接受之鹽。

【0012】本申請案係關於治療及/或預防HBV疾病或HIV疾病之方法，其包含以與替諾福韋或其藥學上可接受之鹽或前藥組合的方式對有需要的對象投予式I化合物(例如化合物I)或其藥學上可接受之鹽。

【0013】本申請案係關於治療及/或預防HBV疾病或HIV疾病之方法，其包含以與化合物II或其藥學上可接受之鹽組合的方式對有需要的對象投予式I化合物(例如化合物I)或其藥學上可接受之鹽。

【0014】本申請案亦關於調節(例如抑制或降低)HBV或HIV複製之方法，其包含以與NRTI或NtRTI組合的方式對有需要的對象投予式I化合物(例如化合物I)或其藥學上可接受之鹽。

【0015】本申請案亦關於調節(例如抑制或降低)HBV

或 HIV 複製之方法，其包含以與 II 化合物或其藥學上可接受之鹽組合的方式對有需要的對象投予式 I 化合物(例如化合物 I)或其藥學上可接受之鹽。

【0016】本申請案亦關於調節(例如抑制或降低)HBV 或 HIV 複製之方法，其包含以與替諾福韋或其藥學上可接受之鹽或前藥組合的方式對有需要的對象投予式 I 化合物(例如化合物 I)或其藥學上可接受之鹽。

【0017】本申請案亦關於調節(例如抑制或降低)HBV 或 HIV 複製之方法，其包含以與化合物 II 或其藥學上可接受之鹽組合的方式對有需要的對象投予式 I 化合物(例如化合物 I)或其藥學上可接受之鹽。

【0018】本申請案亦關於用於治療及/或預防 HBV 疾病或 HIV 疾病，或調節(例如抑制或降低)HBV 或 HIV 複製之套組，其包括包含式 I 化合物(例如化合物 I)或其藥學上可接受之鹽的第一容器，及包含下列之第二容器：

NRTI 或 NtRTI，

式 II 化合物或其藥學上可接受之鹽，

替諾福韋或其藥學上可接受之鹽或前藥，或

化合物 II 或其藥學上可接受之鹽。

【0019】本申請案亦關於式 I 化合物(例如化合物 I)或其藥學上可接受之鹽用於治療及/或預防有需要的對象之 HBV 疾病或 HIV 疾病，或調節(例如抑制或降低)HBV 或 HIV 複製，其中亦對該對象投予：

NRTI 或 NtRTI，

式II化合物或其藥學上可接受之鹽，
替諾福韋或其藥學上可接受之鹽或前藥，或
化合物II或其藥學上可接受之鹽。

【0020】本申請案亦關於：

NRTI或NtRTI，

式II化合物或其藥學上可接受之鹽，
替諾福韋或其藥學上可接受之鹽或前藥，或
化合物II或其藥學上可接受之鹽。

【0021】用於治療及/或預防有需要的對象之HBV疾病或HIV疾病，或調節(例如抑制或降低)HBV或HIV複製，其中亦對該對象投予式I化合物(例如化合物I)或其藥學上可接受之鹽。

【0022】本申請案亦關於式I化合物(例如化合物I)或其藥學上可接受之鹽，其係用於製造供治療及/或預防有需要的對象之HBV疾病或HIV疾病，調節(例如抑制或降低)HBV或HIV複製，其中亦對該對象投予：

NRTI或NtRTI，

式II化合物或其藥學上可接受之鹽，
替諾福韋或其藥學上可接受之鹽或前藥，或
化合物II或其藥學上可接受之鹽。

【0023】本申請案亦關於：

NRTI或NtRTI，

式II化合物或其藥學上可接受之鹽，
替諾福韋或其藥學上可接受之鹽或前藥，或

化合物II或其藥學上可接受之鹽，

其係用於製造供治療及/或預防有需要的對象之HBV疾病或HIV疾病，或調節(例如抑制或降低)HBV或HIV複製的藥物，其中亦對該對象投予式I化合物(例如化合物I)或其藥學上可接受之鹽。

【0024】本申請案亦關於式I化合物(例如化合物I)或其藥學上可接受之鹽的用途，其係用於製造供治療及/或預防有需要的對象之HBV疾病或HIV疾病，調節(例如抑制或降低)HBV或HIV複製，其中亦對該對象投予：

NRTI或NtRTI，

式II化合物或其藥學上可接受之鹽，

替諾福韋或其藥學上可接受之鹽或前藥，或
化合物II或其藥學上可接受之鹽。

【0025】本申請案亦關於下列各者之用途：

NRTI或NtRTI，

式II化合物或其藥學上可接受之鹽，

替諾福韋或其藥學上可接受之鹽或前藥，或
化合物II或其藥學上可接受之鹽，

其係用於製造供治療及/或預防有需要的對象之HBV疾病或HIV疾病，或調節(例如抑制或降低)HBV或HIV複製的藥物，其中亦對該對象投予式I化合物(例如化合物I)或其藥學上可接受之鹽。

【0026】本申請案亦關於式I化合物(例如化合物I)或其藥學上可接受之鹽，其係與下列各者組合使用：

NRTI或NtRTI，
式II化合物或其藥學上可接受之鹽，
替諾福韋或其藥學上可接受之鹽或前藥，或
化合物II或其藥學上可接受之鹽，
用於治療及/或預防有需要的對象之HBV疾病或HIV疾
病，或調節(例如抑制或降低)HBV或HIV複製。

【0027】本申請案亦關於：

NRTI或NtRTI，
式II化合物或其藥學上可接受之鹽，
替諾福韋或其藥學上可接受之鹽或前藥，或
化合物II或其藥學上可接受之鹽，
其係與式I化合物(例如化合物I)或其藥學上可接受之
鹽組合使用，用於治療及/或預防有需要的對象之HBV疾
病或HIV疾病，或調節(例如抑制或降低)HBV或HIV複製。

【0028】本申請案亦關於式I化合物(例如化合物I)或
其藥學上可接受之鹽，其係用於製造供與下列各者之組合
療法的藥物：

NRTI或NtRTI，
式II化合物或其藥學上可接受之鹽，
替諾福韋或其藥學上可接受之鹽或前藥，或
化合物II或其藥學上可接受之鹽，
用於治療及/或預防有需要的對象之HBV疾病或HIV疾
病，或調節(例如抑制或降低)HBV或HIV複製。

【0029】本申請案亦關於：

NRTI或NtRTI，

式II化合物或其藥學上可接受之鹽，

替諾福韋或其藥學上可接受之鹽或前藥，或

化合物II或其藥學上可接受之鹽，

用於製造供與式I化合物(例如化合物I)或其藥學上可接受之鹽之組合療法的藥物，用於治療及/或預防有需要的對象之HBV疾病或HIV疾病，或調節(例如抑制或降低)HBV或HIV複製。

【0030】本申請案亦關於式I化合物(例如化合物I)或其藥學上可接受之鹽的用途，其係用於製造供與下列各者之組合療法的藥物：

NRTI或NtRTI，

式II化合物或其藥學上可接受之鹽，

替諾福韋或其藥學上可接受之鹽或前藥，或

化合物II或其藥學上可接受之鹽，

用於治療及/或預防有需要的對象之HBV疾病或HIV疾病，或調節(例如抑制或降低)HBV或HIV複製。

【0031】本申請案亦關於下列各者之用途：

NRTI或NtRTI，

式II化合物或其藥學上可接受之鹽，

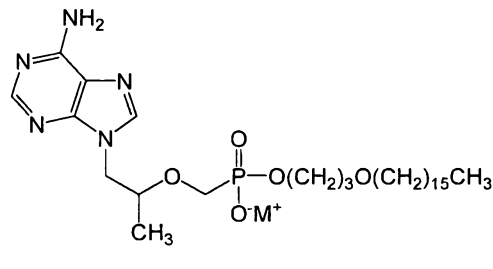
替諾福韋或其藥學上可接受之鹽或前藥，或

化合物II或其藥學上可接受之鹽，

用於製造供與式I化合物(例如化合物I)或其藥學上可接受之鹽之組合療法的藥物，用於治療及/或預防有需要

的對象之HBV疾病或HIV疾病，或調節(例如抑制或降低)HBV或HIV複製。

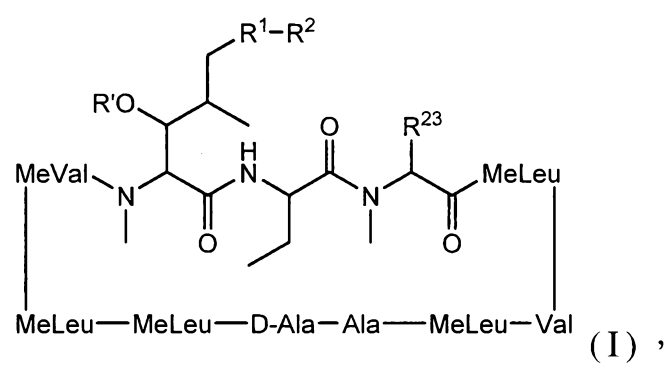
【0032】在一實施態樣中，NRTI或NtRTI為化合物II之藥學上可接受之鹽。在一實施態樣中，化合物II之藥學上可接受之鹽為



其中M⁺為Na⁺、Li⁺、K⁺、Ca²⁺、Mg²⁺，或NR^dR^eR^fR^{g+}且R^d、R^e、R^f、及R^g各自獨立地為氫或C₁₋₅烷基。就化合物II而言，當M⁺為Ca²⁺或Mg²⁺時，存在兩當量陰離子以形成中性分子。

【0033】在一實施態樣中，本申請案係關於治療有需要的對象之HBV疾病或HIV疾病。在一實施態樣中，本申請案係關於治療有需要的對象之HBV疾病。在一實施態樣中，本申請案係關於預防有需要的對象之HBV疾病或HIV疾病。在一實施態樣中，本申請案係關於預防有需要的對象之HBV疾病。

【0034】在一態樣中，本揭示展現治療或預防B型肝炎病毒(HBV)疾病或人類免疫不全(HIV)疾病之方法，其包含以與核苷類似物反轉錄酶抑制劑或核苷酸類似物反轉錄酶抑制劑組合的方式對有需要的對象投予式I化合物：



或其藥學上可接受之鹽，其中：

R'為H或乙醯基；

R¹為長度2至15個碳原子之飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈；

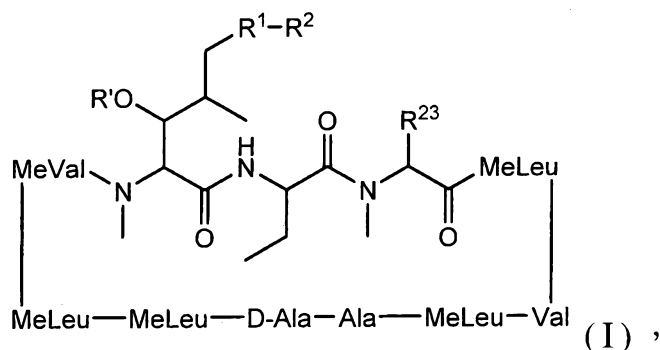
R²係選自由下列所組成之群組：H；未經取代、N-取代、或N,N-二取代之醯胺；N-取代或未經取代之醯基受保護的胺；羧酸；N-取代或未經取代之胺；腈；酯；酮；羥基、二羥基、三羥基、或多羥基烷基；經取代或未經取代之芳基；隨意地含有選自由下列所組成之群組的取代基之飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈：酮類、羥基類、腈類、羧酸類、酯類、1,3-二噁啉、鹵素類、及側氧基；含有選自由鹵化物類、酯類、及硝基所組成之群組的取代基之芳族基團；

其中該飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈係隨意地經該芳族基團取代；

其中該芳族基團係隨意地經飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈取代；以及

R²³為飽和或不飽和之直鏈或支鏈隨意地經取代之脂族碳鏈。

【0035】在另一態樣中，本揭示提供調節包含HBV DNA或HIV DNA之細胞中的HBV或HIV複製之方法，其包含使該細胞與和有效量之核苷類似物反轉錄酶抑制劑或核苷酸類似物反轉錄酶抑制劑組合的有效量之式I化合物：



或其藥學上可接受之鹽接觸，其中：

R'為H或乙醯基；

R¹為長度2至15個碳原子之飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈；

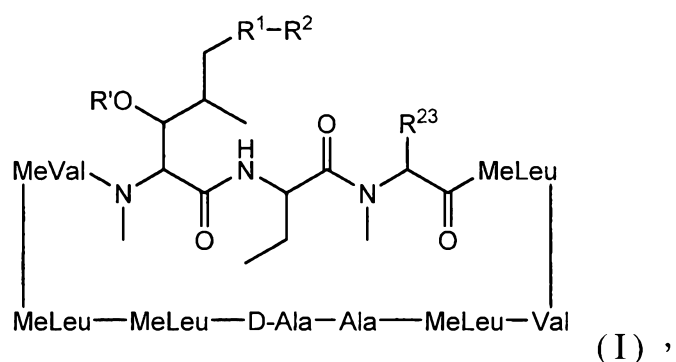
R²係選自由下列所組成之群組：H；未經取代、N-取代、或N,N-二取代之醯胺；N-取代或未經取代之醯基受保護的胺；羧酸；N-取代或未經取代之胺；腈；酯；酮；羥基、二羥基、三羥基、或多羥基烷基；經取代或未經取代之芳基；隨意地含有選自由下列所組成之群組的取代基之飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈：酮類、羥基類、腈類、羧酸類、酯類、1,3-二噁啉、鹵素類、及側氧基；含有選自由鹵化物類、酯類、及硝基所組成之群組的取代基之芳族基團；

其中該飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈係隨意地經該芳族基團取代；

其中該芳族基團係隨意地經飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈取代；以及

R^{23} 為飽和或不飽和之直鏈或支鏈隨意地經取代之脂族碳鏈。

【0036】在另一態樣中，本揭示提供調節HBV或HIV複製之方法，其包含以與核苷類似物反轉錄酶抑制劑或核苷酸類似物反轉錄酶抑制劑組合的方式對有需要的對象投予式I化合物：



或其藥學上可接受之鹽，其中：

R' 為 H 或 乙 醯 基 ；

R¹為長度2至15個碳原子之飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈；

R²係選自由下列所組成之群組：H；未經取代、N-取代、或N,N-二取代之醯胺；N-取代或未經取代之醯基受保護的胺；羧酸；N-取代或未經取代之胺；腈；酯；酮；羥基、二羥基、三羥基、或多羥基烷基；經取代或未經取代之芳基；隨意地含有選自由下列所組成之群組的取代基之飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈：酮類、羥基類、腈類、羧酸類、酯類、1,3-二噁啉、鹵素類、及側氧基；含

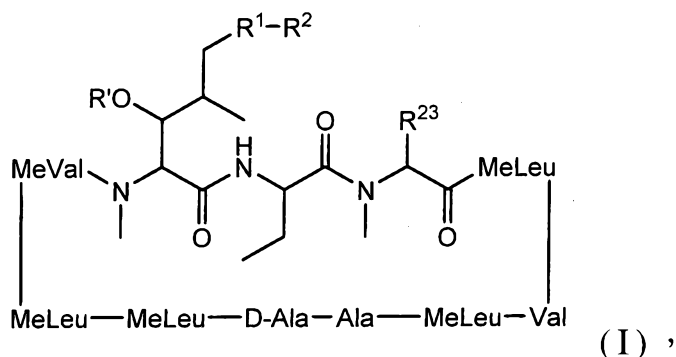
有選自由鹵化物類、酯類、及硝基所組成之群組的取代基之芳族基團；

其中該飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈係隨意地經該芳族基團取代；

其中該芳族基團係隨意地經飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈取代；以及

R^{23} 為飽和或不飽和之直鏈或支鏈隨意地經取代之脂族碳鏈。

【0037】在另一態樣中，本揭示提供式I化合物：



或其藥學上可接受之鹽，其中：

R' 為H或乙醯基；

R^1 為長度2至15個碳原子之飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈；

R^2 係選自由下列所組成之群組：H；未經取代、N-取代、或N,N-二取代之醯胺；N-取代或未經取代之醯基受保護的胺；羧酸；N-取代或未經取代之胺；腓；酯；酮；羥基、二羥基、三羥基、或多羥基烷基；經取代或未經取代之芳基；隨意地含有選自由下列所組成之群組的取代基之飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈：酮類、羥基類、腓

類、羧酸類、酯類、1,3-二噁啉、鹵素類、及側氧基；含有選自由鹵化物類、酯類、及硝基所組成之群組的取代基之芳族基團；

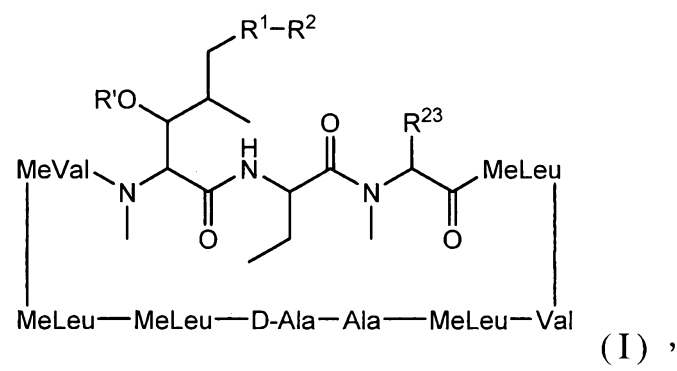
其中該飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈係隨意地經該芳族基團取代；

其中該芳族基團係隨意地經飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈取代；以及

R^{23} 為飽和或不飽和之直鏈或支鏈隨意地經取代之脂族碳鏈；

其係用於治療或預防有需要的對象之HBV疾病或HIV疾病，或調節HBV或HIV複製，其中亦對該對象投予核苷類似物反轉錄酶抑制劑或核苷酸類似物反轉錄酶抑制劑。

【0038】在另一態樣中，本揭示提供用於治療或預防有需要的對象之HBV疾病或HIV疾病，或調節HBV或HIV複製的核苷類似物反轉錄酶抑制劑或核苷酸類似物反轉錄酶抑制劑，其中亦對該對象投予式I化合物：



或其藥學上可接受之鹽，其中：

R'為H或乙醯基；

R¹為長度2至15個碳原子之飽和或不飽和之直鏈或支

鏈脂族碳鏈；

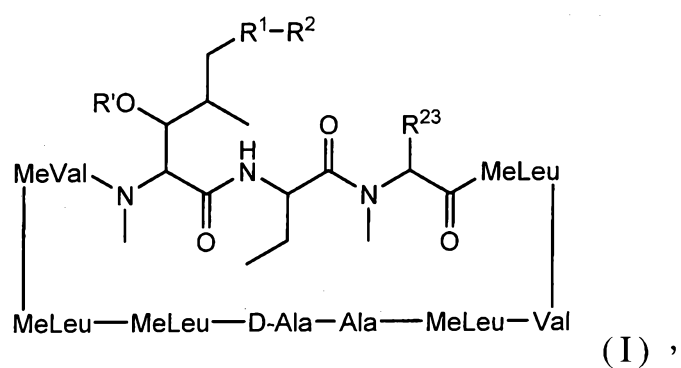
R^2 係選自由下列所組成之群組：H；未經取代、N-取代、或N,N-二取代之醯胺；N-取代或未經取代之醯基受保護的胺；羧酸；N-取代或未經取代之胺；腈；酯；酮；羥基、二羥基、三羥基、或多羥基烷基；經取代或未經取代之芳基；隨意地含有選自由下列所組成之群組的取代基之飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈：酮類、羥基類、腈類、羧酸類、酯類、1,3-二噁唎、鹵素類、及側氧基；含有選自由鹵化物類、酯類、及硝基所組成之群組的取代基之芳族基團；

其中該飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈係隨意地經該芳族基團取代；

其中該芳族基團係隨意地經飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈取代；以及

R^{23} 為飽和或不飽和之直鏈或支鏈隨意地經取代之脂族碳鏈。

【0039】在另一態樣中，本揭示提供式I化合物：



或其藥學上可接受之鹽，其中：

R' 為 H 或 乙 醯 基 ；

R^1 為長度2至15個碳原子之飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈；

R^2 係選自由下列所組成之群組：H；未經取代、N-取代、或N,N-二取代之醯胺；N-取代或未經取代之醯基受保護的胺；羧酸；N-取代或未經取代之胺；腈；酯；酮；羥基、二羥基、三羥基、或多羥基烷基；經取代或未經取代之芳基；隨意地含有選自由下列所組成之群組的取代基之飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈：酮類、羥基類、腈類、羧酸類、酯類、1,3-二噁啉、鹵素類、及側氧基；含有選自由鹵化物類、酯類、及硝基所組成之群組的取代基之芳族基團；

其中該飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈係隨意地經該芳族基團取代；

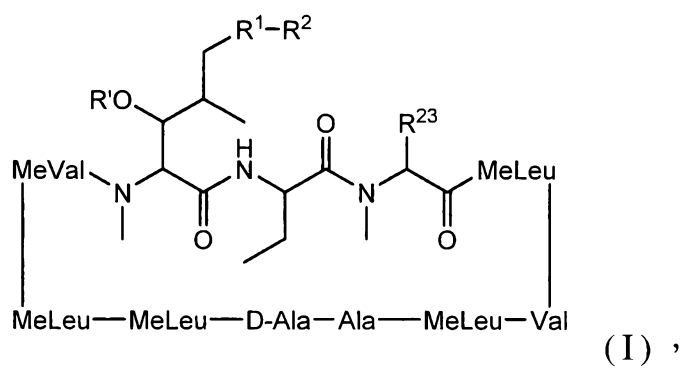
其中該芳族基團係隨意地經飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈取代；以及

R^{23} 為飽和或不飽和之直鏈或支鏈隨意地經取代之脂族碳鏈；

其係用於製造供治療或預防有需要的對象之HBV疾病或HIV疾病，或調節HBV或HIV複製的藥物，其中亦對該對象投予核苷類似物反轉錄酶抑制劑或核苷酸類似物反轉錄酶抑制劑。

【0040】在另一態樣中，本揭示提供用於製造供治療或預防有需要的對象之HBV疾病或HIV疾病，或調節HBV或HIV複製的藥物之核苷類似物反轉錄酶抑制劑或核苷酸

類似物反轉錄酶抑制劑，其中亦對該對象投予式I化合物：



或其藥學上可接受之鹽，其中：

R'為H或乙醯基；

R¹為長度2至15個碳原子之飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈；

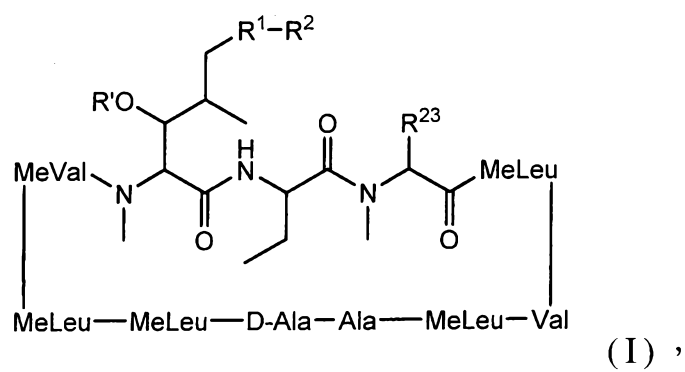
R²係選自由下列所組成之群組：H；未經取代、N-取代、或N,N-二取代之醯胺；N-取代或未經取代之醯基受保護的胺；羧酸；N-取代或未經取代之胺；腈；酯；酮；羥基、二羥基、三羥基、或多羥基烷基；經取代或未經取代之芳基；隨意地含有選自由下列所組成之群組的取代基之飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈：酮類、羥基類、腈類、羧酸類、酯類、1,3-二噁啉、鹵素類、及側氧基；含有選自由鹵化物類、酯類、及硝基所組成之群組的取代基之芳族基團；

其中該飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈係隨意地經該芳族基團取代；

其中該芳族基團係隨意地經飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈取代；以及

R^{23} 為飽和或不飽和之直鏈或支鏈隨意地經取代之脂族碳鏈。

【0041】在另一態樣中，本揭示提供式I化合物或其藥學上可接受之鹽的用途：



其中：

R' 為H或乙醯基；

R^1 為長度2至15個碳原子之飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈；

R^2 係選自由下列所組成之群組：H；未經取代、N-取代、或N,N-二取代之醯胺；N-取代或未經取代之醯基受保護的胺；羧酸；N-取代或未經取代之胺；腈；酯；酮；羥基、二羥基、三羥基、或多羥基烷基；經取代或未經取代之芳基；隨意地含有選自由下列所組成之群組的取代基之飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈：酮類、羥基類、腈類、羧酸類、酯類、1,3-二噁啉、鹵素類、及側氧基；含有選自由鹵化物類、酯類、及硝基所組成之群組的取代基之芳族基團；

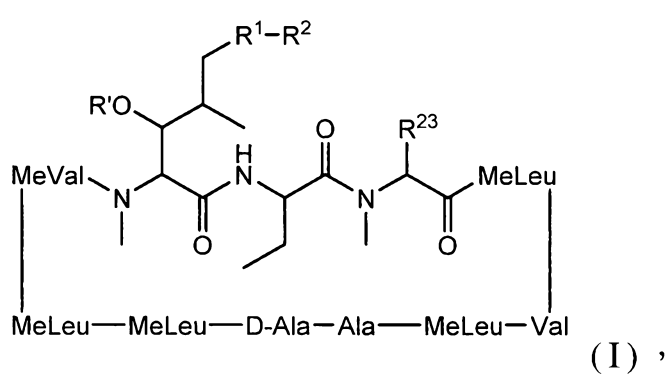
其中該飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈係隨意地經該芳族基團取代；

其中該芳族基團係隨意地經飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈取代；以及

R^{23} 為飽和或不飽和之直鏈或支鏈隨意地經取代之脂族碳鏈；

其係用於製造供治療或預防有需要的對象之HBV疾病或HIV疾病，或調節HBV或HIV複製的藥物，其中亦對該對象投予核苷類似物反轉錄酶抑制劑或核苷酸類似物反轉錄酶抑制劑。

【0042】在另一態樣中，本揭示提供核苷類似物反轉錄酶抑制劑或核苷酸類似物反轉錄酶抑制劑的用途，其係用於製造供治療或預防有需要的對象之HBV疾病或HIV疾病，或調節HBV或HIV複製的藥物，其中亦對該對象投予式I化合物：



或其藥學上可接受之鹽，其中：

R'為H或乙醯基；

R¹為長度2至15個碳原子之飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈；

R²係選自由下列所組成之群組：H；未經取代、N-取代、或N,N-二取代之醯胺；N-取代或未經取代之醯基受保

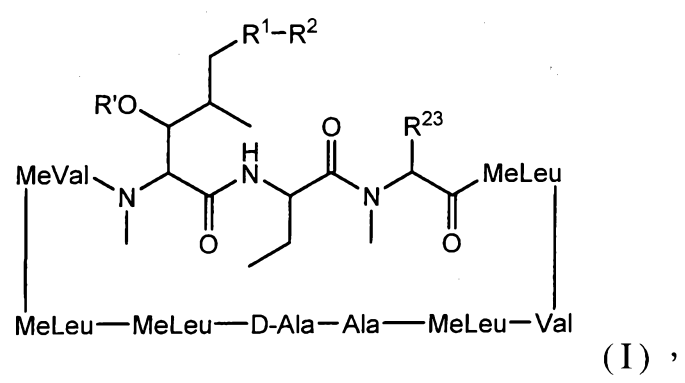
護的胺；羧酸；N-取代或未經取代之胺；腈；酯；酮；羥基、二羥基、三羥基、或多羥基烷基；經取代或未經取代之芳基；隨意地含有選自由下列所組成之群組的取代基之飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈：酮類、羥基類、腈類、羧酸類、酯類、1,3-二噁啉、鹵素類、及側氧基；含有選自由鹵化物類、酯類、及硝基所組成之群組的取代基之芳族基團；

其中該飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈係隨意地經該芳族基團取代；

其中該芳族基團係隨意地經飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈取代；以及

R^{23} 為飽和或不飽和之直鏈或支鏈隨意地經取代之脂族碳鏈。

【0043】在另一態樣中，本揭示提供式I化合物：



或其藥學上可接受之鹽，其中：

R' 為H或乙醯基；

R^1 為長度2至15個碳原子之飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈；

R^2 係選自由下列所組成之群組：H；未經取代、N-取

代、或N,N-二取代之醯胺；N-取代或未經取代之醯基受保護的胺；羧酸；N-取代或未經取代之胺；腈；酯；酮；羥基、二羥基、三羥基、或多羥基烷基；經取代或未經取代之芳基；隨意地含有選自由下列所組成之群組的取代基之飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈：酮類、羥基類、腈類、羧酸類、酯類、1,3-二噁啉、鹵素類、及側氧基；含有選自由鹵化物類、酯類、及硝基所組成之群組的取代基之芳族基團；

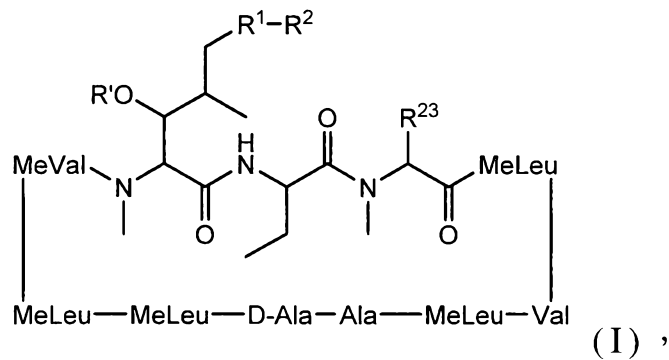
其中該飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈係隨意地經該芳族基團取代；

其中該芳族基團係隨意地經飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈取代；以及

R^{23} 為飽和或不飽和之直鏈或支鏈隨意地經取代之脂族碳鏈；

其係與核苷類似物反轉錄酶抑制劑或核苷酸類似物反轉錄酶抑制劑組合使用，用於治療或預防有需要的對象之HBV疾病或HIV疾病，或調節HBV或HIV複製。

【0044】 在另一態樣中，本揭示提供核苷類似物反轉錄酶抑制劑或核苷酸類似物反轉錄酶抑制劑，其係與式I化合物或其藥學上可接受之鹽組合使用：



其中：

R'為H或乙醯基；

R¹為長度2至15個碳原子之飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈；

R²係選自由下列所組成之群組：H；未經取代、N-取代、或N,N-二取代之醯胺；N-取代或未經取代之醯基受保護的胺；羧酸；N-取代或未經取代之胺；腈；酯；酮；羥基、二羥基、三羥基、或多羥基烷基；經取代或未經取代之芳基；隨意地含有選自由下列所組成之群組的取代基之飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈：酮類、羥基類、腈類、羧酸類、酯類、1,3-二噁啉、鹵素類、及側氧基；含有選自由鹵化物類、酯類、及硝基所組成之群組的取代基之芳族基團；

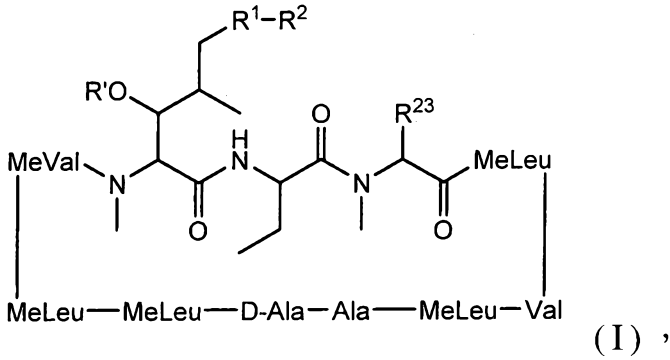
其中該飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈係隨意地經該芳族基團取代；

其中該芳族基團係隨意地經飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈取代；以及

R²³為飽和或不飽和之直鏈或支鏈隨意地經取代之脂族碳鏈；

用於治療或預防有需要的對象之HBV疾病或HIV疾病，或調節HBV或HIV複製。

【0045】在另一態樣中，本揭示提供式I化合物：



或其藥學上可接受之鹽，其中：

R'為H或乙醯基；

R¹為長度2至15個碳原子之飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈；

R²係選自由下列所組成之群組：H；未經取代、N-取代、或N,N-二取代之醯胺；N-取代或未經取代之醯基受保護的胺；羧酸；N-取代或未經取代之胺；腈；酯；酮；羥基、二羥基、三羥基、或多羥基烷基；經取代或未經取代之芳基；隨意地含有選自由下列所組成之群組的取代基之飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈：酮類、羥基類、腈類、羧酸類、酯類、1,3-二噁啉、鹵素類、及側氧基；含有選自由鹵化物類、酯類、及硝基所組成之群組的取代基之芳族基團；

其中該飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈係隨意地經該芳族基團取代；

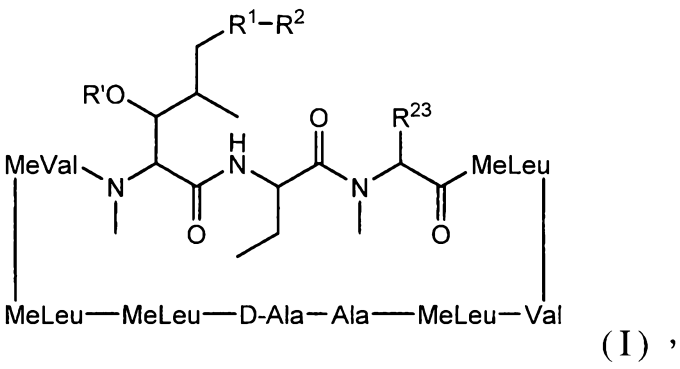
其中該芳族基團係隨意地經飽和或不飽和之直鏈或支

鏈脂族碳鏈取代；以及

R^{23} 為飽和或不飽和之直鏈或支鏈隨意地經取代之脂族碳鏈；

用於製造供與核苷類似物反轉錄酶抑制劑或核苷酸類似物反轉錄酶抑制劑之組合療法的藥物，供治療或預防有需要的對象之HBV疾病或HIV疾病，或調節HBV或HIV複製。

【0046】在另一態樣中，本揭示提供核苷類似物反轉錄酶抑制劑或核苷酸類似物反轉錄酶抑制劑，其係用於製造供與式I化合物或其藥學上可接受之鹽之組合療法的藥物：



其中：

R' 為H或乙醯基；

R^1 為長度2至15個碳原子之飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈；

R^2 係選自由下列所組成之群組：H；未經取代、N-取代、或N,N-二取代之醯胺；N-取代或未經取代之醯基受保護的胺；羧酸；N-取代或未經取代之胺；腈；酯；酮；羥基、二羥基、三羥基、或多羥基烷基；經取代或未經取代

之芳基；隨意地含有選自由下列所組成之群組的取代基之飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈：酮類、羥基類、腈類、羧酸類、酯類、1,3-二噁啉、鹵素類、及側氧基；含有選自由鹵化物類、酯類、及硝基所組成之群組的取代基之芳族基團；

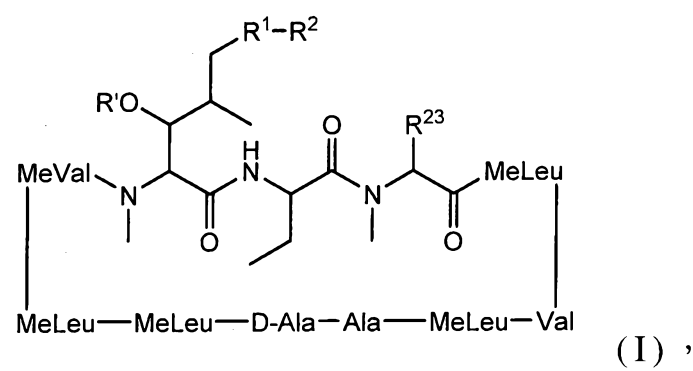
其中該飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈係隨意地經該芳族基團取代；

其中該芳族基團係隨意地經飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈取代；以及

R^{23} 為飽和或不飽和之直鏈或支鏈隨意地經取代之脂族碳鏈；

供治療或預防有需要的對象之HBV疾病或HIV疾病，或調節HBV或HIV複製。

【0047】在另一態樣中，本揭示提供式I化合物或其藥學上可接受之鹽的用途：



其中：

R'為H或乙醯基；

R¹為長度2至15個碳原子之飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈；

R^2 係選自由下列所組成之群組：H；未經取代、N-取代、或N,N-二取代之醯胺；N-取代或未經取代之醯基受保護的胺；羧酸；N-取代或未經取代之胺；腈；酯；酮；羥基、二羥基、三羥基、或多羥基烷基；經取代或未經取代之芳基；隨意地含有選自由下列所組成之群組的取代基之飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈：酮類、羥基類、腈類、羧酸類、酯類、1,3-二噁啉、鹵素類、及側氧基；含有選自由鹵化物類、酯類、及硝基所組成之群組的取代基之芳族基團；

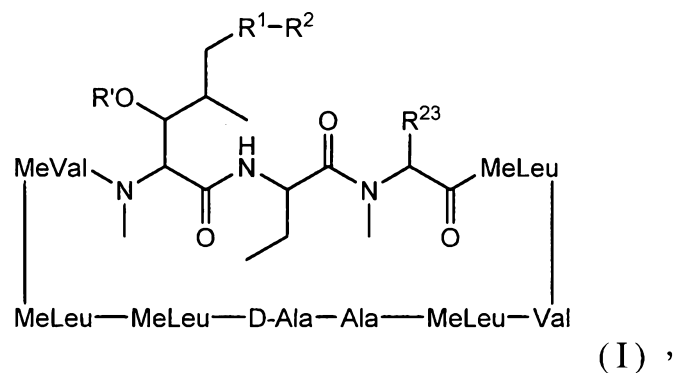
其中該飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈係隨意地經該芳族基團取代；

其中該芳族基團係隨意地經飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈取代；以及

R^{23} 為飽和或不飽和之直鏈或支鏈隨意地經取代之脂族碳鏈；

用於製造供與核苷類似物反轉錄酶抑制劑或核苷酸類似物反轉錄酶抑制劑之組合療法的藥物，供治療或預防有需要的對象之HBV疾病或HIV疾病，或調節HBV或HIV複製。

【0048】在另一態樣中，本揭示提供核苷類似物反轉錄酶抑制劑或核苷酸類似物反轉錄酶抑制劑之用途，其係用於製造供與式I化合物或其藥學上可接受之鹽之組合療法的藥物：



其中：

R' 為 H 或乙醯基；

R^1 為長度 2 至 15 個碳原子之飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈；

R^2 係選自由下列所組成之群組：H；未經取代、N-取代、或 N,N-二取代之醯胺；N-取代或未經取代之醯基受保護的胺；羧酸；N-取代或未經取代之胺；腈；酯；酮；羥基、二羥基、三羥基、或多羥基烷基；經取代或未經取代之芳基；隨意地含有選自由下列所組成之群組的取代基之飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈：酮類、羥基類、腈類、羧酸類、酯類、1,3-二噁啉、鹵素類、及側氧基；含有選自由鹵化物類、酯類、及硝基所組成之群組的取代基之芳族基團；

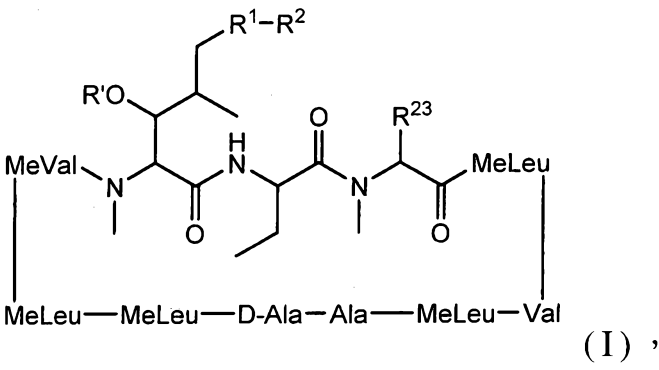
其中該飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈係隨意地經該芳族基團取代；

其中該芳族基團係隨意地經飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈取代；以及

R^{23} 為飽和或不飽和之直鏈或支鏈隨意地經取代之脂族碳鏈；

用於治療或預防有需要的對象之HBV疾病或HIV疾病，或調節HBV或HIV複製。

【0049】在另一態樣中，本揭示提供用於治療或預防HBV疾病或HIV疾病，或調節HBV或HIV複製之套組，其包括包含式I化合物或其藥學上可接受之鹽的第一容器：



其中：

R'為H或乙醯基；

R¹為長度2至15個碳原子之飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈；

R²係選自由下列所組成之群組：H；未經取代、N-取代、或N,N-二取代之醯胺；N-取代或未經取代之醯基受保護的胺；羧酸；N-取代或未經取代之胺；腈；酯；酮；羥基、二羥基、三羥基、或多羥基烷基；經取代或未經取代之芳基；隨意地含有選自由下列所組成之群組的取代基之飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈：酮類、羥基類、腈類、羧酸類、酯類、1,3-二噁啉、鹵素類、及側氧基；含有選自由鹵化物類、酯類、及硝基所組成之群組的取代基之芳族基團；

其中該飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈係隨意地

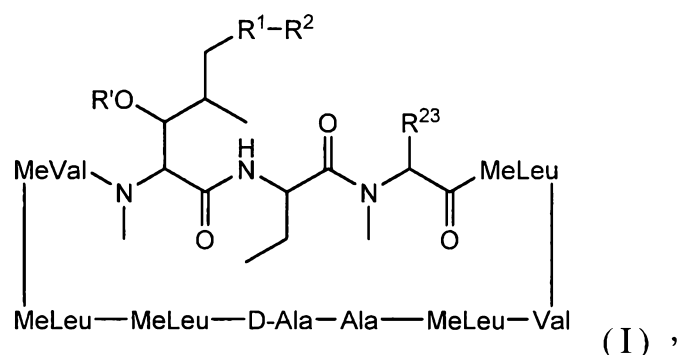
經該芳族基團取代；

其中該芳族基團係隨意地經飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈取代；以及

R^{23} 為飽和或不飽和之直鏈或支鏈隨意地經取代之脂族碳鏈；

以及包含核苷類似物反轉錄酶抑制劑或核苷酸類似物反轉錄酶抑制劑之第二容器。

【0050】在另一態樣中，本揭示提供藥學組成物，其包含式I化合物：



或其藥學上可接受之鹽，其中：

R' 為H或乙醯基；

R^1 為長度2至15個碳原子之飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈；

R^2 係選自由下列所組成之群組：H；未經取代、N-取代、或N,N-二取代之醯胺；N-取代或未經取代之醯基受保護的胺；羧酸；N-取代或未經取代之胺；腓；酯；酮；羥基、二羥基、三羥基、或多羥基烷基；經取代或未經取代之芳基；隨意地含有選自由下列所組成之群組的取代基之飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈：酮類、羥基類、腓

類、羧酸類、酯類、1,3-二噁啉、鹵素類、及側氧基；含有選自由鹵化物類、酯類、及硝基所組成之群組的取代基之芳族基團；

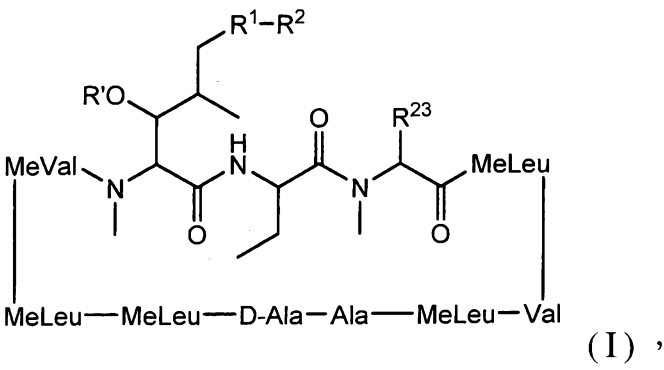
其中該飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈係隨意地經該芳族基團取代；

其中該芳族基團係隨意地經飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈取代；以及

R^{23} 為飽和或不飽和之直鏈或支鏈隨意地經取代之脂族碳鏈；

以及核苷類似物反轉錄酶抑制劑或核苷酸類似物反轉錄酶抑制劑。

【0051】在另一態樣中，本揭示提供藥學組成物，其包含式I化合物：



或其藥學上可接受之鹽，其中：

R' 為H或乙醯基；

R^1 為長度2至15個碳原子之飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈；

R^2 係選自由下列所組成之群組：H；未經取代、N-取代、或N,N-二取代之醯胺；N-取代或未經取代之醯基受保

護的胺；羧酸；N-取代或未經取代之胺；腈；酯；酮；羥基、二羥基、三羥基、或多羥基烷基；經取代或未經取代之芳基；隨意地含有選自由下列所組成之群組的取代基之飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈：酮類、羥基類、腈類、羧酸類、酯類、1,3-二噁啉、鹵素類、及側氧基；含有選自由鹵化物類、酯類、及硝基所組成之群組的取代基之芳族基團；

其中該飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈係隨意地經該芳族基團取代；

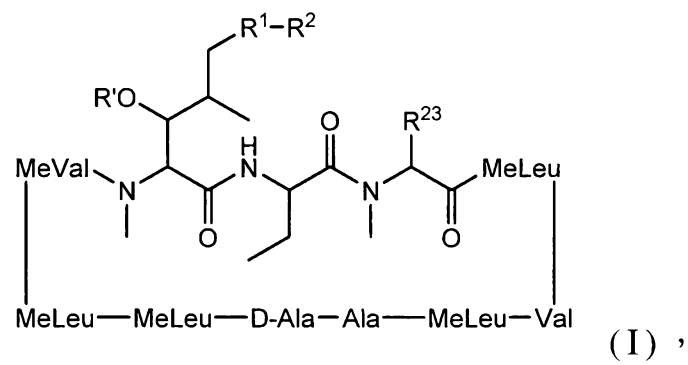
其中該芳族基團係隨意地經飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈取代；以及

R^{23} 為飽和或不飽和之直鏈或支鏈隨意地經取代之脂族碳鏈；

以及核苷類似物反轉錄酶抑制劑或核苷酸類似物反轉錄酶抑制劑；

用於治療或預防有需要的對象之HBV疾病或HIV疾病或調節HBV或HIV複製。

【0052】在另一態樣中，本揭示提供治療或預防有需要的對象之HBV疾病或HIV疾病或調節HBV或HIV複製的方法，其包含對該有需要的對象投予藥學組成物，該藥學組成物包含式I化合物：



或其藥學上可接受之鹽，其中：

R'為H或乙醯基；

R¹為長度2至15個碳原子之飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈；

R²係選自由下列所組成之群組：H；未經取代、N-取代、或N,N-二取代之醯胺；N-取代或未經取代之醯基受保護的胺；羧酸；N-取代或未經取代之胺；腈；酯；酮；羥基、二羥基、三羥基、或多羥基烷基；經取代或未經取代之芳基；隨意地含有選自由下列所組成之群組的取代基之飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈：酮類、羥基類、腈類、羧酸類、酯類、1,3-二噁啉、鹵素類、及側氧基；含有選自由鹵化物類、酯類、及硝基所組成之群組的取代基之芳族基團；

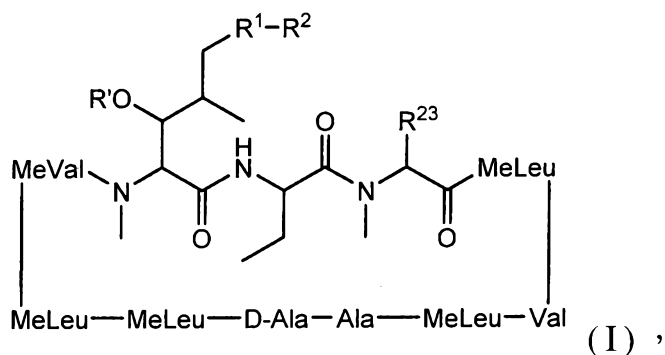
其中該飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈係隨意地經該芳族基團取代；

其中該芳族基團係隨意地經飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈取代；以及

R²³為飽和或不飽和之直鏈或支鏈隨意地經取代之脂族碳鏈；

以及核苷類似物反轉錄酶抑制劑或核苷酸類似物反轉錄酶抑制劑。

【0053】在另一態樣中，本揭示提供藥學組成物之用途，該藥學組成物包含式I化合物：



或其藥學上可接受之鹽，其中：

R'為H或乙醯基；

R¹為長度2至15個碳原子之飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈；

R²係選自由下列所組成之群組：H；未經取代、N-取代、或N,N-二取代之醯胺；N-取代或未經取代之醯基受保護的胺；羧酸；N-取代或未經取代之胺；腈；酯；酮；羥基、二羥基、三羥基、或多羥基烷基；經取代或未經取代之芳基；隨意地含有選自由下列所組成之群組的取代基之飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈：酮類、羥基類、腈類、羧酸類、酯類、1,3-二噁啉、鹵素類、及側氧基；含有選自由鹵化物類、酯類、及硝基所組成之群組的取代基之芳族基團；

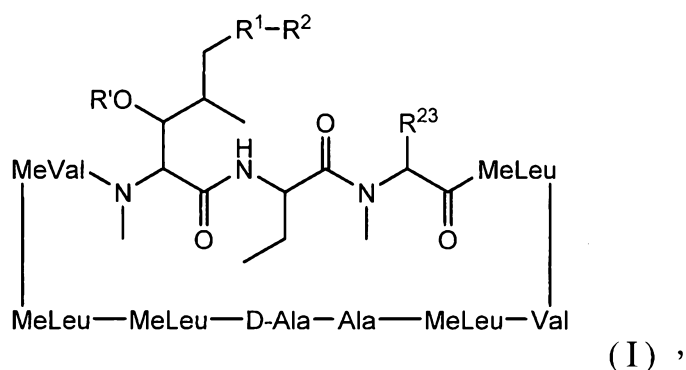
其中該飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈係隨意地經該芳族基團取代；

其中該芳族基團係隨意地經飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈取代；以及

R^{23} 為飽和或不飽和之直鏈或支鏈隨意地經取代之脂族碳鏈；

以及核苷類似物反轉錄酶抑制劑或核苷酸類似物反轉錄酶抑制劑，用以製造用於治療或預防有需要的對象之HBV疾病或HIV疾病或調節HBV或HIV複製的藥物。

【0054】在另一態樣中，本揭示提供產品，其包含式I化合物：



或其藥學上可接受之鹽，其中：

R' 為H或乙醯基；

R^1 為長度2至15個碳原子之飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈；

R^2 係選自由下列所組成之群組：H；未經取代、N-取代、或N,N-二取代之醯胺；N-取代或未經取代之醯基受保護的胺；羧酸；N-取代或未經取代之胺；腈；酯；酮；羥基、二羥基、三羥基、或多羥基烷基；經取代或未經取代之芳基；隨意地含有選自由下列所組成之群組的取代基之飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈：酮類、羥基類、腈

類、羧酸類、酯類、1,3-二噁啉、鹵素類、及側氧基；含有選自由鹵化物類、酯類、及硝基所組成之群組的取代基之芳族基團；

其中該飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈係隨意地經該芳族基團取代；

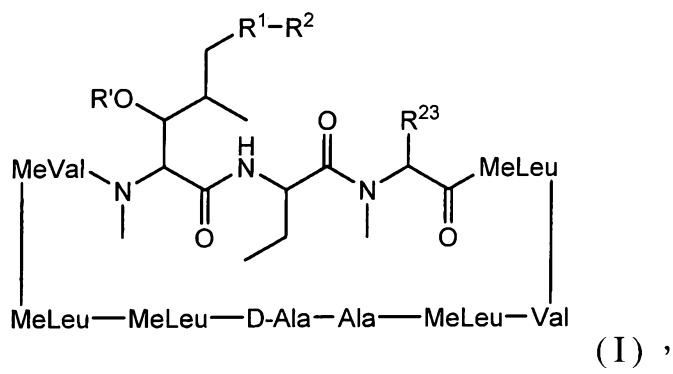
其中該芳族基團係隨意地經飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈取代；以及

R^{23} 為飽和或不飽和之直鏈或支鏈隨意地經取代之脂族碳鏈；

以及核苷類似物反轉錄酶抑制劑或核苷酸類似物反轉錄酶抑制劑；

作為同時、分開、或依序用於治療或預防有需要的對象之HBV疾病或HIV疾病或調節HBV或HIV複製的組合製劑。

【0055】在另一態樣中，本揭示提供核苷類似物反轉錄酶抑制劑或核苷酸類似物反轉錄酶抑制劑及式I化合物或其藥學上可接受之鹽的協同性組成物：



其中：

R' 為H或乙醯基；

R^1 為長度 2 至 15 個碳原子之飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈；

R^2 係選自由下列所組成之群組：H；未經取代、N-取代、或 N,N-二取代之醯胺；N-取代或未經取代之醯基受保護的胺；羧酸；N-取代或未經取代之胺；腈；酯；酮；羥基、二羥基、三羥基、或多羥基烷基；經取代或未經取代之芳基；隨意地含有選自由下列所組成之群組的取代基之飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈：酮類、羥基類、腈類、羧酸類、酯類、1,3-二噁啉、鹵素類、及側氧基；含有選自由鹵化物類、酯類、及硝基所組成之群組的取代基之芳族基團；

其中該飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈係隨意地經該芳族基團取代；

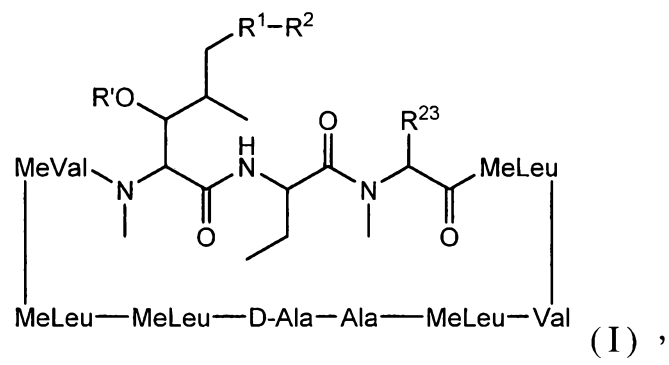
其中該芳族基團係隨意地經飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈取代；以及

R^{23} 為飽和或不飽和之直鏈或支鏈隨意地經取代之脂族碳鏈；

其係供治療或預防有需要的對象之 HBV 疾病或 HIV 疾病，或調節 HBV 或 HIV 複製，其中核苷類似物反轉錄酶抑制劑或核苷酸類似物反轉錄酶抑制劑以及式 I 化合物係在人體(例如，只於人體中)中彼此接觸。

【0056】在另一態樣中，本揭示提供藉由使核苷類似物反轉錄酶抑制劑或核苷酸類似物反轉錄酶抑制劑與式 I 化合物或其藥學上可接受之鹽於基因座接觸而製備組成物

的方法，其中式I具有下示結構：



其中：

R'為H或乙醯基；

R¹為長度2至15個碳原子之飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈；

R²係選自由下列所組成之群組：H；未經取代、N-取代、或N,N-二取代之醯胺；N-取代或未經取代之醯基受保護的胺；羧酸；N-取代或未經取代之胺；腈；酯；酮；羥基、二羥基、三羥基、或多羥基烷基；經取代或未經取代之芳基；隨意地含有選自由下列所組成之群組的取代基之飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈：酮類、羥基類、腈類、羧酸類、酯類、1,3-二噁啉、鹵素類、及側氧基；含有選自由鹵化物類、酯類、及硝基所組成之群組的取代基之芳族基團；

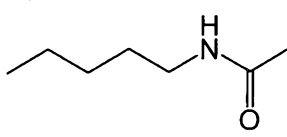
其中該飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈係隨意地經該芳族基團取代；

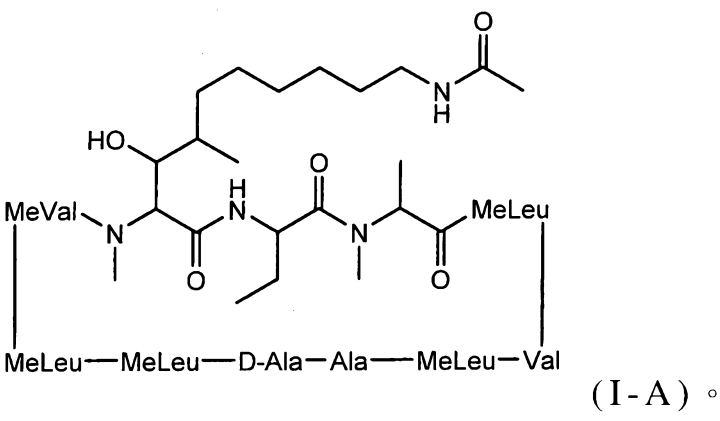
其中該芳族基團係隨意地經飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈取代；以及

R²³為飽和或不飽和之直鏈或支鏈隨意地經取代之脂

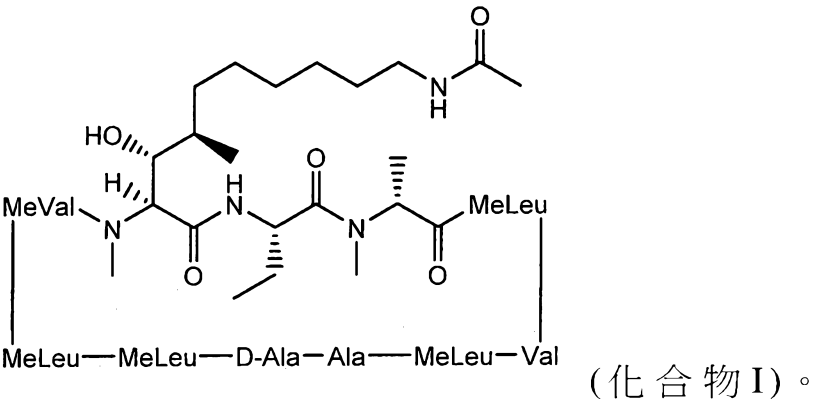
族碳鏈；

係於基因座彼此接觸。

【0057】在上述態樣任一者的一些實施態樣中，於式 I 中， R' 為 H； R^1-R^2 為 ；且 R^{23} 為甲基。在一些實施態樣中，式 I 化合物為式 I-A 化合物：



【0058】在一些實施態樣中，式 I 化合物為 D-表異構物，其中該 D-表異構物之手性中心為附接有 R^{23} 之碳原子。在一些實施態樣中，式 I 化合物為化合物 I：



【0059】在一些實施態樣中，式 I 化合物或其藥學上可接受之鹽以及核苷類似物反轉錄酶抑制劑或核苷酸類似物反轉錄酶抑制劑係同時投予。在一些實施態樣中，式 I 化合物或其藥學上可接受之鹽以及該核苷類似物反轉錄酶

抑制劑或該核苷酸類似物反轉錄酶抑制劑係依序投予。

【0060】在一些實施態樣中，式I化合物或其藥學上可接受之鹽係於核苷類似物反轉錄酶抑制劑或核苷酸類似物反轉錄酶抑制劑之前投予。在一些實施態樣中，核苷類似物反轉錄酶抑制劑或核苷酸類似物反轉錄酶抑制劑係於式I化合物或其藥學上可接受之鹽之前投予。在一些實施態樣中，式I化合物或其藥學上可接受之鹽以及核苷類似物反轉錄酶抑制劑或核苷酸類似物反轉錄酶抑制劑係交替投予。

【0061】在一些實施態樣中，式I化合物或其藥學上可接受之鹽以及核苷類似物反轉錄酶抑制劑或核苷酸類似物反轉錄酶抑制劑係包含於同一劑量單元形式。在一些實施態樣中，式I化合物或其藥學上可接受之鹽係口服投予。在一些實施態樣中，核苷類似物反轉錄酶抑制劑或核苷酸類似物反轉錄酶抑制劑係口服投予。在一些實施態樣中，式I化合物或其藥學上可接受之鹽係以治療有效量投予。

【0062】在一些實施態樣中，式I化合物或其藥學上可接受之鹽係以每天約1 mg至每天約1,000 mg之量投予。在一些實施態樣中，核苷類似物反轉錄酶抑制劑或核苷酸類似物反轉錄酶抑制劑係以治療有效量投予。

【0063】在一些實施態樣中，核苷類似物反轉錄酶抑制劑或核苷酸類似物反轉錄酶抑制劑係以每天約5 mg至每天約400 mg之量投予。在一些實施態樣中，式I化合物或

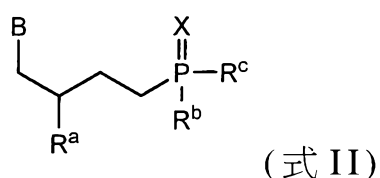
其藥學上可接受之鹽係每天投予一次、兩次、或至少三次。在一些實施態樣中，式I化合物或其藥學上可接受之鹽係每天投予一次、每兩天一次、或每三天一次。在一些實施態樣中，式I化合物或其藥學上可接受之鹽係每週投予一次。在一些實施態樣中，式I化合物或其藥學上可接受之鹽係一週投予1、2、3、4、5、6、或7天。在一些實施態樣中，核苷類似物反轉錄酶抑制劑或核苷酸類似物反轉錄酶抑制劑係每天投予一次、兩次、或至少三次。在一些實施態樣中，核苷類似物反轉錄酶抑制劑或核苷酸類似物反轉錄酶抑制劑係每天投予一次、每兩天一次、或每三天一次。在一些實施態樣中，核苷類似物反轉錄酶抑制劑或核苷酸類似物反轉錄酶抑制劑係每週投予一次。在一些實施態樣中，核苷類似物反轉錄酶抑制劑或核苷酸類似物反轉錄酶抑制劑係一週投予1、2、3、4、5、6、或7天。

【0064】在一些實施態樣中，式I化合物或其藥學上可接受之鹽以及核苷類似物反轉錄酶抑制劑或核苷酸類似物反轉錄酶抑制劑係以相同給藥頻率投予。在一些實施態樣中，式I化合物或其藥學上可接受之鹽係投予至少一個月、至少三個月、至少六個月、至少五年、至少十年、或該對象壽命期間。在一些實施態樣中，核苷類似物反轉錄酶抑制劑或核苷酸類似物反轉錄酶抑制劑係投予至少一個月、至少三個月、至少六個月、至少五年、至少十年、或該對象壽命期間。

【0065】在一些實施態樣中，式I化合物或其藥學上

可接受之鹽以及核苷類似物反轉錄酶抑制劑或核苷酸類似物反轉錄酶抑制劑係以相同治療期間投予。在一些實施態樣中，對象為人類。

【0066】在上述態樣任一者的一些實施態樣中，核苷類似物反轉錄酶抑制劑或核苷酸類似物反轉錄酶抑制劑為式II化合物：



或其藥學上可接受之鹽，其中：

B為嘌呤或嘧啶鹼；

R^a為H、甲基、乙基、-CH₂OH、-CH₂-CH₂OH、-CH(OH)-CH₃、或C₁₋₆鹵代烷基；

R^b為氟、羥基、-OR^{2a}、-BH₃、C₁₋₈烷基、C₂₋₈烯基、C₂₋₈炔基、C₁₋₈雜烷基、C₂₋₈雜烯基、C₂₋₈雜炔基、或-NR'H；

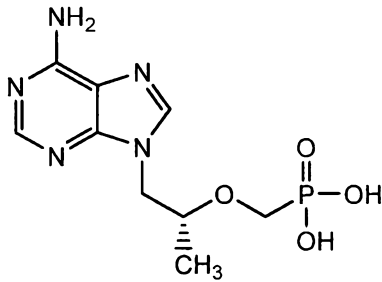
R^{2a}為C₁₋₈烷基、C₂₋₈烯基、C₂₋₈炔基、C₁₋₈雜烷基、C₂₋₈雜烯基、C₂₋₈雜炔基、-P(=O)(OH)₂、或-P(=O)(OH)OP(=O)(OH)₂；

R'為C₁₋₈烷基、C₂₋₈烯基、C₂₋₈炔基、C₁₋₈雜烷基、C₂₋₈雜烯基、C₂₋₈雜炔基、或C₆₋₁₀芳基；

R^c為-OH或-O(CH₂)_mO(CH₂)_nCH₃，其中m為2至5且n為11至21；以及

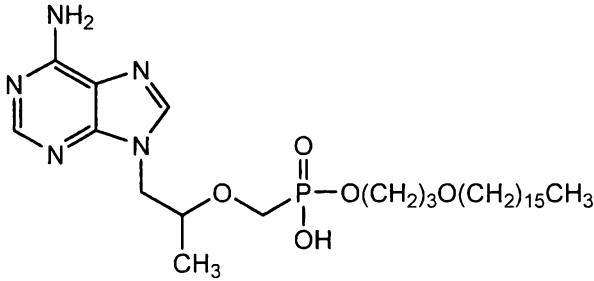
X為硒、硫、或氧。

【0067】 在一些實施態樣中，核苷類似物反轉錄酶抑制劑或核苷酸類似物反轉錄酶抑制劑為替諾福韋：



或其藥學上可接受之鹽或前藥。

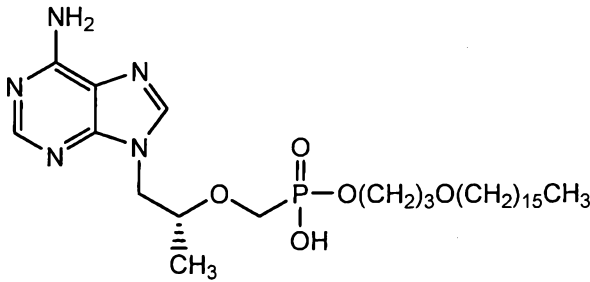
【0068】 在一些實施態樣中，核苷類似物反轉錄酶抑制劑或核苷酸類似物反轉錄酶抑制劑為式II-A化合物：



(II-A)，

或其藥學上可接受之鹽。

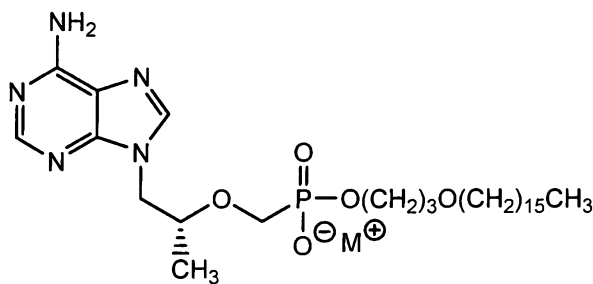
【0069】 在一些實施態樣中，式II-A化合物為化合物II：



(化合物II)，

或其藥學上可接受之鹽。

【0070】 在一些實施態樣中，式II-A化合物的藥學上可接受之鹽為：



其中 M^+ 為 Na^+ 、 Li^+ 、 K^+ 、 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 、或 $NR_aR_bR_cR_d^+$ 且 R_a 、 R_b 、 R_c 、及 R_d 各自獨立地為氫或 C_{1-5} 烷基。在一些實施態樣中， M^+ 為 K^+ 。

【0071】 在一些實施態樣中，有效量之式 I 化合物或其藥學上可接受之鹽以及核苷類似物反轉錄酶抑制劑或核苷酸類似物反轉錄酶抑制劑係各為足以抑制或使 HBV 複製減少至少 50% 的量。在一些實施態樣中，有效量之式 I 化合物或其藥學上可接受之鹽以及核苷類似物反轉錄酶抑制劑或核苷酸類似物反轉錄酶抑制劑係各為足以抑制或使 HBV 複製減少至少 70% 的量。在一些實施態樣中，有效量之式 I 化合物或其藥學上可接受之鹽以及核苷類似物反轉錄酶抑制劑或核苷酸類似物反轉錄酶抑制劑係各為足以抑制或使 HBV 複製減少至少 90% 的量。

【0072】 除非另外界定，否則本文所使用之所有技術及科學用語具有與熟悉本申請案所屬技術的人士一般瞭解之相同意義。在互相矛盾情況下，以本說明書(包括定義)為主。在本說明書中，除非另外清楚描述，否則單數形亦包括複數形。雖然可將本文所述之方法及材料相似或等效者用於本申請案之實施或試驗，但以下描述適用之方法及

材料。本文所提及之所有出版品、專利申請案、專利及其他參考資料係以引用方式併入。本文所引用之參考資料不被承認為本申請案的先前技術。此外，該等材料、方法及實例僅為舉例說明，且不希望其具有限制性。

【0073】本申請案之其他特徵及優點將由以下詳細描述及申請專利範圍明瞭。

【圖式簡單說明】

【0074】本專利或申請案文件含有至少一張以彩色繪製之圖式。具有彩色圖式之本專利或專利申請案出版品的複本將於請求及支付必要費用後由主管當局提供。

【0075】圖1A顯示在不同化合物II之濃度下於AD38細胞中的細胞內HBV DNA複製之抑制作用與化合物I之濃度的函數關係。

【0076】圖1B顯示在不同化合物I之濃度下於AD38細胞中的細胞內HBV DNA複製之抑制作用與化合物II之濃度的函數關係。

【0077】圖2A顯示在不同化合物II之濃度下於DES19細胞中的細胞內HBV DNA複製之抑制作用與化合物I之濃度的函數關係。

【0078】圖2B顯示在不同化合物I之濃度下於DES19細胞中的細胞內HBV DNA複製之抑制作用與化合物II之濃度的函數關係。

【0079】圖3A顯示在不同化合物II之濃度下於DE19細

胞中的細胞內HBV DNA複製之抑制作用與化合物I之濃度的函數關係。

【0080】圖3B顯示在不同化合物I之濃度下於DE19細胞中的細胞內HBV DNA複製之抑制作用與化合物II之濃度的函數關係。

【0081】圖4A為顯示化合物I(0至320 nM)與化合物II(0至640 nM)之組合於DE19細胞中之對數量的協同性圖。平面表示累加效應。若有任何向上的峰及向下的峰，其分別表示協同及拮抗效應。

【0082】圖4B為顯示化合物I(0至320 nM)與化合物II(0至640 nM)之組合於DES19細胞中之對數量的協同性圖。平面表示累加效應。若有任何向上的峰及向下的峰，其分別表示協同及拮抗效應。

【0083】圖5為顯示化合物I(0至320 nM)與化合物II(0至640 nM)之組合於AD38細胞中之協同分數的協同性圖。平面表示累加效應。若有任何向上的峰及向下的峰，其分別表示協同及拮抗效應。

【0084】圖6顯示於經載劑、化合物I及/或化合物II治療之後每mg肝臟的HBV DNA複本。

【0085】圖7顯示於經載劑、化合物I及/或化合物II治療之後的血清HBsAg水準。

【0086】圖8顯示於經載劑、化合物I及/或化合物II治療之後的肝臟HBsAg之圖。

【0087】圖9顯示於經載劑、化合物I及/或化合物II治

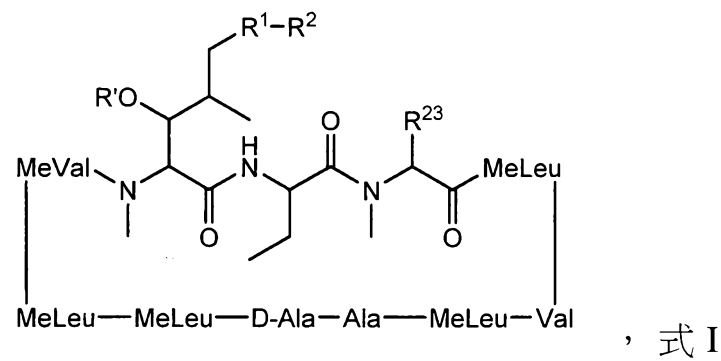
療之後的血清HBV DNA之圖。

【0088】圖10顯示於經載劑、化合物I及/或化合物II治療之後的血清HBeAg水準之圖。

【0089】圖11顯示血清中之化合物I含量與劑量及與化合物II組合之函數關係圖。

【實施方式】

【0090】本申請案係關於關於治療及/或預防B型肝炎病毒(HBV)疾病或人類免疫不全病毒(HIV)疾病，或調節(例如抑制或降低)HBV或HIV複製之方法，其包含以與核苷類似物反轉錄酶抑制劑(NRTI)或核苷酸類似物反轉錄酶抑制劑(NtRTI)組合的方式對有需要的對象投予式I化合物或其藥學上可接受之鹽，其中該式I化合物係如下顯示：



其中：

R'為H或乙醯基；

R¹為長度2至15個碳原子之飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈；

R²係選自由下列所組成之群組：

H；

未經取代、N-取代、或N,N-二取代之醯胺；

N-取代或未經取代之醯基受保護的胺；

羧酸；

N-取代或未經取代之胺；

腈；

酯；

酮；

羥基、二羥基、三羥基、或多羥基烷基；

經取代或未經取代之芳基；

隨意地含有選自由下列所組成之群組的取代基之飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈：酮類、羥基類、腈類、羧酸類、酯類、1,3-二噁啉、鹵素類、及側氧基；

含有選自由鹵化物類、酯類、及硝基所組成之群組的取代基之芳族基團；且

其中該飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈係隨意地經該芳族基團取代；

其中該芳族基團係隨意地經飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈取代；以及

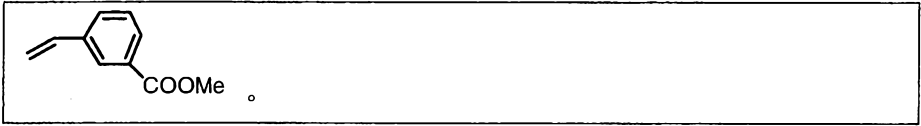
R^{23} 為飽和或不飽和之直鏈或支鏈隨意地經取代之脂族碳鏈。

【0091】在一實施態樣中， R^1 - R^2 係選自由下列所組成之群組：

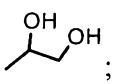
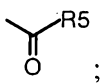
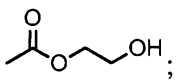
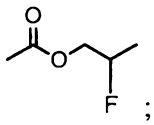
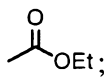
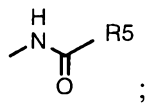
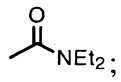
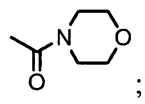
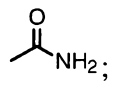
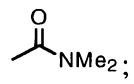
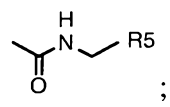
<chem>CCCC(=O)O</chem> ;
<chem>CCCCC(=O)O</chem> ;
<chem>CCC=CCCC(=O)O</chem> ;
<chem>CCC=CCCC(C)C(=O)O</chem> ;
<chem>CCCC(C)CCCC(=O)O</chem> ;
<chem>CCCCCCCCC(=O)O</chem> ;
<chem>CCC=CCCCCCCC(=O)O</chem> ;
<chem>CCC=CCCCCCCC(C)C(=O)O</chem> ;
<chem>CCC=CCCCCCCCCCC(=O)O</chem> ;
<chem>CCCCCCCCCCCC(=O)O</chem> ;
<chem>CCC=CCCCCCCCCCCC(C)C(=O)O</chem> ;
<chem>CCC=CCCCCCCCCCCCC(C)C(=O)O</chem> ;
<chem>CCCC(C)CCCCCCCC(C)C(=O)O</chem> ;
<chem>CCCC(C)CCCCCCCCCCC(=O)O</chem> ;
<chem>CCCC(C)CCCCCCCCCCCC(C)C(=O)O</chem> ;
<chem>CCCC(C)CCCCCCCCCCCCCCC(=O)O</chem> ;
<chem>CC(C)(O)CO</chem> ;
<chem>CC(C)C(O)C</chem> ;
<chem>CC(C)C(O)CC</chem> ;
<chem>CC(C)C(O)CC=C</chem> ;
<chem>CC(C)C(O)CCC</chem> ;

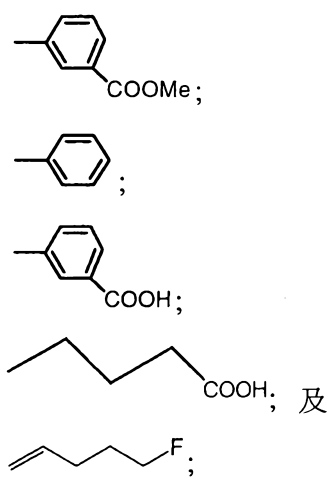
<chem>CC(C)C(O)CC</chem> ;
<chem>CC(C)C(O)CC</chem> ;
<chem>CC(C)C(O)CC</chem> ;
<chem>CCCCCCCCCO</chem> ;
<chem>CCCCCCCCCO</chem> ;
<chem>CCO</chem> ;
<chem>CCCCC=CC(=O)NCC</chem> ;
<chem>CCCCC=CC(=O)N(C)C</chem> ;
<chem>CCCCC(=O)N</chem> ;
<chem>CCCCC=CC(=O)N1CCOCC1</chem> ;
<chem>CCCCC(=O)N(C)C</chem> ;
<chem>CCCCC(=O)N(CC)CC</chem> ;
<chem>CCCCC=CC(=O)N(C)C</chem> ;
<chem>CCCCC=CC(=O)N(C)C</chem> ;
<chem>CCCCC=CC(=O)N</chem> ;
<chem>CCCCC=CC(=O)N(C)C</chem> ;
<chem>CCCCC=CC(=O)N(C)C</chem> ;

<chem>CCCCCN(C)C(=O)C</chem> ;
<chem>CCCCC=CNC(=O)OC(=O)C(C)(C)C</chem> ;
<chem>CCCCCCCCC=CNC(=O)OC(=O)C(C)(C)C</chem> ;
<chem>CCCCCCCCC=CNC(=O)C</chem> ;
<chem>CCCCCN(C)C(=O)CCC</chem> ;
<chem>CCCCCCCCC=CNC(=O)C</chem> ;
<chem>CCCCC=CNC(=O)CCC</chem> ;
<chem>CCCCC=CNC(=O)CCC</chem> ;
<chem>CCCCCN(C)C(=O)C</chem> ;
<chem>CCCCCCCCC=CNC(=O)OC(=O)C(C)(C)C</chem> ;
<chem>C=Cc1ccccc1</chem> ;
<chem>CCc1ccccc1</chem> ;
<chem>C=Cc1ccc(F)cc1</chem> ;
<chem>CCc1ccc(F)cc1</chem> ;
<chem>C=Cc1ccc(C(=O)O)cc1</chem> ; 及



【0092】在另外的實施態樣中， R^2 係選自由下列所組成之群組：





其中：

R^5 為長度1至10個碳之飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈；以及

R^6 為長度1至10個碳之單羥化、二羥化、三羥化、或多羥化的飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈。

【0093】在一實施態樣中， R^1 - R^2 包含長度2至5個碳且隨意地經選自由下列所組成之群組的取代基取代之飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈：酮類、羥基類、腈類、鹵素類、側氧基、羧酸類、酯類及1,3-二噁唎。

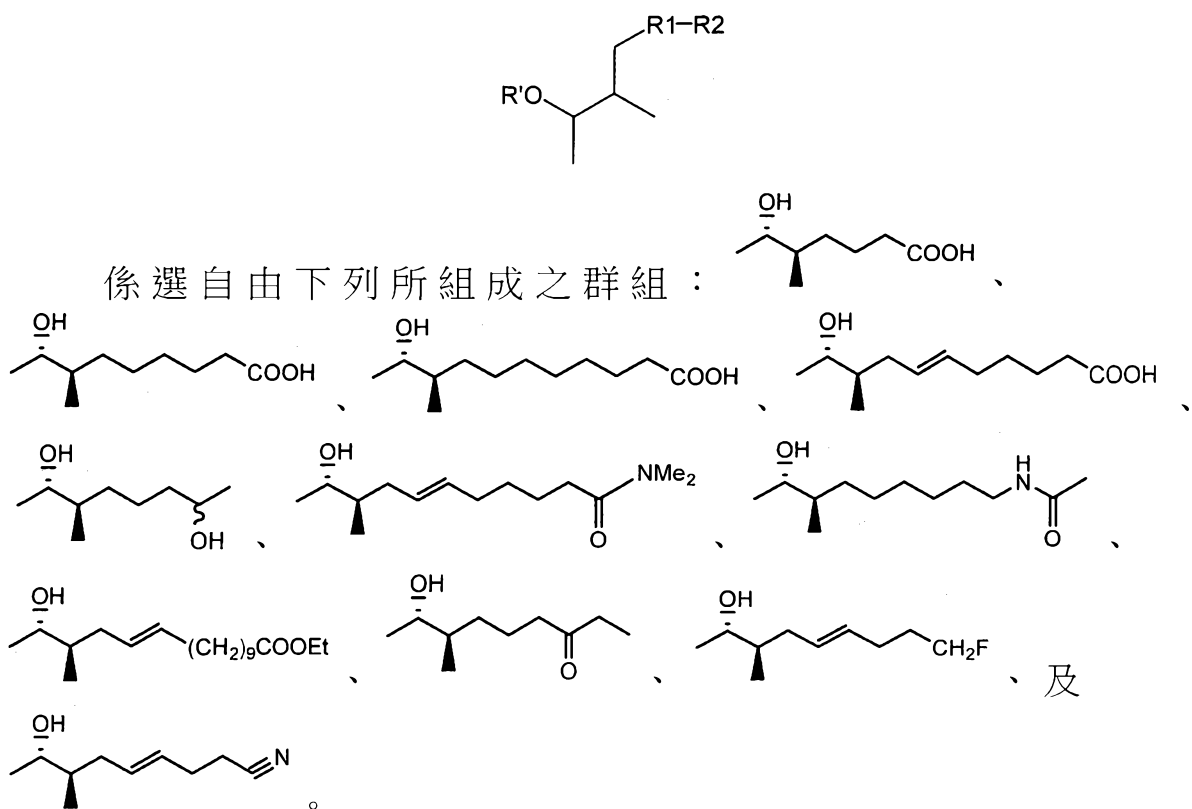
【0094】在一實施態樣中， R^{23} 係選自由下列所組成之群組：

- $-CH_3$
- $-CH_2CH_3$
- $-CH_2CHCH_2$
- $-CH_2CH_2CH_2I$
- $-(CH_2)_3CH_2I$
- $-(CH_2)_3N^+(CH_3)_3$
- $-CH_2CCH$
- $-CH_2CO_2(t-Bu)$
- $-CH_2Ph$

- CH₂OH
- CH(OH)CH₃
- CH(OH)(t-Bu)
- CH(OH)Ph
- COOH
- SCH₃ 及
- S(p-Tol)。

【 0095 】 在一實施態樣中，R²³包含隨意地經取代之烷基，包括隨意地經取代之C₁-C₃烷基。該烷基可經胺基取代及可包含C₁-C₃-Ala，其中該化合物包含D-表異構物。在一實施態樣中，R²³可為MeAla。

【 0096 】 在一實施態樣中，上述式I中，



【 0097 】 在一實施態樣中，R²³為長度1至6、1至5、1至4、1至3或2個碳之直鏈或支鏈脂族碳鏈。

【 0098 】 特別是，式I化合物包括下列之化合物：其

中 R' 為 H， R^1 為長度 2 至 15 個碳 (例如 2 至 12 個碳、2 至 10 個碳、2 至 9 個碳、2 至 8 個碳、2 至 7 個碳、2 至 6 個碳、或 2 至 6 個碳) 之烷基或烯基，以及 R^2 係選自：

包含羧基之羧酸；

【0099】 N-取代或 N,N-二取代之醯胺，其中取代基係獨立地選自長度為 1 至 7 個碳之烷基及包含 1 至 3 個選自 O、N 及 S 之雜原子的雜環；

長度為 1 至 7 個碳之酯；

長度為 1 至 7 個碳之單羥化或二羥化烷基；

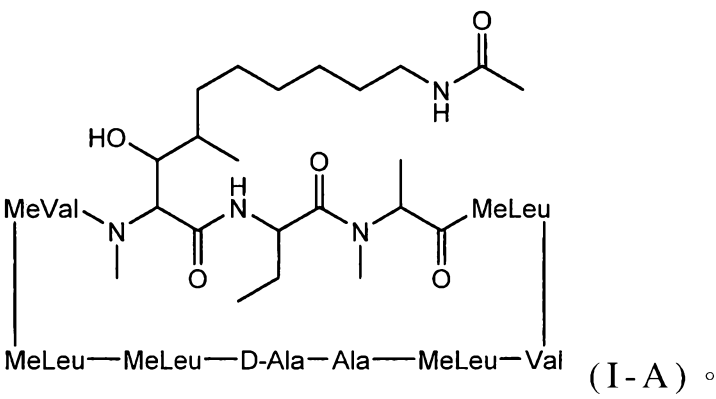
長度為 1 至 7 個碳之 N-取代或未經取代之醯基受保護的胺；

腈；

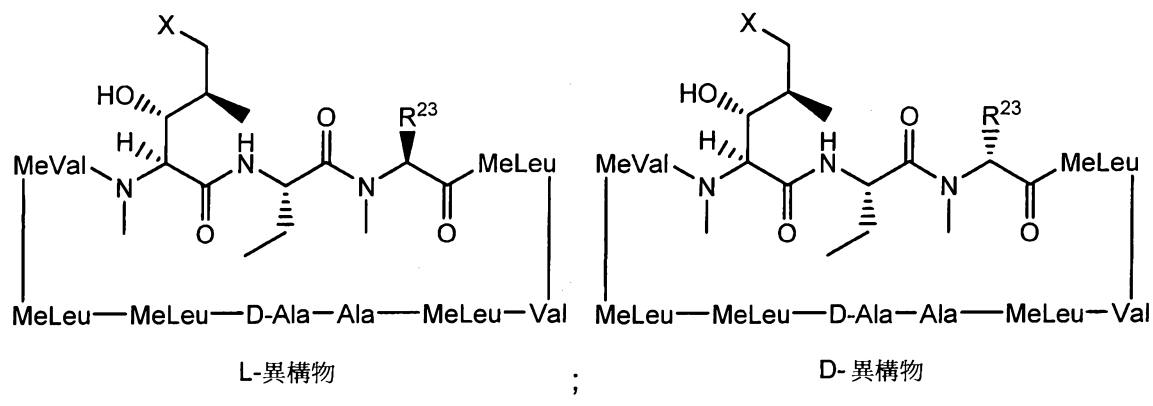
酮；其中該酮之羰基係連接至 R^1 及長度為 1 至 7 個碳之烷基或烯基鏈；

苯基，隨意地經一或多個獨立地選自二氧化氮、氟、胺、酯、及羧基之取代基取代。

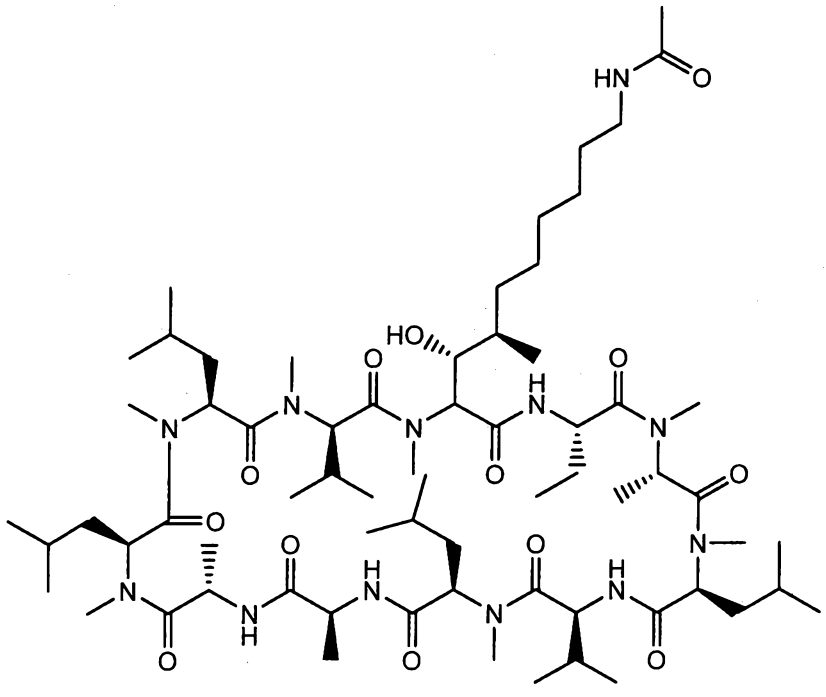
【0100】 在一實施態樣中，式 I 化合物為式 I-A 化合物：



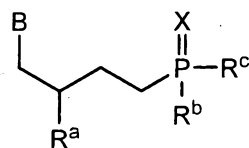
【0101】 在一實施態樣中，式I化合物(例如化合物I)為D-表異構物，其中該D-表異構物之手性中心為附接有 R^{23} 之碳原子。在一實施態樣中，式I化合物(例如化合物I)為L-表異構物，其中該L-表異構物之手性中心為附接有 R^{23} 之碳原子。在一實施態樣中，式I化合物(例如化合物I)為D-表異構物和L-表異構物之混合物，其中該D-表異構物及L-表異構物之手性中心為附接有 R^{23} 之碳原子。



【0102】 例如，在一些實施態樣中，式I化合物為：



【0103】在一實施態樣中，NRTI或NtRTI為式II化合物：



，式 II

或其藥學上可接受之鹽，其中：

B為嘌呤或嘧啶鹼；

R^a為 H、甲基、乙基、-CH₂OH、-CH₂-CH₂OH、
-CH(OH)-CH₃、或 C₁₋₆ 鹵代烷基；

R^b為 氟、羥基、-OR^{2a}、-BH₃、C₁₋₈烷基、C₂₋₈烯基、C₂₋₈炔基、C₁₋₈雜烷基、C₂₋₈雜烯基、C₂₋₈雜炔基、或-NR'^hH；

R^{2a} 為 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-8} 雜烷基、 C_{2-8} 雜烯基、 C_{2-8} 雜炔基、 $-P(=O)(OH)_2$ 、或 $-P(=O)(OH)OP(=O)(OH)_2$ ；

R' 為 C₁₋₈ 烷基、C₂₋₈ 烯基、C₂₋₈ 炔基、C₁₋₈ 雜烷基、C₂₋₈ 雜烯基、C₂₋₈ 雜炔基、或 C₆₋₁₀ 芳基；

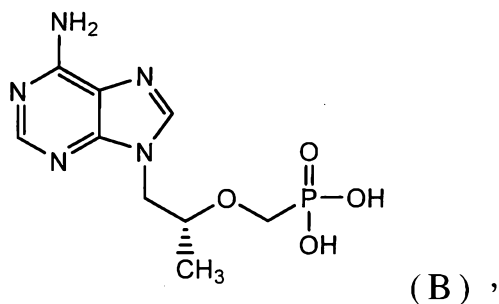
R^c 為 $-O(CH_2)_mO(CH_2)_nCH_3$ ，其中 m 為 2 至 5 且 n 為 11 至 21；以及

X為硒、硫、或氧。

【0104】在一實施態樣中，NRTI或NtRTI為式II化合物，其中B為嘌呤鹼。

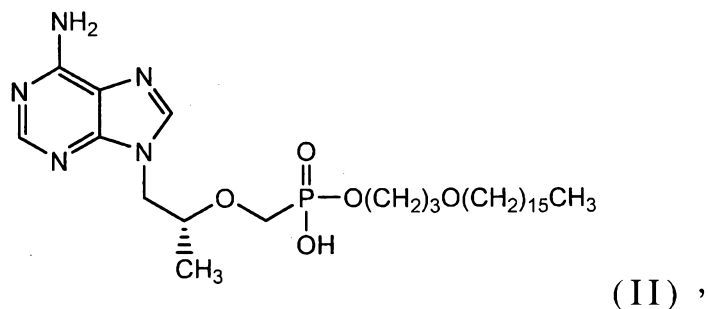
【0105】在一實施態樣中，NRTI或NtRTI為式II化合物，其中B為嘧啶鹼。

【0106】在一實施態樣中，NtRTI為替諾福韋：



或其藥學上可接受之鹽或前藥。

【0107】在一實施態樣中，NtRTI為化合物II：



或其藥學上可接受之鹽。

【0108】在一實施態樣中，本申請案係關於治療及/或預防有需要的對象之HBV疾病或HIV疾病，或調節(例如抑制或降低)HBV或HIV複製之方法，其包含以與替諾福韋或其藥學上可接受之鹽或前藥組合的方式對有需要的對象投予化合物I或其藥學上可接受之鹽。

【0109】在一實施態樣中，本申請案係關於治療及/或預防有需要的對象之HBV疾病或HIV疾病，或調節(例如抑制或降低)HBV或HIV複製之方法，其包含以與化合物II或其藥學上可接受之鹽組合的方式對有需要的對象投予化合物I或其藥學上可接受之鹽。

【0110】在一實施態樣中，本申請案係關於治療及/

或預防HBV疾病，或調節(例如抑制或降低)HBV複製之方法。在一實施態樣中，本申請案係關於治療HBV疾病之方法。在一實施態樣中，本申請案係關於預防HBV疾病之方法。

【0111】在一實施態樣中，本申請案係關於治療及/或預防HIV疾病，或調節(例如抑制或降低)HIV複製之方法。在一實施態樣中，本申請案係關於治療HIV疾病之方法。在一實施態樣中，本申請案係關於預防HIV疾病之方法。

【0112】本申請案係關於本申請案之化合物(例如式I化合物(例如化合物I))用於治療及/或預防，或用於製造供治療及/或預防有需要的對象之HBV疾病或HIV疾病的藥物，或用於調節(例如抑制或降低)，或用於製造供調節(例如抑制或降低)HBV或HIV複製的藥物，其中亦對該對象投予NtRTI或NRTI(例如，式II化合物、替諾福韋、或化合物II)。

【0113】本申請案係關於本申請案之化合物(例如式I化合物(例如化合物I))之用途，其係用於製造供治療及/或預防有需要的對象之HBV疾病或HIV疾病，或調節(例如抑制或降低)HBV或HIV複製的藥物，其中亦對該對象投予NtRTI或NRTI(例如，式II化合物、替諾福韋、或化合物II)。

【0114】本申請案係關於NtRTI或NRTI(例如，式II化合物、替諾福韋、或化合物II)用於治療及/或預防，或用

於製造供治療及/或預防有需要的對象之HBV疾病或HIV疾病的藥物，或用於調節(例如抑制或降低)，或用於製造供調節(例如抑制或降低)HBV或HIV複製的藥物，其中亦對該對象投予本申請案之化合物(例如式I化合物(例如化合物I))。

【0115】本申請案係關於NtRTI或NRTI(例如，式II化合物、替諾福韋、或化合物II)之用途，其係用於製造供治療及/或預防有需要的對象之HBV疾病或HIV疾病，或調節(例如抑制或降低)HBV或HIV複製的藥物，其中亦對該對象投予本申請案之化合物(例如式I化合物(例如化合物I))。

【0116】本申請案係關於本申請案之化合物(例如式I化合物(例如化合物I))，其係與NtRTI或NRTI(例如，式II化合物、替諾福韋、或化合物II)組合使用，或用於製造供與NtRTI或NRTI(例如，式II化合物、替諾福韋、或化合物II)之組合療法的藥物，用於治療及/或預防有需要的對象之HBV疾病或HIV疾病，或調節(例如抑制或降低)HBV或HIV複製。

【0117】本申請案係關於本申請案之化合物(例如式I化合物(例如化合物I))之用途，其係用於製造供與NtRTI或NRTI(例如，式II化合物、替諾福韋、或化合物II)之組合療法的藥物，用於治療及/或預防有需要的對象之HBV疾病或HIV疾病，或調節(例如抑制或降低)HBV或HIV複製。

【0118】本申請案係關於NtRTI或NRTI(例如，式II化

合物、替諾福韋、或化合物II)，其係與本申請案之化合物(例如式I化合物(例如化合物I))組合使用，或用於製造供與本申請案之化合物(例如式I化合物(例如化合物I))之組合療法的藥物，用於治療及/或預防有需要的對象之HBV疾病或HIV疾病，或調節(例如抑制或降低)HBV或HIV複製。

【0119】本申請案係關於NtRTI或NRTI(例如，式II化合物、替諾福韋、或化合物II)之用途，其係用於製造供與本申請案之化合物(例如式I化合物(例如化合物I))之組合療法的藥物，用於治療及/或預防有需要的對象之HBV疾病或HIV疾病，或調節(例如抑制或降低)HBV或HIV複製。

【0120】本申請案亦關於用於治療及/或預防HBV疾病或HIV疾病，或調節(例如抑制或降低)HBV或HIV複製之套組，其包括包含式I化合物(例如化合物I)或其藥學上可接受之鹽的第一容器，及包含NRTI或NtRTI(例如，式I化合物、化合物I、NtRTI或NRTI、式II化合物、替諾福韋、或化合物II)之第二容器。在一實施態樣中，本申請案亦關於用於治療及/或預防HBV疾病或HIV疾病，或調節(例如抑制或降低)HBV或HIV複製之套組，其包括包含化合物I之第一容器，及包含化合物II之第二容器。

【0121】在一實施態樣中，該化合物為化合物I或其藥學上可接受之鹽，以及NRTI或NtRTI為替諾福韋或其藥學上可接受之鹽或前藥。在一實施態樣中，該化合物為化合物I或其藥學上可接受之鹽，以及NRTI或NtRTI為化合

物II或其藥學上可接受之鹽。

【0122】在一實施態樣中，有效量之本申請案之化合物(例如例如，式I化合物、化合物I、NtRTI或NRTI、式II化合物、替諾福韋、或化合物II或其組合)為足以調節(例如抑制或降低)HBV或HIV複製至少50%的量。在另一實施態樣中，有效量之本申請案之化合物(例如例如，式I化合物、化合物I、NtRTI或NRTI、式II化合物、替諾福韋、或化合物II或其組合)為足以調節(例如抑制或降低)HBV或HIV複製至少70%的量。在一實施態樣中，有效量之本申請案之化合物(例如例如，式I化合物、化合物I、NtRTI或NRTI、式II化合物、替諾福韋、或化合物II或其組合)為足以調節(例如抑制或降低)HBV或HIV複製至少90%的量。

【0123】本申請案亦關於調節(例如抑制或降低)包含HBV DNA或HIV DNA之細胞中的HBV或HIV複製之方法，其包含使該細胞與有效量之式I化合物(例如化合物I)或其藥學上可接受之鹽及NtRTI或NRTI(例如，式II化合物、替諾福韋、或化合物II)接觸。本申請案亦關於調節(例如抑制或降低)包含HBV DNA或HIV DNA之細胞中的HBV或HIV複製之方法，其包含使該細胞與有效量之化合物I或其藥學上可接受之鹽及有效量之替諾福韋或其藥學上可接受之前藥或鹽接觸。本申請案亦關於調節(例如抑制或降低)包含HBV DNA或HIV DNA之細胞中的HBV或HIV複製之方法，其包含使該細胞與有效量之化合物I或其藥學上可接受之鹽及有效量之化合物II或其藥學上可接受之鹽接觸。

【0124】在一實施態樣中，接觸係於活體外或離體進行。在一實施態樣中，接觸係於活體內，例如藉由對帶有包含HBV DNA或HIV DNA之細胞的對象投予式I化合物(例如化合物I)或其藥學上可接受之鹽及NtRTI或NRTI(例如，式II化合物、替諾福韋、或化合物II)來進行。在一實施態樣中，接觸係於活體內，例如藉由對帶有包含HBV DNA或HIV DNA之細胞的對象投予式I化合物(例如化合物I)或其藥學上可接受之鹽及替諾福韋或其藥學上可接受之鹽或前藥來進行。在一實施態樣中，接觸係於活體內，例如藉由對帶有包含HBV DNA或HIV DNA之細胞的對象投予式I化合物(例如化合物I)或其藥學上可接受之鹽及化合物II或其藥學上可接受之鹽來進行。

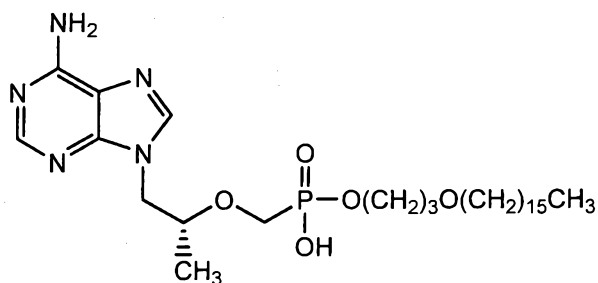
【0125】在一實施態樣中，NRTI係選自齊多夫定(zidovudine)、地達諾新(didanosine)、札西他濱(zalcitabine)、司他夫定(stavudine)、拉米夫定(lamivudine)、阿巴卡韋(abacavir)、恩曲他濱(emtricitabine)、恩替卡韋(entecavir)、及替比夫定(telbivudine)、及其組合。

【0126】在一實施態樣中，NtRTI係選自替諾福韋及阿德福韋(adefovir)、及其組合及前藥。

【0127】在一實施態樣中，NtRTI為式II化合物，其中B為嘌呤。在另一實施態樣中，NtRTI為替諾福韋或其藥學上可接受之鹽或前藥。在另一實施態樣中，NtRTI為替諾福韋之前藥。在另一實施態樣中，NtRTI為化合物II

或其藥學上可接受之鹽。

【0128】在一實施態樣中，式II(例如化合物II)之藥學上可接受之鹽為



其中 M^+ 為 Na^+ 、 Li^+ 、 K^+ 、 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} ，或 $NR^dR^eR^fR^g+$ 且 R^d 、 R^e 、 R^f 、及 R^g 各自獨立地為氫或 C_{1-5} 烷基。在一實施態樣中， M^+ 為 Li^+ 、 K^+ 、 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} ，或 $NR^dR^eR^fR^g+$ 且 R^d 、 R^e 、及 R^f 各自獨立地為氫或 C_{1-5} 烷基。在另一實施態樣中， M^+ 為 Na^+ 、 Li^+ 、 K^+ 、 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 、或 NH_4^+ 。在另一實施態樣中， M^+ 為 Li^+ 、 K^+ 、 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 、或 NH_4^+ 。在一實施態樣中， M^+ 為 Na^+ 、 Li^+ 、 K^+ 、或 NH_4^+ 。在一實施態樣中， M^+ 為 Li^+ 或 NH_4^+ 。在一實施態樣中， M^+ 為 K^+ 。就化合物II而言，當 M^+ 為 Ca^{2+} 或 Mg^{2+} 時，存在兩當量陰離子以形成中性分子。

【0129】在一實施態樣中，式I化合物(例如化合物I)或其藥學上可接受之鹽及NtRTI或NRTI(例如，式II化合物、替諾福韋、或化合物II)係同時投予(即，供同時投予)。在另一實施態樣中，式I化合物(例如化合物I)或其藥學上可接受之鹽及NtRTI或NRTI(例如，式II化合物、替諾福韋、或化合物II)係依序投予(即，供依序投予)。在另一

實施態樣中，式I化合物(例如化合物I)或其藥學上可接受之鹽係於NtRTI或NRTI(例如，式II化合物、替諾福韋、或化合物II)之前投予(即，供投予)。在另一實施態樣中，NtRTI或NRTI(例如，式II化合物、替諾福韋、或化合物II)係於式I化合物(例如化合物I)或其藥學上可接受之鹽之前投予(即，供投予)。在另一實施態樣中，式I化合物(例如化合物I)或其藥學上可接受之鹽及NtRTI或NRTI(例如，式II化合物、替諾福韋、或化合物II)係交替投予(即，供交替投予)。

【0130】 在一些實施態樣中，式I化合物及NtRTI或NRTI係時間相近地投予(例如，式I化合物及NtRTI或NRTI可同時投予)。因此，本揭示提供治療或預防HBV疾病或HIV之方法，其包含時間相近地投予式I化合物及NtRTI或NRTI。

【0131】 在一實施態樣中，式I化合物(例如化合物I)或其藥學上可接受之鹽及NtRTI或NRTI(例如，式II化合物、替諾福韋、或化合物II)係包含於同一劑量單元形式。在一實施態樣中，劑量單元係呈藥丸、膠囊或錠劑形式。在一實施態樣中，劑量單元係呈懸浮液、溶液、乳液、漱口水或酞劑形式。

【0132】 在一實施態樣中，式I化合物(例如化合物I)或其藥學上可接受之鹽及NtRTI或NRTI(例如，式II化合物、替諾福韋、或化合物II)係經由相同途徑(例如，口服、靜脈內、或皮下)投予。在一實施態樣中，式I化合物

(例如化合物 I)或其藥學上可接受之鹽及 NtRTI 或 NRTI (例如，式 II 化合物、替諾福韋、或化合物 II) 係各口服投予。在一實施態樣中，式 I 化合物 (例如化合物 I) 或其藥學上可接受之鹽及 NtRTI 或 NRTI (例如，式 II 化合物、替諾福韋、或化合物 II) 係經由不同途徑投予。在一實施態樣中，NtRTI 或 NRTI (例如，式 II 化合物、替諾福韋、或化合物 II) 係口服投予，而式 I 化合物 (例如化合物 I) 或其藥學上可接受之鹽係靜脈內投予。

【0133】在一實施態樣中，式 I 化合物 (例如化合物 I) 或其藥學上可接受之鹽係以治療有效量投予。例如，化合物 I 係以治療有效量投予。在另一實施態樣中，式 I 化合物 (例如化合物 I) 或其藥學上可接受之鹽係供以治療有效量投予。例如，化合物 I 係供以治療有效量投予。在一實施態樣中，NtRTI 或 NRTI (例如，式 II 化合物、替諾福韋、或化合物 II) 係以治療有效量投予。在另一實施態樣中，NtRTI 或 NRTI (例如，式 II 化合物、替諾福韋、或化合物 II) 係供以治療有效量投予。在另一實施態樣中，式 I 化合物 (例如化合物 I) 或其藥學上可接受之鹽及 NtRTI 或 NRTI (例如，式 II 化合物、替諾福韋、或化合物 II) 各係以治療有效量投予。例如，化合物 I 及化合物 II 各係以治療有效量投予。在另一實施態樣中，式 I 化合物 (例如化合物 I) 或其藥學上可接受之鹽及 NtRTI 或 NRTI (例如，式 II 化合物、替諾福韋、或化合物 II) 係供以治療有效量投予。例如，化合物 I 及化合物 II 係供以治療有效量投予。

【 0134 】 在一實施態樣中，當與 NtRTI 或 NRTI(例如，式 II 化合物、替諾福韋、或化合物 II)組合使用時，式 I 化合物(例如化合物 I)或其藥學上可接受之鹽的治療有效量係低於用式 I 化合物(例如化合物 I)或其藥學上可接受之鹽而無 NtRTI 或 NRTI(例如，式 II 化合物、替諾福韋、或化合物 II)的單一藥物療法。例如，當與 NtRTI 或 NRTI(例如，式 II 化合物、替諾福韋、或化合物 II)組合使用時，化合物 I 或其藥學上可接受之鹽的治療有效量係低於用化合物 I 或其藥學上可接受之鹽而無 NtRTI 或 NRTI(例如，式 II 化合物、替諾福韋、或化合物 II)的單一藥物療法。例如，當與 NtRTI 或 NRTI(例如，式 II 化合物、替諾福韋、或化合物 II)組合使用時，化合物 I 或其藥學上可接受之鹽的治療有效量比用化合物 I 或其藥學上可接受之鹽而無 NtRTI 或 NRTI(例如，式 II 化合物、替諾福韋、或化合物 II)的單一藥物療法減少 10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80% 或 90%。例如，當與 NtRTI 或 NRTI(例如，式 II 化合物、替諾福韋、或化合物 II)組合使用時，化合物 I 或其藥學上可接受之鹽的治療有效量比用化合物 I 或其藥學上可接受之鹽而無 NtRTI 或 NRTI(例如，式 II 化合物、替諾福韋、或化合物 II)的單一藥物療法減少 100%、200%、300%、400%、500%、600%、700%、800% 或 900%。

【 0135 】 在一實施態樣中，當與式 I 化合物(例如化合物 I)或其藥學上可接受之鹽組合使用時，NtRTI 或 NRTI(例如，式 II 化合物、替諾福韋、或化合物 II)的治療有效量係

低於用 NtRTI 或 NRTI (例如，式 II 化合物、替諾福韋、或化合物 II) 而無式 I 化合物 (例如化合物 I) 或其藥學上可接受之鹽的單一藥物療法。例如，當與化合物 I 或其藥學上可接受之鹽組合使用時，NtRTI 或 NRTI (例如，式 II 化合物、替諾福韋、或化合物 II) 的治療有效量係低於用 NtRTI 或 NRTI (例如，式 II 化合物、替諾福韋、或化合物 II) 而無化合物 I 或其藥學上可接受之鹽的單一藥物療法。例如，當與化合物 I 或其藥學上可接受之鹽組合使用時，NtRTI 或 NRTI (例如，式 II 化合物、替諾福韋、或化合物 II) 的治療有效量比用 NtRTI 或 NRTI (例如，式 II 化合物、替諾福韋、或化合物 II) 而無化合物 I 或其藥學上可接受之鹽的單一藥物療法減少 10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80% 或 90%。例如，當與化合物 I 或其藥學上可接受之鹽組合使用時，NtRTI 或 NRTI (例如，式 II 化合物、替諾福韋、或化合物 II) 的治療有效量比用 NtRTI 或 NRTI (例如，式 II 化合物、替諾福韋、或化合物 II) 而無化合物 I 或其藥學上可接受之鹽的單一藥物療法減少 100%、200%、300%、400%、500%、600%、700%、800% 或 900%。

【0136】此等較低之治療有效量提供所希望的特徵，包括但不局限於降低治療方案的毒性。

【0137】在一實施態樣中，式 I 化合物 (例如化合物 I) 或其藥學上可接受之鹽係以約 100 mg 至約 1,000 mg 之劑量投予對象。在一實施態樣中，式 I 化合物 (例如化合物 I) 或其藥學上可接受之鹽係以約 100、150、200、250、300、

350、400、450、500、600、700、800、900、或1,000 mg之量投予對象。在一實施態樣中，式I化合物(例如化合物I)或其藥學上可接受之鹽係以約100、150、200、250、300、350、或400 mg之量投予對象。在一實施態樣中，式I化合物(例如化合物I)或其藥學上可接受之鹽係以約5 mg至約100 mg之量投予對象。在一實施態樣中，式I化合物(例如化合物I)或其藥學上可接受之鹽係以約5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、或100 mg之量投予對象。在一些實施態樣中，式I化合物(例如化合物I)係以約0.5 mg/kg/天、1 mg/kg/天、2 mg/kg/天、3 mg/kg/天、4 mg/kg/天、5 mg/kg/天、6 mg/kg/天、7 mg/kg/天、8 mg/kg/天、9 mg/kg/天、10 mg/kg/天、11 mg/kg/天、12 mg/kg/天、13 mg/kg/天、14 mg/kg/天、15 mg/kg/天、16 mg/kg/天、17 mg/kg/天、18 mg/kg/天、19 mg/kg/天、或20 mg/kg/天之劑量投予。

【0138】在一實施態樣中，式I化合物(例如化合物I)或其藥學上可接受之鹽係口服投予。在一實施態樣中，式I化合物(例如化合物I)或其藥學上可接受之鹽係作為藥丸、膠囊或錠劑投予。在一實施態樣中，式I化合物(例如化合物I)或其藥學上可接受之鹽係作為懸浮液、溶液、乳液、漱口水或酏劑投予。在另一實施態樣中，對象為人類。

【0139】在一實施態樣中，NtRTI或NRTI(例如，式II

化合物、替諾福韋、或化合物II)係以約100 mg至約400 mg之劑量投予對象。在一實施態樣中，NtRTI或NRTI(例如，式II化合物、替諾福韋、或化合物II)係以約100、150、200、250、300、350、或400 mg之量投予對象。在一實施態樣中，NtRTI或NRTI(例如，式II化合物、替諾福韋、或化合物II)係以約5 mg至約500 mg之量投予對象。在一實施態樣中，NtRTI或NRTI(例如，式II化合物、替諾福韋、或化合物II)係以5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、或100 mg之量投予對象。在一實施態樣中，NtRTI或NRTI(例如，式II化合物、替諾福韋、或化合物II)係以5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、105、110、115、120、125、130、135、140、145、或150 mg之量投予對象。在一些實施態樣中，式II化合物(例如化合物II)係以約1 mg/kg/天、2 mg/kg/天、3 mg/kg/天、4 mg/kg/天、5 mg/kg/天、6 mg/kg/天、7 mg/kg/天、8 mg/kg/天、9 mg/kg/天、10 mg/kg/天、11 mg/kg/天、12 mg/kg/天、13 mg/kg/天、14 mg/kg/天、15 mg/kg/天、16 mg/kg/天、17 mg/kg/天、18 mg/kg/天、19 mg/kg/天、或20 mg/kg/天之劑量投予。在一實施態樣中，NtRTI或NRTI(例如，式II化合物、替諾福韋、或化合物II)係口服投予。在一實施態樣中，NtRTI或NRTI(例如，式II化合物、替諾福韋、或化合物II)係作為藥丸、膠囊或錠劑投予。在一實施態樣中，NtRTI或

NRTI(例如，式II化合物、替諾福韋、或化合物II)係作為懸浮液、溶液、乳液、漱口水或酞劑投予。在另一實施態樣中，對象為人類。在一些實施態樣中，式II化合物(例如化合物II)係每天、每週、或每2週投予。

【0140】本文所述之式I化合物(例如化合物I)或其藥學上可接受之鹽的任何劑量可與本文所述之NtRTI或NRTI(例如，式II化合物、替諾福韋、或化合物II)的任何劑量組合。

【0141】(La1)在一實施態樣中，式I化合物(例如化合物I)或其藥學上可接受之鹽係投予至少1週(例如一週、兩週、三週、四週、五週、六週或更久)。

【0142】(La2)在一實施態樣中，式I化合物(例如化合物I)或其藥學上可接受之鹽係投予至少一個月(例如一個月、兩個月、三個月、四個月、五個月、六個月、八個月、十個月、十二個月或更久)。

【0143】(La3)在一實施態樣中，式I化合物(例如化合物I)或其藥學上可接受之鹽係投予至少三個月(例如三個月、四個月、五個月、六個月、八個月、十個月、十二個月或更久)。

【0144】(La4)在一實施態樣中，式I化合物(例如化合物I)或其藥學上可接受之鹽係投予至少六個月(例如六個月、八個月、十個月、十二個月、十八個月或更久)。

【0145】(La5)在一實施態樣中，式I化合物(例如化合物I)或其藥學上可接受之鹽係投予至少一年(例如一年、兩

年、三年、五年或更久)。

【0146】(La6)在一實施態樣中，式I化合物(例如化合物I)或其藥學上可接受之鹽係投予至少五年(例如五年、六年、七年、八年、九年、十年或更久)。

【0147】(La7)在一實施態樣中，式I化合物(例如化合物I)或其藥學上可接受之鹽係投予至少十年(例如十年、十二年、十五年、二十年或更久)。

【0148】(La8)在一實施態樣中，式I化合物(例如化合物I)或其藥學上可接受之鹽係投予對象壽命期間。

【0149】(Lb1)在一實施態樣中，NtRTI或NRTI(例如，式II化合物、替諾福韋、或化合物II)係投予至少1週(例如一週、兩週、三週、四週、五週、六週或更久)。

【0150】(Lb2)在一實施態樣中，NtRTI或NRTI(例如，式II化合物、替諾福韋、或化合物II)係投予至少一個月(例如一個月、兩個月、三個月、四個月、五個月、六個月、八個月、十個月、十二個月或更久)。

【0151】(Lb3)在一實施態樣中，NtRTI或NRTI(例如，式II化合物、替諾福韋、或化合物II)係投予至少三個月(例如三個月、四個月、五個月、六個月、八個月、十個月、十二個月或更久)。

【0152】(Lb4)在一實施態樣中，NtRTI或NRTI(例如，式II化合物、替諾福韋、或化合物II)係投予至少六個月(例如六個月、八個月、十個月、十二個月、十八個月或更久)。

【 0153 】 (Lb5)在一實施態樣中，NtRTI或NRTI(例如，式II化合物、替諾福韋、或化合物II)係投予至少一年(例如一年、兩年、三年、五年或更久)。

【 0154 】 (Lb6)在一實施態樣中，NtRTI或NRTI(例如，式II化合物、替諾福韋、或化合物II)係投予至少五年(例如五年、六年、七年、八年、九年、十年或更久)。

【 0155 】 (Lb7)在一實施態樣中，NtRTI或NRTI(例如，式II化合物、替諾福韋、或化合物II)係投予至少十年(例如十年、十二年、十五年、二十年或更久)。

【 0156 】 (Lb8)在一實施態樣中，NtRTI或NRTI(例如，式II化合物、替諾福韋、或化合物II)係投予對象壽命期間。

【 0157 】 本文所述之式I化合物(例如化合物I)或其藥學上可接受之鹽的任何治療期間(例如，(La1)-(La8))可與本文所述之NtRTI或NRTI(例如，式II化合物、替諾福韋、或化合物II)的任何治療期間(例如，(Lb1)-(Lb8))組合。

【 0158 】 在一實施態樣中，式I化合物(例如化合物I)或其藥學上可接受之鹽及NtRTI或NRTI(例如，式II化合物、替諾福韋、或化合物II)分別係以與(La1)-(La8)及(Lb1)-(Lb8)所述的相同治療期間投予(例如，式I化合物(例如化合物I)或其藥學上可接受之鹽係根據(La1)投予，而NtRTI或NRTI(例如，式II化合物、替諾福韋、或化合物II)係根據(Lb1)投予)。

【 0159 】 (Ra1)在一實施態樣中，式I化合物(例如化合

物I)或其藥學上可接受之鹽係每天投予至少三次(例如，三次、四次、或更多次)。

【0160】(Ra2)在一實施態樣中，式I化合物(例如化合物I)或其藥學上可接受之鹽係每天投予兩次。

【0161】(Ra3)在一實施態樣中，式I化合物(例如化合物I)或其藥學上可接受之鹽係每天投予一次。

【0162】(Ra4)在一實施態樣中，式I化合物(例如化合物I)或其藥學上可接受之鹽係每兩天投予一次。

【0163】(Ra5)在一實施態樣中，式I化合物(例如化合物I)或其藥學上可接受之鹽係每三天投予一次。

【0164】(Ra6)在一實施態樣中，式I化合物(例如化合物I)或其藥學上可接受之鹽係每週投予一次。

【0165】(Ra7)在一實施態樣中，式I化合物(例如化合物I)或其藥學上可接受之鹽係每週投予1、2、3、4、5、6、或7天。

【0166】(Ra8)在一實施態樣中，式I化合物(例如化合物I)或其藥學上可接受之鹽係每週投予1、2、3、4、5、或6天。

【0167】(Ra9)在一實施態樣中，式I化合物(例如化合物I)或其藥學上可接受之鹽係每週投予2、3、4、5、6、或7天。

【0168】(Ra10)在一實施態樣中，式I化合物(例如化合物I)或其藥學上可接受之鹽係每週投予2、3、4、5、或6天。

【0169】(Ra11)在一實施態樣中，式I化合物(例如化合物I)或其藥學上可接受之鹽係每週超過一天連續每天投予一次、兩次、或三次，然後該週其餘時間停止投予。

【0170】(Ra12)在一實施態樣中，式I化合物(例如化合物I)或其藥學上可接受之鹽係每隔一天每天投予一次、兩次、或三次。

【0171】(Ra13)在一實施態樣中，式I化合物(例如化合物I)或其藥學上可接受之鹽係每三天、每四天、每五天、每六天、或每七天每天投予一次、兩次、或三次。

【0172】(Ra14)在一實施態樣中，式I化合物(例如化合物I)或其藥學上可接受之鹽係每三天、每四天、每五天、每六天、或每七天連續兩天每天投予一次、兩次、或三次。

【0173】(Ra15)在一實施態樣中，式I化合物(例如化合物I)或其藥學上可接受之鹽係每四天、每五天、每六天、或每七天連續三天每天投予一次、兩次、或三次。

【0174】(Ra16)在一實施態樣中，式I化合物(例如化合物I)或其藥學上可接受之鹽係每五天、每六天、或每七天連續四天每天投予一次、兩次、或三次。

【0175】(Rb1)在一實施態樣中，NtRTI或NRTI(例如，式II化合物、替諾福韋、或化合物II)係每天投予至少三次(例如，三次、四次、或更多次)。

【0176】(Rb2)在一實施態樣中，NtRTI或NRTI(例如，式II化合物、替諾福韋、或化合物II)係每天投予兩

次。

【 0177 】 (Rb3)在一實施態樣中， NtRTI或 NRTI(例如，式II化合物、替諾福韋、或化合物II)係每天投予一次。

【 0178 】 (Rb4)在一實施態樣中， NtRTI或 NRTI(例如，式II化合物、替諾福韋、或化合物II)係每兩天投予一次。

【 0179 】 (Rb5)在一實施態樣中， NtRTI或 NRTI(例如，式II化合物、替諾福韋、或化合物II)係每三天投予一次。

【 0180 】 (Rb6)在一實施態樣中， NtRTI或 NRTI(例如，式II化合物、替諾福韋、或化合物II)係每週投予一次。

【 0181 】 (Rb7)在一實施態樣中， NtRTI或 NRTI(例如，式II化合物、替諾福韋、或化合物II)係每週投予1、2、3、4、5、6、或7天。

【 0182 】 (Rb8)在一實施態樣中， NtRTI或 NRTI(例如，式II化合物、替諾福韋、或化合物II)係每週投予1、2、3、4、5、或6天。

【 0183 】 (Rb9)在一實施態樣中， NtRTI或 NRTI(例如，式II化合物、替諾福韋、或化合物II)係每週投予2、3、4、5、6、或7天。

【 0184 】 (Rb10)在一實施態樣中， NtRTI或 NRTI(例如，式II化合物、替諾福韋、或化合物II)係每週投予2、

3、4、5、或6天。

【0185】(Rb11)在一實施態樣中，NtRTI或NRTI(例如，式II化合物、替諾福韋、或化合物II)係每週超過一天連續每天投予一次、兩次、或三次，然後該週其餘時間停止投予。

【0186】(Rb12)在一實施態樣中，NtRTI或NRTI(例如，式II化合物、替諾福韋、或化合物II)係每隔一天每天投予一次、兩次、或三次。

【0187】(Rb13)在一實施態樣中，NtRTI或NRTI(例如，式II化合物、替諾福韋、或化合物II)係每三天、每四天、每五天、每六天、或每七天每天投予一次、兩次、或三次。

【0188】(Rb14)在一實施態樣中，NtRTI或NRTI(例如，式II化合物、替諾福韋、或化合物II)係每三天、每四天、每五天、每六天、或每七天連續兩天每天投予一次、兩次、或三次。

【0189】(Rb15)在一實施態樣中，NtRTI或NRTI(例如，式II化合物、替諾福韋、或化合物II)係每四天、每五天、每六天、或每七天連續三天每天投予一次、兩次、或三次。

【0190】(Rb16)在一實施態樣中，NtRTI或NRTI(例如，式II化合物、替諾福韋、或化合物II)係每五天、每六天、或每七天連續四天每天投予一次、兩次、或三次。

【0191】本文所述之式I化合物(例如化合物I)或其藥

學上可接受之鹽的任何給藥頻率(例如，(Ra1)-(Ra16))可與本文所述之NtRTI或NRTI(例如，式II化合物、替諾福韋、或化合物II)的任何給藥頻率(例如，(Rb1)-(Rb16))組合。

【0192】在一實施態樣中，式I化合物(例如化合物I)或其藥學上可接受之鹽及NtRTI或NRTI(例如，式II化合物、替諾福韋、或化合物II)分別係以與(Ra1)-(Ra16)及(Rb1)-(Rb16)所述的相同給藥頻率投予(例如，式I化合物(例如化合物I)或其藥學上可接受之鹽係根據(Ra1)投予，而NtRTI或NRTI(例如，式II化合物、替諾福韋、或化合物II)係根據(Rb1)投予)。

【0193】在一實施態樣中，就本文所述之任何化合物(例如，化合物I或化合物II)而言，治療期間與給藥頻率無關(即，於治療仍持續進行時給藥頻率可不定期改變)。

【0194】在一實施態樣中，就本文所述之任何化合物(例如，化合物I或化合物II)而言，治療期間與劑量無關(即，於治療仍持續進行時劑量可不定期改變)。

【0195】在一實施態樣中，就本文所述之任何化合物(例如，化合物I或化合物II)而言，給藥頻率與劑量無關(即，於給藥頻率保持相同時劑量可不定期改變，反之亦然)。

【0196】HBV疾病為HBV感染所造成或與之相關的疾病或病況。HBV疾病包括慢性HBV感染、B型肝炎、肝纖維化、肝硬化、及肝細胞癌。在一實施態樣中，HBV疾病

為B型肝炎。在一實施態樣中，HBV疾病慢性HBV感染。本文所使用之「HBV」意欲包括其所有亞型((adw、adr、ayw、及ayr)及/或基因型(A、B、C、D、E、F、G、及H)。

【0197】如本文使用之「人類免疫不全病毒」(HIV)意欲包括其所有組別(例如，M、N、O、及P組)及亞型(例如，HIV A、B、C、D、E、F、G、H、J、K、及O亞型)。

【0198】HIV疾病為HIV感染所造成或與之相關的疾病或病況。HIV疾病包括後天免疫不全症候群(AIDS)及與AIDS相關之病況及失調，諸如AIDS相關之癌症(例如，Kaposi氏肉瘤、淋巴瘤)、AIDS相關之感染(例如，結核病、念珠菌症、隱球菌腦膜炎、弓形蟲感染症、及隱孢子蟲病)、消耗症候群、神經性併發症、及腎臟病。

【0199】如本文所使用之「核苷類似物反轉錄酶抑制劑」亦可稱為「核苷反轉錄酶抑制劑」、或「NRTI」、或「NARTI」。

【0200】如本文所使用之「核苷酸類似物反轉錄酶抑制劑」亦可稱為「核苷酸反轉錄酶抑制劑」、或「NtRTI」、或「NtARTI」。

【0201】「羧酸」具有式COOH，但可包括羧基部分係連接至下列基團之一的基團：

可經取代之烷基(例如，2至15個碳之烷基)；

可經取代之烯基(例如，2至15個碳之烯基)；及

可經取代之炔基(例如，2至15個碳之炔基)。

【0202】本文所述之取代基可包括鹵素(例如氟、氯、溴、碘等)、硝基、氰基、羥基、可經取代之硫醇基(例如，硫醇基、 C_1 - C_4 烷硫基等)、可經取代之胺基(例如，胺基、單- C_1 - C_4 烷胺基、二- C_1 - C_4 烷胺基、5-至6-員環狀胺基，諸如四氫吡咯、哌啶、哌啶、嗎啉、硫代嗎啉、吡咯、咪唑等)、可經鹵化之 C_1 - C_4 烷氧基(例如，甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、三氟甲氧基、三氟乙氧基等)、可經鹵化之 C_1 - C_4 烷氧基- C_1 - C_4 烷氧基(例如，甲氧基甲氧基、甲氧基乙氧基、乙氧基乙氧基、三氟甲氧基乙氧基、三氟乙氧基乙氧基等)、甲醯基、 C_2 - C_4 烷醯基(例如，乙醯基、丙醯基等)、 C_1 - C_4 烷基磺醯基(例如，甲磺醯基、乙磺醯基等)等，且取代基之數目較佳為1至3個。

【0203】此外，上述「可經取代之胺基」的取代基可彼此結合以形成環狀胺基(例如，藉由從5-至6-員環(諸如四氫吡咯、哌啶、哌啶、嗎啉、硫代嗎啉、吡咯、咪唑等)之環構成氮原子減去氫原子所形成的基團，因此取代基可被吸引至該氮原子等)。環狀胺基可經取代，及取代基之實例包括鹵素(例如氟、氯、溴、碘等)、硝基、氰基、羥基、可經取代之硫醇基(例如，硫醇基、 C_1 - C_4 烷硫基等)、可經取代之胺基(例如，胺基、單- C_1 - C_4 烷胺基、二- C_1 - C_4 烷胺基、5-至6-員環狀胺基，諸如四氫吡咯、哌啶、哌啶、嗎啉、硫代嗎啉、吡咯、咪唑等)、可經酯化或醯胺化之羧基(例如，羧基、 C_1 - C_4 烷氧基-羰基、胺甲醯基、單- C_1 - C_4 烷基-胺甲醯基、二- C_1 - C_4 烷基-胺甲醯基

等)、可經鹵化之 C_1 - C_4 烷氧基(例如, 甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、三氟甲氧基、三氟乙氧基等)、可經鹵化之 C_1 - C_4 烷氧基- C_1 - C_4 烷氧基(例如, 甲氧基甲氧基、甲氧基乙氧基、乙氧基乙氧基、三氟甲氧基乙氧基、三氟乙氧基乙氧基等)、甲醯基、 C_{2-4} 烷醯基(例如, 乙醯基、丙醯基等)、 C_1 - C_4 烷基磺醯基(例如, 甲磺醯基、乙磺醯基)等, 且取代基之數目較佳為1至3個。

【0204】「胺」包括可未經取代或其中胺部分係經一或二個可獨立地選自下列之取代基N-取代、或N,N-二取代之基團：

可經取代之烷基(例如, 2至15個碳之烷基);

可經取代之烯基(例如, 2至15個碳之烯基);

可經取代之炔基(例如, 2至15個碳之炔基);

可經取代之甲醯基或醯基(例如, 2至4個碳之烷醯基(例如, 乙醯基、丙醯基、丁醯基、異丁醯基等)、1至4個碳之烷基磺醯基(例如, 甲磺醯基、乙磺醯基等)等);

可經取代之芳基(例如, 苯基、萘基等); 等;

且連接至獨立地選自如前文所界定之取代基(例如, 「羧酸」部分)的取代基。

【0205】「醯胺」包括式 $-C(O)NR_2$ -之鍵聯。例如, 醯胺類包括其醯胺部分之羰基係連接至獨立地選自如前文所界定之取代基(例如, 「羧酸」部分)的取代基之化合物。在一些實施態樣中, 醯胺部分之胺基為分別經一或二個可獨立地選自下列之取代基N-取代、或N,N-二取代的胺

基：

可經取代之烷基(例如，2至15個碳之烷基)；

可經取代之烯基(例如，2至15個碳之烯基)；

可經取代之炔基(例如，2至15個碳之炔基)；

可經取代之甲醯基或醯基(例如，2至4個碳之烷醯基(例如，乙醯基、丙醯基、丁醯基、異丁醯基等)、1至4個碳之烷基磺醯基(例如，甲磺醯基、乙磺醯基等)等)；

可經取代之芳基(例如，苯基、萘基等)；等。

【0206】「芳基」之實例可為單環或稠合多環芳族烴基，及例如以 C_6-C_{14} 芳基，諸如苯基、萘基、蒽基、菲基或茚基等為佳，以苯基較佳。該芳基可經一或多個取代基取代，該取代基諸如較低碳烷氧基(例如， C_1-C_6 烷氧基，諸如甲氧基、乙氧基或丙氧基等)、鹵素原子(例如，氟、氯、溴、碘等)、較低碳烷基(例如， C_1-C_6 烷基，諸如甲基、乙基或丙基等)、較低碳烯基(例如， C_2-C_6 烯基，諸如乙烯基或烯丙基等)、較低碳炔基(例如， C_2-C_6 炔基，諸如乙炔基或炔丙基等)、可經取代之胺基、可經取代之羥基、氰基、可經取代之甲脒基、羧基、較低碳烷氧基羰基(例如， C_1-C_6 烷氧基羰基，諸如甲氧基羰基或乙氧基羰基等)、可經取代之胺甲醯基(例如，可經 C_1-C_6 烷基或醯基取代之胺甲醯基(例如，甲醯基、 C_2-C_6 烷醯基、苯甲醯基、可經鹵化之 C_1-C_6 烷氧基羰基、可經鹵化之 C_1-C_6 烷基磺醯基、苯磺醯基等)，其可經5-至6-員芳族單環雜環基團(例如，吡啶基等)、1-四氫吡喃基羰基、1-吡咯啶基羰基、哌

啖基羰基、嗎啉基羰基、硫代嗎啉基羰基(硫原子可經氧化)、1-哌啉基羰基等取代)等。該等取代基任一者均可獨立地於1至3個可取代位置經取代。

【0207】「酮」包括其酮部分之羰基係連接至一或二個獨立地選自如前文所界定之取代基(例如，「羧酸」部分)的取代基之化合物。

【0208】用語「羰基」係指構成碳原子雙鍵結至氧原子的官能基。於本文中可縮寫為「側氧基」、縮寫為C(O)、或縮寫為C=O。

【0209】「酯」係指式-RC(O)OR'-之鍵聯。用語「酯」包括羧酸或醇酯，其中酯基係一或二個獨立地選自如前文所界定之取代基(例如，「羧酸」部分或「芳基」部分)的取代基構成。

【0210】「腈」係指式-CN之基團。

【0211】「羥基」係指式-OH之基團。

【0212】「二噁啉」為具有化學式(CH₂)_nO₂CH₂之雜環縮醛，其中n可為例如2或3。

【0213】「烷基」除非另外界定，否則為長度1至15個碳單元的烷基。在一實施態樣中，「烷基」為1至6個碳單元、1至5個碳單元、1至4個碳單元、或1至3個碳單元之烷基(例如，甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基或己基)。

【0214】「烯基」係指含有2至12個碳原子之直鏈或支鏈不飽和烴。「烯基」於鏈中含有至少一個雙鍵。烯基

之雙鍵可為非共軛或共軛至另一不飽和基團。烯基之實例包括乙烯基、丙烯基、正丁烯基、異丁烯基、戊烯基、或己烯基。烯基可為未經取代或經取代。如本文所界定之烯基可為直鏈或支鏈。

【0215】「炔基」係指含有2至12個碳原子之直鏈或支鏈不飽和烴。「炔基」於鏈中含有至少一個三鍵。炔基之實例包括乙炔基、丙炔基、正丁炔基、異丁炔基、戊炔基、或己炔基。炔基可為未經取代或經取代。

【0216】「脂族鏈」係指經飽和或不飽和。脂族鏈可如本文前述經取代。範例脂族鏈包括烷基、烯基、及炔基。

【0217】「芳族基團」之實例可為如前文界定之芳基、或5-至6-員芳族單環雜環基團，諸如呋喃基、噻吩基、吡咯基、呋唑基、異呋唑基、噻唑基、異噻唑基、咪唑基、吡唑基、1,2,3-呋二唑基、1,2,4-呋二唑基、1,3,4-呋二唑基、呋咕基、1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、四唑基、吡啶基、嗒吡基、嘧啶基、吡吡基、三吡基等；及8-至16-員(例如，10-至12-員)芳族稠合雜環基團。

【0218】「非免疫抑制」係指化合物展現比CsA實質上降低免疫系統抑制程度的能力，其係由細胞培養中化合物抑制人類淋巴球增生的能力測量，例如，藉由如實施例中所設置之方法測量。

【0219】「類似物(analogue)」或「類似物(analog)」

意指其一或多個官能基與CsA不同之CsA的結構類似物。例如，此等類似物保留至少大部分CsA結合CyP的能力。

【0220】本文使用之用語「對象」係指哺乳動物。因此，對象係指例如狗、貓、馬、牛、豬、天竺鼠等。較佳地，對象為人類。當對象為人類時，該對象於本文可指病患。

【0221】「治療(treat/treating/treatment)」係指減輕或緩和疾病及/或其伴隨症狀之方法。

【0222】如本文所使用，「預防(preventing/prevent)」描述減少或消除該疾病、病況或失調之症狀或併發症發作。

【0223】除非內容另外清楚指示，否則用語「疾病」、「失調」、及「病症」係互換使用。

【0224】如本文所使用之本申請案的化合物或藥學組成物之用語「治療有效量」意指充分量之化合物或藥學組成物以降低對象之失調的症狀。如本文所使用之本申請案的化合物或藥學組成物之用語「治療有效量」可意指充分量之化合物或藥學組成物以減緩或停止HBV疾病(例如，B型肝炎、肝硬化、或肝細胞癌)或HIV疾病(例如，AIDS)之進展。如本文所使用之本申請案的化合物或藥學組成物之用語「治療有效量」可意指充分量之化合物或藥學組成物以減緩或停止HBV疾病至肝硬化、或肝細胞癌或HIV疾病之進展。如本文所使用之本申請案的化合物或藥學組成物之用語「治療有效量」亦可意指充分量之化合物或藥學組

成物以改善HBV疾病或HIV疾病之症狀。如本文所使用之本申請案的化合物或藥學組成物之用語「治療有效量」可意指充分量之化合物或藥學組成物以減少HBV或HIV病毒負荷量，或調節(例如抑制或降低)HBV複製(例如，藉由抑制細胞，諸如HBV感染之細胞，中之HBV DNA複製)或HIV複製(例如，藉由抑制細胞，諸如HIV感染之細胞，中之HIV DNA複製)。

【0225】如醫學技術中充分理解的，本申請案的化合物或藥學組成物之治療有效量將在合理的益處/風險比下適用於任何醫學治療。然而，將理解本申請案之化合物及組成物的總每日使用量將由主治醫生在合理醫學判斷範圍內決定。任何特別病患之特殊抑制劑量將視各種因素而定，該等因素包括：正在治療之病症及該病症的嚴重度；所使用之特殊化合物的活性；所使用之特殊組成物；病患的年齡、體重、一般健康、性別及飲食；所使用之特殊化合物的投予時間、投予途徑、及排泄速率；治療之持續時間；與所使用之特殊化合物組合或重合使用的藥物等在醫療技術中為人熟知之因素。

【0226】如本文所使用之用語「藥學上可接受之鹽」係指在合理醫學判斷範圍內適於與人類及較低等動物之組織接觸而無不當毒性、刺激、過敏反應等，且與合理益處/風險比相稱的由本申請案之方法所形成的化合物之鹽。藥學上可接受之鹽於本技術中已為人詳知。例如，S. M. Berge等人於J. Pharmaceutical Sciences, 66: 1-19(1977)

中詳細描述藥學上可接受之鹽。該等鹽可於本申請案之化合物的最終分離及純化期間在原地製備，或分別地藉由使游離鹼或酸官能與適用之酸或鹼反應而製備。

【0227】藥學上可接受之鹽之實例包括但不局限於無毒性酸加成鹽：用無機酸，諸如氫氯酸、氫溴酸、磷酸、硫酸及過氯酸形成之鹽；或用有機酸，諸如乙酸、順丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、丁二酸或丙二酸形成之鹽。其他藥學上可接受之鹽包括但不局限於己二酸鹽、藻酸鹽、抗壞血酸鹽、天冬胺酸鹽、苯磺酸鹽、苯甲酸鹽、硫酸氫鹽、硼酸鹽、丁酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、檸檬酸鹽、環戊丙酸鹽、二葡萄糖酸鹽、十二烷基硫酸鹽、乙磺酸鹽、甲酸鹽、反丁烯二酸鹽、葡萄糖庚酸鹽、甘油磷酸鹽、葡萄糖酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、氫碘酸鹽、2-羥基-乙磺酸鹽、乳糖酸鹽、乳酸鹽、月桂酸鹽、月桂基磺酸鹽、蘋果酸鹽、順丁烯二酸鹽、丙二酸鹽、甲磺酸鹽、2-萘磺酸鹽、菸鹼酸鹽、硝酸鹽、油酸鹽、草酸鹽、橐酸鹽、雙羥萘酸鹽、果膠酯酸鹽、過硫酸鹽、3-苯丙酸、磷酸鹽、苦味酸鹽、三甲基乙酸、丙酸鹽、硬脂酸鹽、丁二酸鹽、硫酸鹽、酒石酸鹽、硫氰酸鹽、對甲苯磺酸鹽、十一酸鹽、戊酸鹽等。代表性鹼金屬鹽或鹼土金屬鹽包括鈉、鋰、鉀、鈣、鎂等。情適當時，另外的藥學上可接受之鹽包括使用相對離子，諸如鹵離子、氫氧離子、羧酸根、硫酸根、磷酸根、硝酸根、具有1至6個碳原子之烷基、磺酸根、及芳基磺酸根所形成之無毒性銨、四級

銨、及胺陽離子。

【0228】本申請案之化合物可以光學活性化合物形式存在。本申請案預期在上式範圍內之光學活性化合物的全部鏡像異構物，包括個別的消旋物及消旋物之混合物二者。此外，本申請案包括本文所界定對化合物的前藥。

【0229】光學異構物可由其個別光學活性前驅物藉由本文所述之製程製備，或藉由拆分消旋混合物而製備。拆分可於光學拆分劑存在下，藉由層析術或藉由重複結晶或藉由熟習本領域之人士已知的技術之一些組合來進行。關於拆分的進一步細節可見 Jacques 等人，*Enantiomers, Racemates, and Resolutions*(John Wiley & Sons, 1981)。

【0230】「異構現象」意指具有相同分子式但其原子鍵結順序或其原子之空間排列不同的化合物。原子之空間排列不同的異構物稱為「立體異構物」。非彼此之鏡像的立體異構物係稱為「非鏡像異構物」，以及彼此之不重疊鏡像的立體異構物係稱為「鏡像異構物」或有時稱為光學異構物。含有等量相對手性之個別鏡像異構形式的混合物係稱為「消旋混合物」。

【0231】鍵結至四個非相同取代基之碳原子係稱為「手性中心」。

【0232】「手性異構物」意指具有至少一個手性中心之化合物。具有超過一個手性中心之化合物可作為個別非鏡像異構物或作為非鏡像異構物之混合物(稱為「非鏡像異構混合物」)存在。當存在一個手性中心時，立體異構

物之特徵可為該手性中心之絕對構型(R或S)。絕對構型係指附接至手性中心之取代基的空間排列。考慮附接至手性中心之取代基係按照 Sequence Rule of Cahn, Ingold and Prelog.(Cahn 等人, Angew. Chem. Inter. Edit. 1966, 5, 385; 勘誤表 511; Cahn 等人, Angew. Chem. 1966, 78, 413; Cahn 及 Ingold, J. Chem. Soc. 1951(London), 612; Cahn 等人, Experientia 1956, 12, 81; Cahn, J. Chem. Educ. 1964, 41, 116)排名。

【0233】「表異構物」意指其中兩種異構物的構型只在一個立體異構源中心不同，以及若分子中有任何其他立體異構中心，其每一者均相同的一對立體異構物之一員。

【0234】「幾何異構物」意指因其存在而阻礙繞雙鍵旋轉的非鏡像異構物。此等構型的差異在於其名稱前綴字為順式及反式，或 Z 及 E，其表示根據 Cahn-Ingold-Prelog 規則，基團係在分子中之雙鍵的同一側或相對側上。

【0235】此外，本申請案中所討論之結構及其他化合物包括其全部阻轉性異構物(atropic isomer)。「阻轉性異構物」為其中兩種異構物之原子係空間上不同地排列的立體異構物類型。因阻轉性異構物之存在而藉由阻礙大型基團繞中心鍵旋轉而造成限制旋轉。此等阻轉性異構物通常呈混合物存在，然而，因近來層析技術的進展，在特定情況下已可將兩種阻轉性異構物之混合物分離。

【0236】「互變異構物」為平衡存在且容易從一種異構形式轉化成另一者的二或更多種結構異構物之一。該轉

化造成伴隨相鄰共軛雙鍵轉換之氫原子的形式移動。互變異構物於溶液中係作為互變異構組之混合物存在。在固體形式中，經常有一種互變異構物為主要者。在可能互變異構之溶液中，將達到互變異構物之化學平衡。互變異構物之確切比例係視數種因素而定，包括溫度、溶劑及pH。藉由互變異構作用而可相互轉化之互變異構物的概念係稱為互變異構。

【0237】在可能的各種不同類型互變異構中，通常觀察到其中兩者。於酮-烯醇互變異構中，發生電子及氫原子之同時移動。環-鏈互變異構係因糖鏈分子中之醛基(-CHO)與同一分子中之羥基(-OH)反應而發生，使其具有如葡萄糖所展現之環狀(環形)形式。常見之互變異構對為：酮-烯醇、醯胺-脒、內醯胺-內醯亞胺、雜環(例如，核鹼基中，諸如鳥嘌呤、胸嘧啶及胞嘧啶)中之醯胺-醯亞胺互變異構、胺-烯胺及烯胺-烯胺。本申請案之化合物亦可以多互變異構形式表示，在此等實例中，本申請案明確地包括本文所述之化合物的全部互變異構形式(例如，環系統之烷基化可於多個位點形成烷基，本申請案明確地包括全部此等反應產物)。

【0238】本申請案中，在一些實例中為了方便，化合物之結構式表示特定異構物但本申請案包括全部異構物，諸如幾何異構物、基於不對稱碳之光學異構物、立體異構物、互變異構物等。本說明書中，在一些實例中為了方便，化合物之結構式表示特定異構物但本申請案包括全部

異構物，諸如幾何異構物、基於不對稱碳之光學異構物、立體異構物、互變異構物等。

【0239】在一些實施態樣中，「時間相近」意指一種治療劑之投予係在另一種治療劑投予之前或之後一段時間期間內發生，以使該一種治療劑之治療效果與該另一種治療劑之治療效果重疊。在一些實施態樣中，該一種治療劑之治療效果係與該另一種治療劑之治療效果完全重疊。在一些實施態樣中，「時間相近」意指一種治療劑之投予係在另一種治療劑投予之前或之後一段時間期間內發生，以使該一種治療劑與該另一種治療劑之有協同性效果。「時間相近」可根據各種因素而變化，包括但不局限於待投予治療劑之對象的年齡、性別、體重、遺傳背景、醫療狀態、疾病史、及治療史；待治療或改善之疾病或病症；欲獲致之治療結果；治療劑之劑量、給藥頻率、及給藥期間；治療劑之藥物動力學及藥效動力學；以及治療劑投予的途徑。在一些實施態樣中，「時間相近」意指在15分鐘內、在30分鐘內、在1小時內、在2小時內、在4小時內、在6小時內、在8小時內、在12小時內、在18小時內、在24小時內、在36小時內、在2天內、在3天內、在4天內、在5天內、在6天內、在1週內、在2週內、在3週內、在4週內、在6週內、或在8週內。在一些實施態樣中，一種治療劑之多次投予可與另一種時間相近之單次投予時間相近地發生。在一些實施態樣中，在治療回合期間或在給藥方案內的時間相近性可改變。

【0240】根據一態樣，本申請案之化合物可以純形式或與藥學載體一起投予至有需要的溫血動物。藥學載體可為固態或液態。化合物可以含有慣用無毒藥學上可接受之載體、佐劑及載劑的劑量單元調配物口服、局部、非經腸、藉由吸入噴霧或直腸投予。如本文所使用之用語非經腸包括皮下注射、靜脈內、肌內、胸骨內注射或灌注技術。

【0241】含有本發明混合物之藥學組成物可呈適於口服用途的形式，例如錠劑、片劑、口含錠、水性或油性懸浮液、可分散粉末或顆粒、乳液、硬質或軟質膠囊、或糖漿或酏劑。欲供口服用途之組成物可根據用於製造藥學組成物之技術的已知方法製備，以及此等組成物可含有一或多種選自由下列所組成之群組的用劑：甜味劑、調味劑、著色劑及防腐劑，以提供藥學上優雅且可口的製劑。含有與無毒性藥學上可接受之賦形劑摻合的活性成分之錠劑亦可藉由習知方法製造。所使用之賦形劑可為例如(1)惰性稀釋劑，諸如碳酸鈣、乳糖、磷酸鈣、或磷酸鈉；(2)製粒及崩散劑，諸如玉米澱粉、或藻酸；(3)黏合劑，諸如藻酸、明膠或阿拉伯樹膠；及(4)潤滑劑，諸如硬脂酸鎂、硬脂酸或滑石。錠劑可未經塗覆或彼等可藉由已知技術經塗覆以延遲崩散及在胃腸道中之吸收，從而提供較長期間之持續作用。例如，可使用時間延遲材料，諸如單硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯。彼等亦可藉由美國專利案號 4,256,108；4,160,452；及 4,265,874 中所述之技術塗覆

以形成供控制釋放之滲透治療錠劑。

【0242】在一些情況下，供口服用途之調配物可呈硬質明膠膠囊形式，其中之活性成分係與惰性固態稀釋劑，例如碳酸鈣、磷酸鈣或高嶺土混合。彼等亦可呈軟質明膠膠囊形式，其中之活性成分係與水或油介質，例如花生油、液態石蠟、或橄欖油混合。

【0243】水性懸浮液通常含有與適於製造水性懸浮液之賦形劑摻合的活性材料。此等賦形劑可包括：(1)懸浮劑，諸如羧甲基纖維素鈉、甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素、藻酸鈉、聚乙烯吡咯啉酮、黃蓍樹膠及阿拉伯樹膠；或(2)分散或濕潤劑，其可為天然磷脂質，諸如卵磷脂；環氧烷與脂肪酸之縮合產物，例如聚氧乙烯硬脂酸酯；環氧乙烷與長鏈脂族醇之縮合產物，例如十七伸乙基氧基鯨蠟醇；環氧乙烷與衍生自脂肪酸和己糖醇之部分酯的縮合產物，諸如聚氧乙烯山梨醇單油酸酯；或環氧乙烷與衍生自脂肪酸和己糖醇酐之部分酯的縮合產物，例如聚氧乙烯去水山梨醇單油酸酯。

【0244】水性懸浮液亦可含有一或多種防腐劑，例如對防腐劑乙酯或對羥苯甲酸酯正丙酯；一或多種著色劑；一或多種調味劑；及一或多種甜味劑，諸如蔗糖、阿斯巴甜或糖精。

【0245】油性懸浮液可藉由將活性成分懸浮於植物油(例如花生油、橄欖油、芝麻油或椰子油)、含有 ω 3脂肪酸之魚油、或礦油(諸如液態石蠟)而調配。油性懸浮液可含

有增稠劑，例如蜂蠟、硬質石蠟或鯨蠟醇。可添加甜味劑及調味劑以提供可口的口服製劑。該等組成物可藉由添加抗氧化劑(諸如抗壞血酸)來防腐。

【0246】可分散粉末或顆粒適於水性懸浮液之製備。其提供與分散或濕潤劑、懸浮劑及一或多種防腐劑混合之活性成分。適用之分散或濕潤劑及懸浮劑係以前文已提及者為例。亦可存在另外的賦形劑，例如，上述甜味劑、調味劑及著色劑。

【0247】含有本發明混合物之藥學組成物亦可呈水包油乳液形式。油相可為植物油，諸如橄欖油或花生油，或礦油，諸如液態石蠟或其混合物。適用之乳化劑可為(1)天然膠，諸如阿拉伯樹膠及黃蓍樹膠、(2)天然磷脂質，諸如黃豆及卵磷脂、(3)衍生自脂肪酸及已醣醇酐之酯類或部分酯30，例如去水山梨醇單油酸酯、(4)該部分酯與環氧乙烷之縮合產物，例如聚氧乙烯去水山梨醇單油酸酯。乳液亦可含有甜味及調味劑。

【0248】糖漿及酞劑可經甜味劑調配，該甜味劑係例如甘油、丙二醇、山梨醇、阿斯巴甜或蔗糖。此等調配物亦可含有緩和劑、防腐劑、及調味及著色劑。

【0249】藥學組成物可呈滅菌可注射水性或含油懸浮液之形式。懸浮液可根據已知方法，使用前文提及之適用的分散或濕潤劑及懸浮劑調配。滅菌可注射製劑亦可為於無毒性非經腸可接受之稀釋劑或溶劑中的滅菌可注射溶液或懸浮液，例如呈於1,3-丁二醇中之溶液。在可接受之載

劑及溶劑當中，可使用者為水、林格氏液及等滲壓氯化鈉溶液。此外，滅菌不揮發油慣用作溶劑或懸浮介質。為此目的，任何溫和(bland)不揮發油均可使用，包括合成單甘油酯或二甘油酯。此外，脂肪酸(諸如油酸)可用於可注射劑之製備。

【0250】本發明化合物亦可以栓劑形式投予以供藥物之直腸投予。適用之組成物可藉由將該化合物與適用之非刺激性賦形劑混合而製備，該賦形劑於一般溫度下為固態以及於直腸溫度下為液態，因此於直腸中熔融以釋放藥物。此等材料為可可脂及聚乙二醇。

【0251】就局部用途而言，可使用適用之乳霜、油膏、凝膠、溶液或懸浮液等，其通常係與環孢素使用。

【0252】在特佳實施態樣中，使用含有界面活性劑、乙醇、親脂性及/或兩親性溶劑作為非活性成分的液態溶液。具體而言，使用含有異構類似物混合物及下列非藥物成分之口服多乳液配方： $d-\alpha$ 生育酚聚乙二醇 1000 丁二酸酯(維生素 E TPGS)、中鏈三酸甘油酯(MCT)油、Tween 40、及乙醇。較佳亦可使用含有該化合物及與口服溶液相同之非藥物成分的軟質明膠膠囊(包含明膠、甘油、水、及山梨醇)。

【0253】然而，將瞭解任何特別病患之具體劑量水準將視各式各樣因素而定，包括所使用之特定化合物的活性、年齡、體重、一般健康、性別、飲食、投予時間、投予途徑、排泄速率、藥物組合及正在治療之特別疾病或病

症的性質及嚴重性。

【0254】如下文實施例3及4所示，式I化合物(例如，化合物I)及式II化合物(例如，化合物II)對於病毒(例如，B型肝炎病毒)之複製可具有協同性效果。如實施例4所示，使用化合物I及化合物II之組合獲致HBV DNA累加性減少或更大幅減少。

實施例

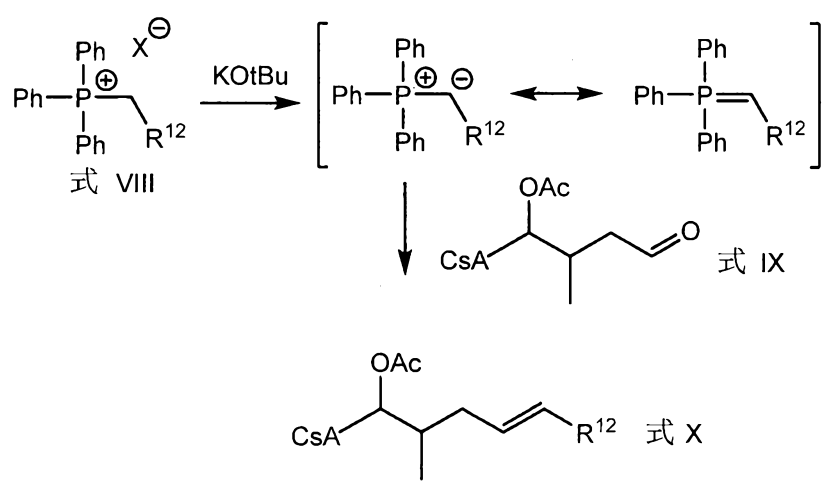
實施例1. 本申請案化合物之合成

【0255】本申請案之化合物可根據本技術中已知之方法製備，例如WO 2012/079172，該案內容係以全文引用方式併入本文中。範例反應係於下文說明。

威悌反應

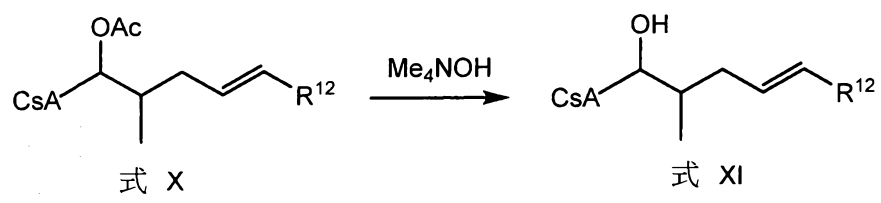
【0256】威悌反應可廣泛應用於廣範圍之基材及反應物。於該反應中引入基材之側鏈可表示任何數目之為可變長度(R')的直鏈及支鏈、飽和及不飽和脂族化合物，及可含有廣範圍之官能基。於威悌反應中，鹼(諸如第三丁氧化鉀(KOtBu))係用以自磷鹽產生偶極體。該偶極體與基材CsA-醛之羰基反應以形成烯烴。含有羧酸側鏈之磷鹽需要至少兩當量之鹼以產生偶極體。

反應 1



其中 X 為鹵化物 (包括但不局限於 Cl、Br、及 I)，及 R^{12} 為飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈，其隨意地含有選自下列之群組的取代基：酮類、羥基類、腈類、羧酸類、酯類、及 1,3-二噁啉；芳族基團，其隨意地含有選自下列之群組的取代基：鹵化物類、酯類、及硝基；或上述飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈與上述芳族基團之組合。

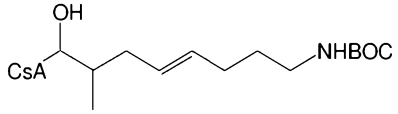
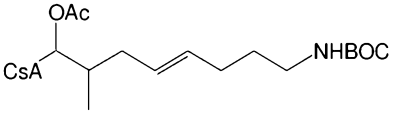
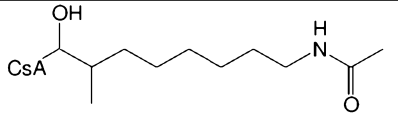
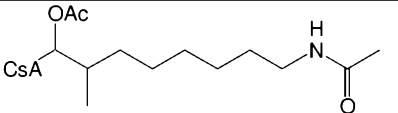
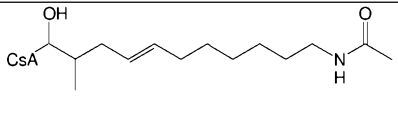
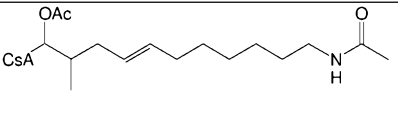
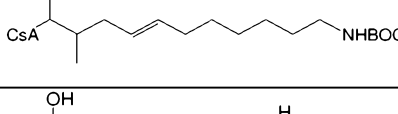
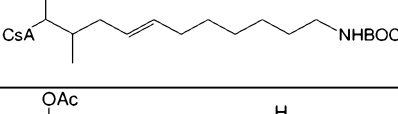
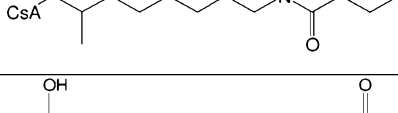
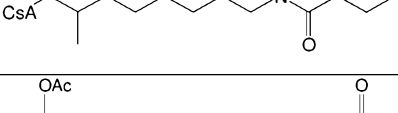
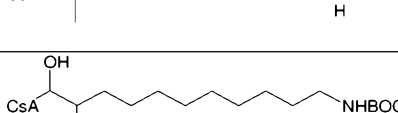
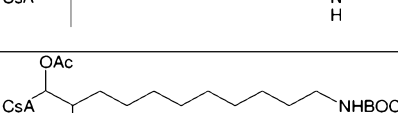
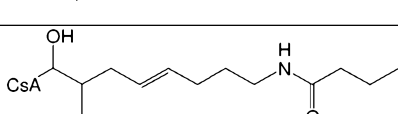
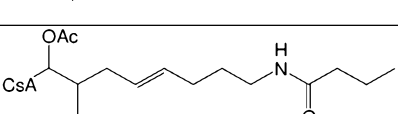
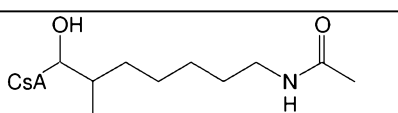
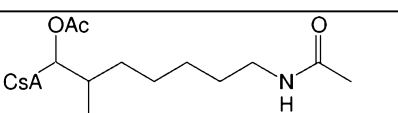
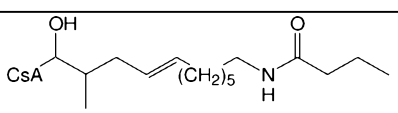
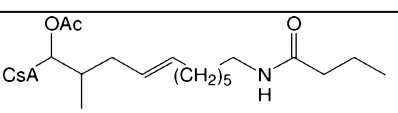
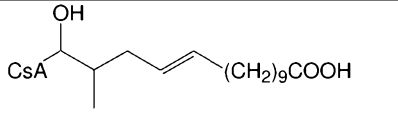
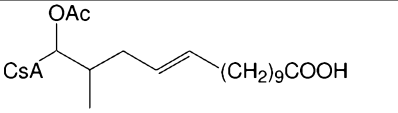
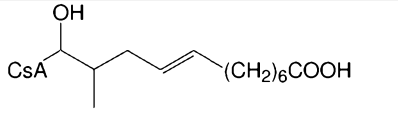
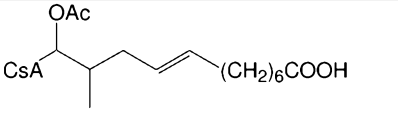
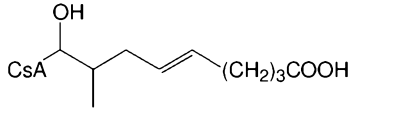
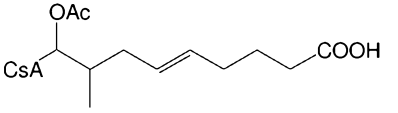
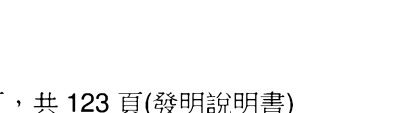
反應 2

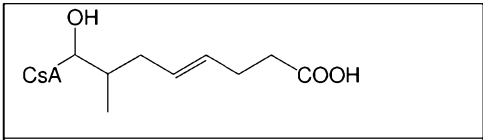
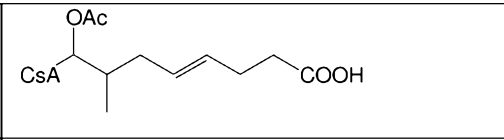
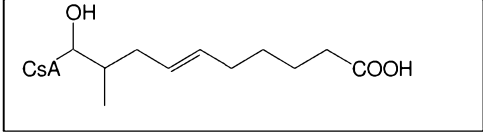
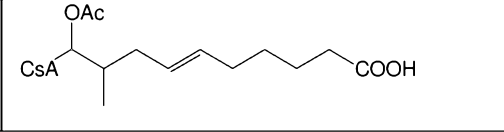


其中 R^{12} 為飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈，其隨意地含有選自下列之群組的取代基：酮類、羥基類、腈類、羧酸類、酯類、醯胺類、醯基受保護的胺類及 1,3-二噁啉；芳族基團，其隨意地含有選自下列之群組的取代基：鹵化物類、酯類、胺類、及硝基；或上述飽和或不飽

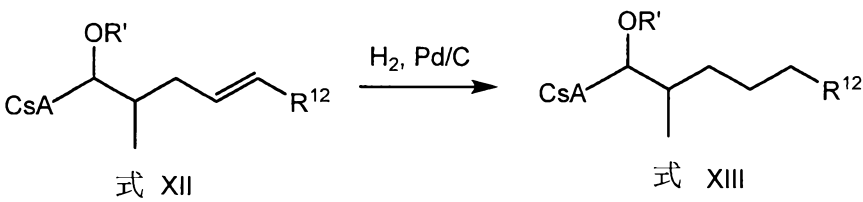
和之直鏈或支鏈脂族碳鏈與上述芳族基團之組合。

【0257】使用反應2，合成下列化合物。

化合物	起始材料	MS (Na ⁺)
		1368.0
		1312.0
		1352.1
		1410.0
		1340.0
		1354.0
		1412.0
		1337.9
		1297.9
		1380.0
		1381.1
		1339.1
		1297.1

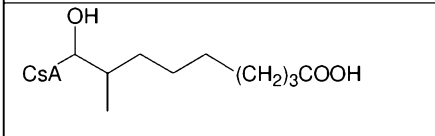
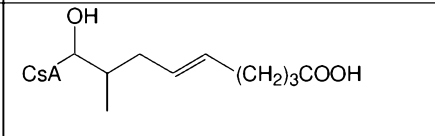
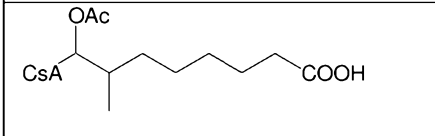
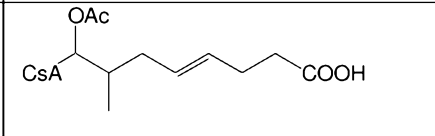
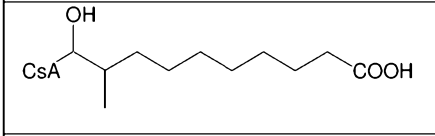
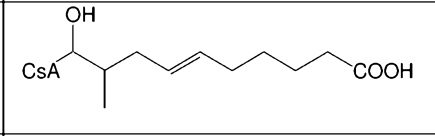
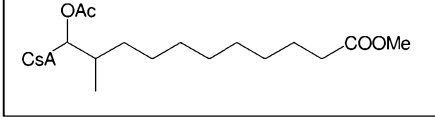
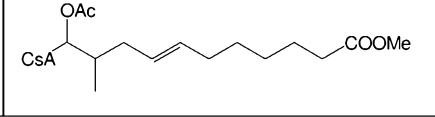
		1283.0
		1311.0

反應 3



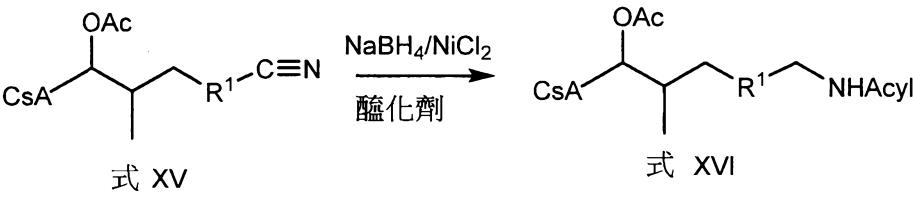
其中 R^{12} 為飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈，其隨意地含有選自下列之群組的取代基：酮類、羥基類、腈類、羧酸類、酯類、醯胺類、醯基受保護的胺類及 1,3-二噁啉；芳族基團，其隨意地含有選自下列之群組的取代基：鹵化物類、酯類、胺類及硝基；或上述飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈與上述芳族基團之組合，及 R' 為 H 或乙醯基。

【0258】使用反應 3，合成下列化合物。

化合物	起始材料	MS (Na ⁺)
		1299.1
		1326.8
		1313.0
		1383.1

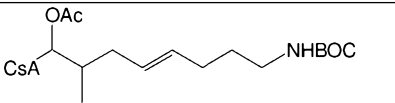
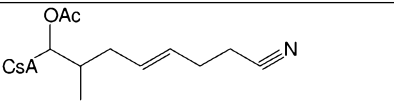
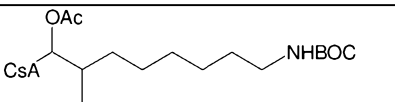
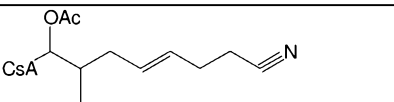
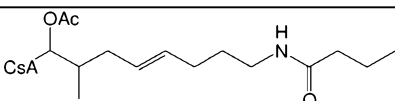
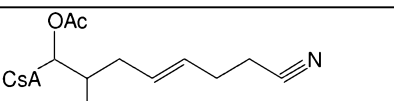
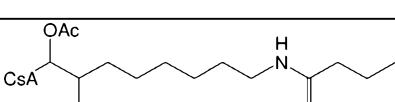
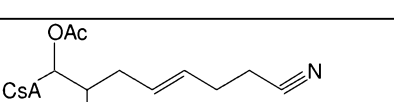
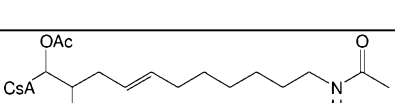
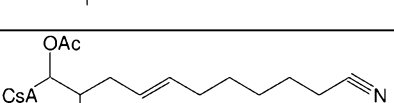
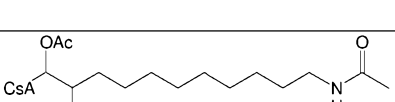
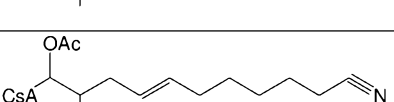
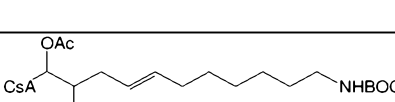
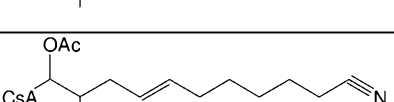
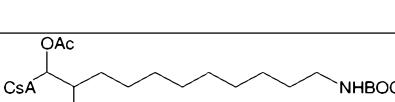
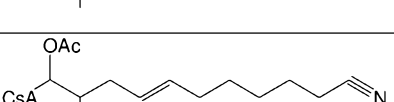
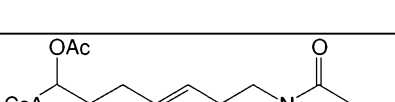
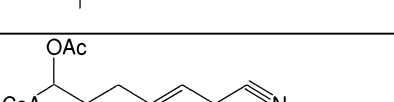
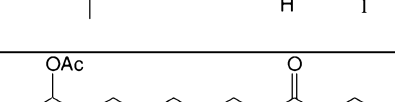
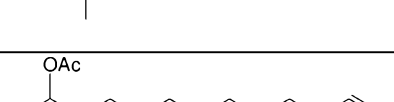
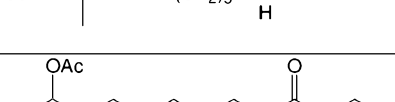
		1326.9
		1383.1
		1341.0
		1298.9
		1340.0

反應 4



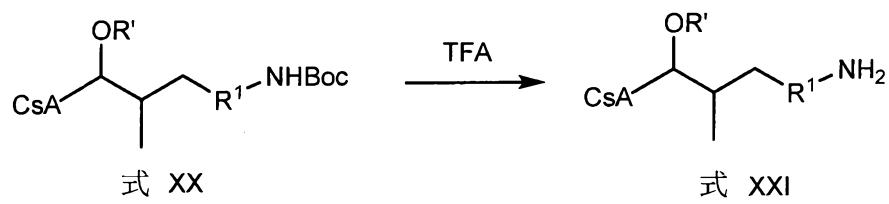
其中「醯基」為 BOC、乙醯基、或丁醯基中之任一者，醯化劑為二-第三丁基二碳酸酯、乙酐及丁酐中之任一者，及 R¹為鏈或支鏈脂族基團。熟習本領域之人士將瞭解上述醯化劑可經廣範圍的醯化劑替代以產生同樣廣範圍之醯基受保護的胺類。

【0259】使用反應 4，合成下列化合物。

化合物	起始材料	保護劑	MS (Na ⁺)
		二-第三丁基 二碳酸酯	1410.0
		二-第三丁基 二碳酸酯	1412.1
		丁酐	1379.9
		丁酐	1382.1
		乙酐	1394.1
		乙酐	1396.1
		二-第三丁基 二碳酸酯	1452.1
		二-第三丁基 二碳酸酯	1454.1
		乙酐	1337.9/1 339.9
		丁酐	1422.1
		丁酐	1424.1

¹ 未分離之混合物

反應 5

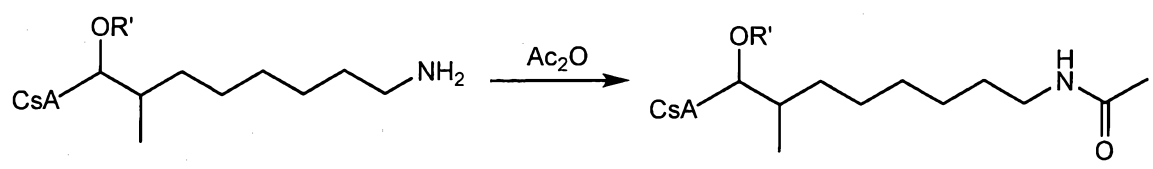


其中 R¹ 為飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈，及 R' 為 H 或乙醯基。

反應 6

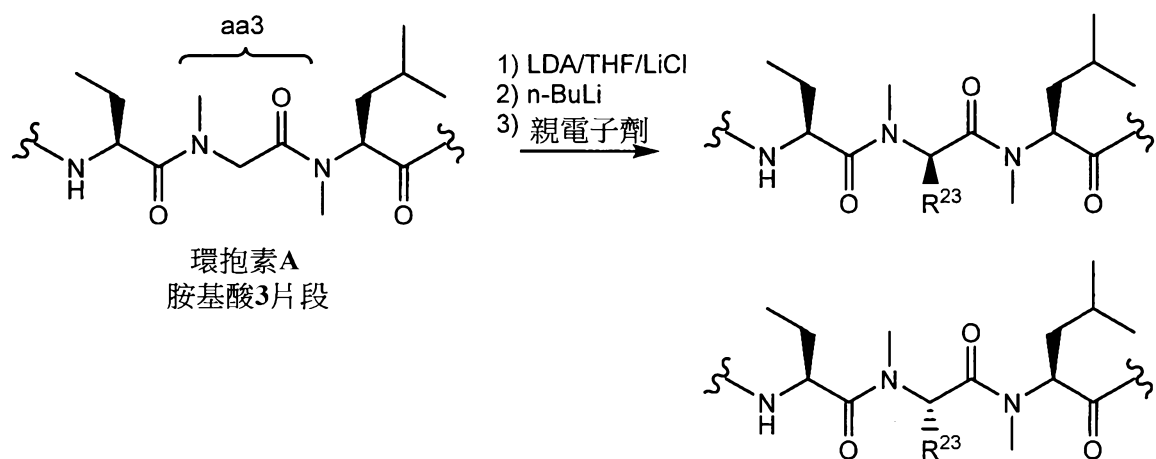


其中醯基為 BOC、乙醯基、或丁醯基中之任一者，醯化劑為二-第三丁基二碳酸酯、乙酐或丁酐中之任一者。熟習本領域之人士將瞭解可使用包括二碳酸酯類、酐類及醯基鹵化物類之廣範圍的醯化劑以產生廣範圍之醯基受保護的胺類，及 R¹ 為飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族基團。



反應 7 - 胺基酸 3 之改質

【0260】 CsA 係如下文概述於 AA3 經歷取代。



途徑 A：[D-MeSar]³-CsA

【0261】於氬氣氛下於烘箱乾燥之燒瓶裝填 160 mL 之無水 THF 及二異丙胺 (2.07 mL，14.8 mmol)。將該溶液冷卻至 -78℃ 並添加正丁基鋰 (於己烷中 2.5 M，5.4 mL，13.5 mmol)。攪拌 30 分鐘後，添加 CsA (2.40 g，2.0 mmol，溶解於 40 mL 之無水 THF)。該反應係於 -78℃ 下攪拌 1 小時。添加額外的正丁基鋰 (3.2 mL，8.0 mmol)，然後添加碘甲烷 (1.25 mL，20.0 mmol)。於 -78℃ 持續攪拌 1.5 小時，然後在另外 1.5 小時期間使反應回溫至室溫。添加 20 mL H₂O，且於真空中移除 THF。添加另外 50 mL H₂O，且用 150 mL EtOAc 進行萃取。萃取物係經鹽水清洗且經 Na₂SO₄ 乾燥。溶劑係於真空中移除，且粗製產物係經矽膠 (己烷/丙酮 3：1) 純化。產率：0.74 g (0.61 mmol，30 %)。

途徑 B：[MeSar]³-CsA

【0262】於氬氣氛下於乾燥 100 mL 燒瓶裝填 7.5 mL 之

無水 THF 及二異丙胺 (0.46 mL, 3.3 mmol)。將該溶液冷卻至 0°C 並添加正丁基鋰 (1.32 mL, 於己烷中之 2.5 M 溶液, 3.3 mmol)。該反應係於 0°C 下攪拌 20 分鐘, 然後冷卻至 -78°C。製備 CsA (601 mg, 0.5 mmol) 及氯化鋰 (636 mg, 15 mmol) 於 12 mL 之無水 THF 中之溶液, 且於氬氣氛下冷卻至 -78°C。然後經由套管將 LDA 溶液轉移至該混合物內。該反應於 -78°C 下攪拌 2 小時。添加額外的正丁基鋰 (1.20 mL, 3.0 mmol), 然後添加碘甲烷 (0.62 mL, 10 mmol)。使該混合物回溫至 -20°C 且在該溫度下攪拌 3 小時。使反應回溫至室溫, 以飽和 NH₄Cl 溶液終止反應, 以 EtOAc (2×20 mL) 萃取, 以鹽水清洗且經 Na₂SO₄ 乾燥。溶劑係於真空中移除, 且粗製產物係經矽膠 (己烷/丙酮 3:1) 純化。產率: [L-MeAla³]-CsA: 302 mg (0.25 mmol, 50%)。[D-MeAla³]-CsA: 76 mg (0.06 mmol, 12%)。

表 1：用於環孢素第 3 位烷基化之可能親電子劑的實例

親電子劑	R ²³ (根據反應7)	途徑	備註
碘甲烷	-CH ₃	A/B	-
碘乙烷	-CH ₂ CH ₃	A/B	-
溴丙烯	-CH ₂ CHCH ₂	B	-
1,3-二碘丙烷	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ I	B	-
1,4-二碘丁烷	-(CH ₂) ₃ CH ₂ I	B	-
六氟磷酸三甲銨-3-碘丙烷	-(CH ₂) ₃ N ⁺ (CH ₃) ₃	B	-
溴丙炔	-CH ₂ CCH	A	10當量之親電子劑；於親電子劑添加之後在室溫下攪拌1小時
溴乙酸第三丁酯	-CH ₂ CO ₂ (t-Bu)	A	5當量之親電子劑；於親電子劑添加之後在室溫下攪拌1小時
溴化苄基	-CH ₂ Ph	A	15當量之LDA及30當量之親電子劑；於親電子劑添加之後於-75℃下攪拌6小時，及於室溫下攪拌10小時
甲醛	-CH ₂ OH	A	於添加之前於170℃自聚甲醛製備甲醛
乙醛	-CH(OH)CH ₃	B	於親電子劑添加之後於-78℃下攪拌2.5小時
三甲基乙醛	-CH(OH)(t-Bu)	B	於親電子劑添加之後於-78℃下攪拌70分鐘
苯甲醛	-CH(OH)Ph	B	於親電子劑添加之後於-78℃下攪拌2.5小時
二氧化碳	-COOH	A	CO ₂ 氣體於-78℃下通過反應混合物15分鐘；於親電子劑添加之後於-78℃下攪拌1小時
二硫二甲烷	-SCH ₃	B	於親電子劑添加之後於0℃下攪拌18小時
對甲苯二硫醚	-S(p-Tol)	B	於親電子劑添加之後於0℃下攪拌18小時

Ph = 苯基；t-Bu = 第三丁基；Tol = 甲苯基。

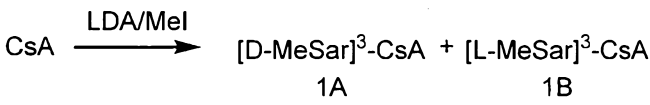
反應 8 - 經烷基 CsA 之 AA1 改質

【0263】 在 3-烷基化之後，2 步驟製程形成乙醯化醛

(下文實施例中之化合物 3)，其為經由威悌反應改質第 1 位的適用基材。該方法使得能將殘基引入於步驟 1 至 3 中所使用的反應條件(諸如強鹼及氧化劑)下具有有限安定性的 AA1 側鏈。

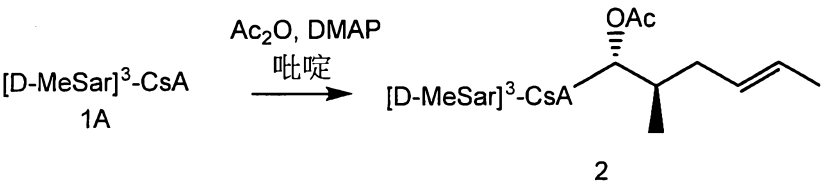
【0264】使用該順序製備之化合物的另外實例係彙總於表 2。

步驟 1：AA3 側鏈之烷基化



【0265】合成係分別根據如上述之途徑 A 或 B 進行。

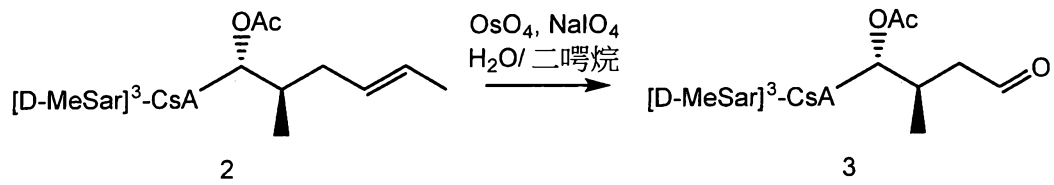
步驟 2：AA1 側鏈上之羥基的乙醯化



【0266】烘箱乾燥之燒瓶係在氮之下裝填 [D-MeSar]³-CsA (1.84 g, 1.51 mmol)、N,N-二甲胺基吡啶 (19 mg, 0.15 mmol) 及 20 mL 無水吡啶，然後裝填乙酐 (10 mL, 0.1 mol)。反應係於周圍溫度下攪拌一夜。將混合物倒入 100 mL 冰水並攪拌直到全部冰融化。藉由過濾收集固體，並於空氣中乾燥。將該固體溶解於 50 mL EtOAc，並以 1 M HCl(2x)、飽和 NaHCO₃ 溶液及鹽水清洗。該有機相係在 Na₂SO₄ 乾燥並蒸發。粗製產物係經矽膠(己烷

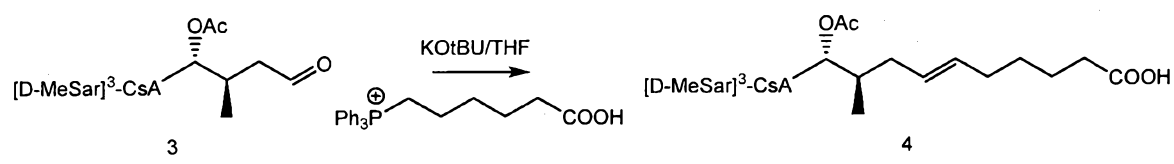
/EtOAc/MeOH 10 : 10 : 0.5)純化。

步驟 3：醛形成



【0267】於含有化合物 2(800 mg，0.636 mmol)之燒瓶中添加 10 mL 二噁烷及 10 mL H_2O 。添加 $NaIO_4$ (544 mg，2.54 mmol)及 OsO_4 (於水/二噁烷 1 : 1 中之 7.9 mM 溶液，4.05 mL，32 mmol)，且該反應係於室溫下攪拌一夜。添加 75 mL H_2O 且該反應係經 3×25 mL EtOAc 萃取。萃取物係經水、飽和 $NaHCO_3$ 溶液、水及鹽水(各 25 mL)清洗，且經 $MgSO_4$ 乾燥。溶劑係於真空中移除，且粗製產物係經矽膠(己烷/EtOAc 3 : 1)純化。

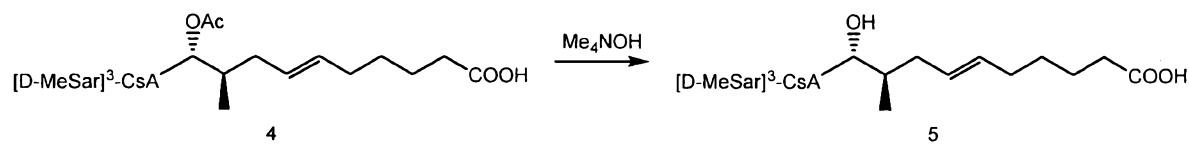
步驟 4：威悌反應



【0268】於氬氣氛下於烘箱乾燥之燒瓶裝填三苯基-6-己酸溴化磷(90 mg，0.195 mmol)及 5 mL 之無水 THF。於 0℃ 添加第三丁氧化鉀(於 THF 中之 1 M 溶液，0.39 mL，0.39 mmol)，且將該溶液攪拌 30 分鐘以提供亮橙色。化合物 3(81 mg，0.065 mmol，溶解於 1 mL 之無水 THF)係逐滴

添加至該反應，且於室溫下持續攪拌一夜。該反應係用飽和 NH_4Cl 溶液終止並以 EtOAc 萃取。萃取物係經鹽水清洗且經 Na_2SO_4 乾燥。溶劑係於真空中移除，且粗製產物係經矽膠(甲苯/丙酮 3：1)純化。

步驟 5：去乙醯化



【0269】將化合物 4(30 mg，0.022 mmol)溶解於 2 mL 甲醇中並添加 0.5 mL 水及氫氧化四甲銨五水合物(12 mg，0.066 mmol)。該反應係帶室溫下攪拌數天直到 HPLC 確認去保護完成。該反應係經 1 M HCl 酸化至 pH 2 並於真空中濃縮。將殘留物收集於 EtOAc 中、經水清洗及經 Na_2SO_4 乾燥。將溶劑蒸發且粗製產物係藉由製備型 HPLC 純化。

【0270】使用上述方法，合成下列化合物(X及 Y 係指上述示意表示；及 X 中之 R 符號表示至 CsA 之 AA1 的附接結構)。

表 2

化合物	X	R ²³	異構物	MS (Na ⁺)
431-13		-CH ₃	L	1296.8
414-64		-CH ₃	D	1325.0
431-19		-CH ₃	L	1324.8
431-40		-CH ₂ CH ₃	D	1338.8
440-02		-CH ₃	D	1327.1
431-20		-CH ₃	L	1326.9
440-13		-CH ₂ CH ₃	D	1341.1
431-21		-CH ₃	D	1277.9
431-44		-CH ₂ CH ₃	L	1291.9
440-14		-CH ₂ CH ₃	D	1292.0
431-136		-CH ₃	L	1283.1
440-24		-CH ₃	D	1283.1
440-10-1		-CH ₃	D	1270.9
440-22-1		-CH ₂ CH ₃	D	1285.0
440-20		-CH ₃	D	1397.2

反應 9 - AA1 經改質化合物之烷基化

【0271】化合物之 AA3 殘基的反應取代基先前於 AA1 側鏈上進行改質。除了經由反應 7 可得之基團以外，該途徑使得能引入在反應 8 之反應條件下不安定的於 AA3 之取

代基，例如在該方法之步驟3中於醛形成期間，硫甲基殘基會經歷氧化。



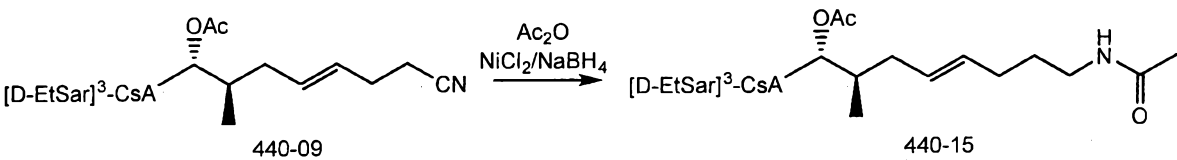
【0272】於氬氣氛下於乾燥 25 mL 燒瓶裝填 1.5 mL 之無水 THF 及二異丙胺 (87 μ L, 0.62 mmol)。將該溶液冷卻至 0 $^{\circ}$ C 並添加正丁基鋰 (於己烷中 2.5 M, 0.25 mL, 0.62 mmol)。該混合物係於 0 $^{\circ}$ C 下攪拌 20 分鐘，然後冷卻至 -70 $^{\circ}$ C。於 -70 $^{\circ}$ C 下將澄清之 LDA 溶液轉移至 404-76 (118 mg, 0.095 mmol) 及氯化鋰 (120 mg, 2.84 mmol) 於 1.5 mL 之無水 THF 中的溶液。於 -70 $^{\circ}$ C 下持續攪拌 2 小時。添加額外的正丁基鋰 (0.23 mL, 0.58 mmol)，然後添加碘甲烷 (118 μ L, 1.89 mmol)。使該反應回溫至 -20 $^{\circ}$ C，並於該溫度保持一夜。該反應係用飽和 NH_4Cl 溶液終止並以 EtOAc 萃取。該萃取物係經鹽水清洗、經 Na_2SO_4 乾燥以及蒸發至乾。粗製產物係經矽膠 (己烷/丙酮 3 : 1 $\rightarrow$ 2 : 1) 純化。

表 3：藉由反應 9 製備之化合物的實例 (根據上述 1,3 經改質環孢素衍生物之示意表示的 X 及 R^{23} ；及 X 中之 R 符號表示至 CsA 之 AA1 的附接結構)

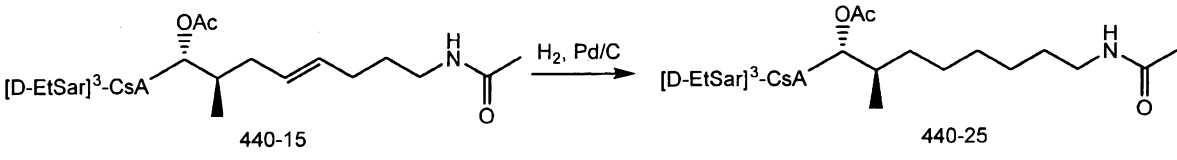
化合物	X	R ²³	異構物	MS (Na ⁺)
420-176-1		-CH ₃	D	1284.9
420-176-2		-CH ₃	L	1284.9
420-177-1		-CH ₃	D	1298.8
420-177-2		-CH ₃	L	1298.8
420-180-1		-CH ₃	D	1302.8
420-182-1		-CH ₃	D	1270.8
420-182-2		-CH ₃	L	1270.8
420-186		-CH ₂ CH ₃	L	1409.0
431-42		-SCH ₃	D/L ¹	1328.8
440-03		-SCH ₃	D	1319.1
440-78		-(CH ₂) ₃ N ⁺ (CH ₃) ₃	D/L ¹	1359.9 ²
440-34-3		-CH ₂ -	D	1416.2
440-36		-CH ₃	D	1251.1

¹ 異構物未分離；² m⁺信號。

腈化合物之醯胺形成(反醯胺(Reversed Amide)- 440-15之合成



440-25之合成



440-32之合成

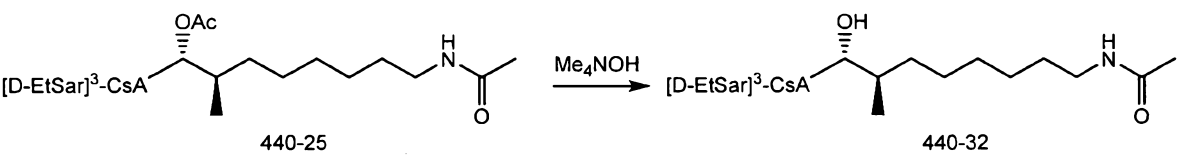
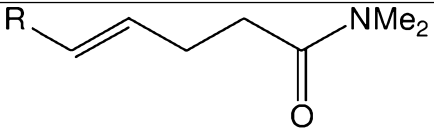
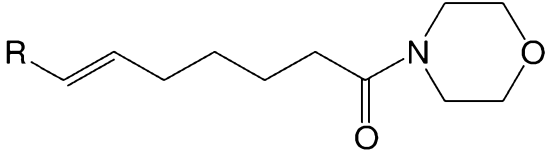
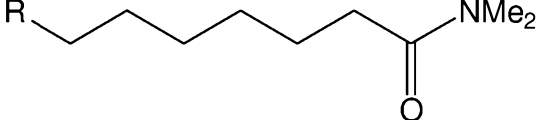
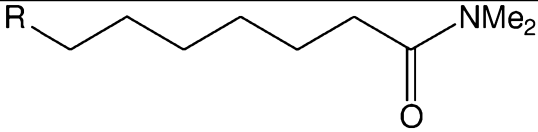
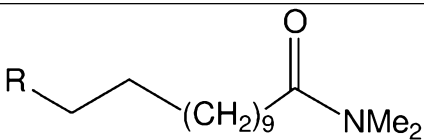
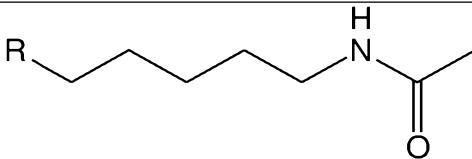
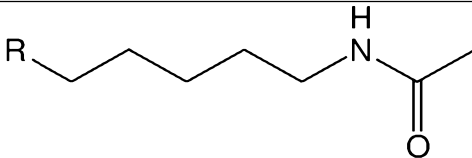
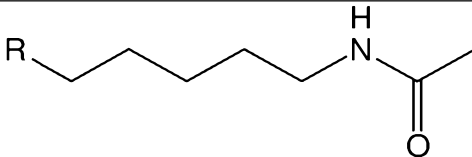
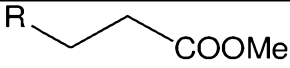
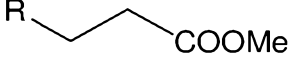
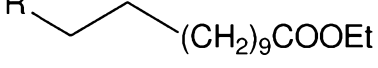


表 4：藉由減少威悌反應中所產生之雙鍵所獲得的 1,3-經改質環孢素化合物之實例

化合物	X	R ²³	異構物	MS (Na ⁺)
431-23		-CH ₃	L	1323.8
431-29		-CH ₃	L	1393.9
440-08		-CH ₃	D	1354.1
440-27		-CH ₂ CH ₃	D	1368.1

440-23		-CH ₃	D	1424.2
431-32		-CH ₃	D	1325.9
431-53		-CH ₂ CH ₃	L	1339.9
440-32		-CH ₂ CH ₃	D	1340.1
440-10-2		-CH ₃	D	1285.0
440-22-2		-CH ₂ CH ₃	D	1299.1
440-31		-CH ₃	D	1425.2

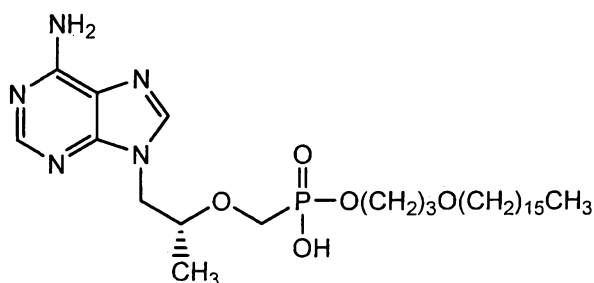
實施例 2

【0273】化合物II可根據已知製程、或其對於熟習本領域之人士而言顯而易見的變型製備。例如，化合物II可使用與先前針對9-S-[3-羥基-2-(磷鹽甲氧基)丙基]-腺嘌呤[(S)-HPMPA]衍生物所述者相似的方法合成(見Beadle等人，J. Med. Chem. 49, 2010-2015(2006)；Painter等人，Antimicrob. Agents Chemother. 51, 3505(2007)、及美國專利申請案公告2007/0003516號，該等文獻各係以全文引用方式併入本文中)。

【0274】製備本發明之化合物的鹽之範例方法係如下

所述。在下列說明中，除非另外指明，否則所有變數係如本文所述之式中所界定。下列非限制性敘述說明可用以獲得本文所述之化合物的一般方法。

【0275】在一實施態樣中，化合物II之鹽形式可藉由將化合物II溶解於適當的溶劑中來製備，



(化合物II)

將適用鹼添加至該溶劑與化合物II之混合物，及移除該溶劑以提供化合物II之鹽。

【0276】該製備中所使用之溶劑可為熟習本領域之人士已知的任何適用溶劑或提供產物之令人滿意產率的溶劑組合。在一實施態樣中，溶劑為至少兩種溶劑的混合物。溶劑之範例組合包括但不局限於二氯甲烷與甲醇、二氯甲烷與乙醇。在一實施態樣中，二氯甲烷與甲醇之莫耳比係在約1：1至9：1之範圍。在一實施態樣中，二氯甲烷與甲醇之莫耳比係在約7：3至9：1之範圍。在另一實施態樣中，二氯甲烷與甲醇之莫耳比為約9：1。

【0277】該製備中所使用之鹼可為熟習本領域之人士已知的任何適用鹼或提供產物之令人滿意產率的鹼組合。在一些實施態樣中，鹼為鹼金屬醇化物鹼。範例鹼包括但不局限於甲氧化鉀、甲氧化鈉、第三丁氧化鋰、氫氧化銨、氫氧化鈉、氫氧化鉀、及氫氧化鋰。

【0278】本文所述之方法可進一步包括再結晶以移除雜質、副產物、及未反應之起始材料的步驟。再結晶步驟包含於適當溫度下將產物溶解於適用溶劑，冷卻至適當溫度一段充足時間以使化合物II之鹽沉澱，過濾以提供化合物II之鹽。在一些實施態樣中，溶解步驟之溫度係在約50℃至80℃之範圍。

實施例3. 化合物I與化合物II之組合研究

【0279】化合物I及化合物II對於HBV之抗病毒活性係於各種不同細胞株(HepAD38、HepDE19及HepDES19)中進行試驗。HepAD38細胞株係自HepG2細胞株衍生出且經設計以安定地維持HBV(見Ladner等人，*Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 1997, 41, 1715-1720，其係以全文引用方式併入本文中)。DE19及DES19細胞株為人類肝腫瘤所衍生出的細胞株(見Guo等人之*J. Virol* 2007, 81, 12472-84，其係以全文引用方式併入本文中)。細胞中之活性HBV複製係藉由將四環素包括於細胞培養介質中而受抑制，其係結合至對四環素敏感的啟動子，且藉由移除四環素而誘發。HBV複製係藉由測量細胞中之HBV DNA的量來量化。

【0280】以各種不同濃度，單獨或以組合方式施加化合物I及化合物II以誘發細胞(即，無四環素之細胞)。其次，分離細胞內DNA並藉由聚合酶鏈反應(PCR)測量HBV DNA。在0至320 nM之化合物I及0至640 nM之化合物II的濃

度範圍中檢查HBV DNA之抑制百分比。針對二者藥物建立濃度相對於效果曲線(圖1A及1B、2A及2B、以及3A及3B)。此外，計算 IC_{50} (造成HBV DNA複製之50%抑制的抑制濃度)值(表6及7)。如圖1A、2A、及3A所示([化合物I] = 0之曲線)，相較於無該藥物之經誘發細胞，濃度範圍在5至320 nM之單獨施加的化合物I係以濃度相依方式減少細胞內HBV DNA。相似的，相較於無該藥物之經誘發細胞，濃度範圍在10至640 nM之單獨施加的化合物II係以濃度相依方式減少細胞內HBV DNA。見圖1B、2B、及3B([化合物II] = 0之曲線)。化合物I及化合物II之各種不同濃度的組合亦減少細胞內HBV DNA(見圖1 A及1B、2A及2B、以及3A及3B)。

【0281】如圖1 A及1B、2A及2B、以及3A及3B所繪之藉由化合物I與II之各種不同組合造成的細胞內HBV DNA減少程度係使用 Shipman-Prichard 協同性評分系統 (MacSynergy™ II program, Prichard 等人之 Antiviral Research 1990)分析，其中比較各組合之實驗觀察效果與理論之累加抑制。使用該比較以判定表示協同性(正分)或拮抗(負分)效果之組合分數(效果)。將所有正分及負分加總以計算反映這兩種藥物之完整濃度範圍的整體協同性及拮抗作用評分。評分量級反映根據下列四種種類之於活體內重要的協同作用/拮抗作用之程度及協同性/拮抗活性之概度：(1)協同性/拮抗作用量 = 0至25(對數量<2)：無意義的協同性/拮抗作用(即，只有累加效果)；(2)協同性/拮抗

作用量 = 25至50(對數量2至5)：少許但有意義量之協同性/拮抗作用；(3)協同性/拮抗作用量 = 50至100(對數量5至9)：於活體內可能重要的中等協同性/拮抗作用；(4)協同性/拮抗作用量>100(對數量>9)：於活體內可能重要的較強協同性/拮抗作用。如上述獲得之組合評分係示於表5。化合物I與不同濃度之化合物II組合以及化合物II與不同濃度之化合物I組合的IC₅₀值分別呈現於表6及7。

表5：化合物I(5至320 nM)與化合物II(10至640 nM)於各種不同細胞株中之MacSynergy™ II藥物組合評分

	協同性圖：(Prichard-Shipman MacSynergyII)95%信賴區間		
	HepAD38	DE19	DES19
協同性	232.15	136.98	175.8
95%信賴區間	324至140	222至52	270至82
拮抗作用	-22.86	-13.88	- 3
95%信賴區間	-6至-39	0至27	無意義

表6：化合物I於AD38、DE19及DES19細胞株中之IC₅₀值與化合物II濃度之函數關係

化合物 I (nM)	細胞株	化合物 II (nM)							
		0	10	20	40	80	160	320	640
	AD38	32.14	30.98	26.5	29.94	29.54	34.48	38.21	21.03
	DE19	32.85	29.52	25.97	27.31	27.78	33.63	37.54	23.28
	DES19	33.36	29.06	27.2	26.45	27.79	34.7	32.35	22.9

表 7：化合物 II 於 AD38、DE19 及 DES19 細胞株中之 IC₅₀ 值與化合物 I 濃度之函數關係

化合物 II (nM)	細胞株	化合物 I (nM)							
		0	5	10	20	40	80	160	320
	AD38	248.1	258.6	255.3	232	232.3	229.1	104.2	99.73
	DE19	253	270.3	255.2	212.6	237.2	225.7	83.94	109.6
	DES19	252.5	236.8	227.7	180.4	189.9	188.2	86.58	63.24

【0282】可合理預期組合使用之具有不同作用模式 (MOA) 的藥物展現累加效果。即，應合理地預期藥物「A」加上藥物「B」展現作為單一療法所給的藥物 A 加上作為單一療法所給之藥物 B 的個別活性。然而，彼此組合之受測化合物 I 及 II 於活體外展現協同性效果；效果大於單獨給予任一藥物所預測的效果。

【0283】如表 5 所示，化合物 I 及化合物 II 於 AD38、DES19 及 DE19 細胞中之活體外組合研究，於第一個研究中展現範圍大約 110 至 230 之協同性評分，及於第二個獨立的研究中展現範圍約 20 至 80 之評分。該等評分均表示協同性，從溫和協同性至強烈協同性。此外，當組合化合物 I 及化合物 II 時未發現顯著的拮抗效果。全部三種細胞株之協同性圖表係表示於圖 4A、4B、及 5。

【0284】協同作用之具體結果提供化合物 I 及化合物 II 之組合作為抗 HBV 及抗 HIV 療法的可能優點。例如，可能經由化合物 I 及化合物 II 之組合而在相對低藥物負擔下顯著減少 HBV 或 HIV 病毒負荷量 (例如，減少劑量數及 / 或減少劑量強度)，其又可減少脫靶效應 (off-target effect) (例如腎

毒性、肝毒性、心功能異常)。對HBV或HIV DNA產生協同性效果的機制亦有助於抑制HBV或HIV病毒負荷量之其他標記或HBV或HIV生命週期之階段，從而產生更有效之抗HBV或抗HIV療法。

實施例4 - 化合物I及化合物II於HBV基因轉殖小鼠模型中之獨立及組合抗HBV效果

目的

【0285】該研究目的係探討化合物I及化合物II單獨及組合投予於HBV基因轉殖小鼠模型中的效果。

方法

【0286】將化合物I及化合物II每天一次以餵食管餵食投予至HBV基因轉殖小鼠(其從整合至小鼠基因體之1.3x超長HBV基因體複製HBV)16天。表現大部分發生於肝細胞中。

治療組別(n = 8/組)：

a)載劑

b)化合物I低劑量 - 10 mg/kg/天

c)化合物I高劑量 - 50 mg/kg/天

d)化合物II低劑量 - 5 mg/kg/天

e)化合物II高劑量 - 10 mg/kg/天

f)化合物I低劑量(10)+ 化合物II低劑量(5)

【0287】於給藥16天之後，採集肝臟及血清並測量下列參數：

- a)藉由定量PCR(肝臟及血清)測量HBV DNA
- b)藉由ELISA(肝臟及血清)測量HBsAg
- c)藉由ELISA(血清)測量HBeAg。

【0288】化合物I濃度係藉由液態層析術-質譜法(血清)測量。

結果

【0289】圖6顯示於經載劑、化合物I及/或化合物II治療之後每mg肝臟的HBV DNA複本。如圖6中所示，單獨投予之化合物I降低肝臟HBV DNA。單獨投予之化合物II降低肝臟HBV DNA。化合物I及化合物II之組合比任一單獨藥物更大幅降低HBV DNA。

【0290】圖7顯示於經載劑、化合物I及/或化合物II治療之後的血清HBsAg水準。如圖7所示，高劑量化合物I降低血清HBsAg。單獨投予或與低劑量化合物I組合之化合物II不影響血清HBsAg。

【0291】圖8、9及10分別顯示肝臟HBsAg、血清HBV DNA、及血清HBeAg水準之圖表。如圖8、9及10所示，單獨或組合之化合物I及化合物II不影響肝臟HBsAg、血清HBV DNA、或血清HBeAg之水準。

【0292】圖11顯示血清中之化合物I的測得水準。如圖11所示，於給藥第16天之給藥後3小時之血清化合物I濃

度係與化合物I對於HBV DNA及HBsAg之效果相關。

【0293】化合物I及化合物II二者作為降低基因轉殖小鼠之肝臟中的HBV DNA之單一療法均非常有效。不像核苷或核苷酸類似物療法(包括本研究中之化合物II)，化合物I能降低血清HBsAg水準。

【0294】用化合物I及化合物II組合治療獲致HBV DNA累加性減少或更大幅減少。

等效物

【0295】熟習本領域之人士將認可或使用不超過例行實驗即能確定本文所述之特定實施態樣及方法的等效物。欲將此等等效物包括在本申請案範圍內。

本文所引用之所有專利、專利申請案與文獻參考係以引用的方式明確地併入本文中。



201902507

【發明摘要】

【中文發明名稱】

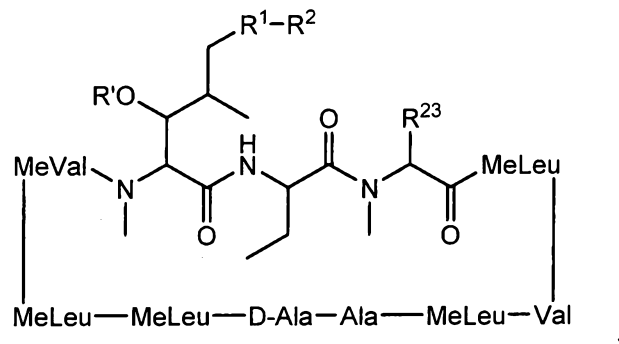
治療病毒感染之組合療法

【英文發明名稱】

COMBINATION THERAPY FOR TREATING VIRAL INFECTIONS

【中文】

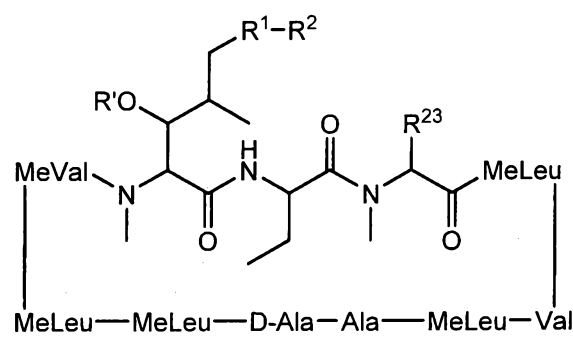
本申請案係關於治療及/或預防HBV疾病或HIV疾病或調節HBV或HIV複製之方法，其包含以與核苷類似物反轉錄酶抑制劑或核苷酸類似物反轉錄酶抑制劑組合的方式對有需要的對象投予式I化合物：



或其藥學上可接受之鹽。

【 英文 】

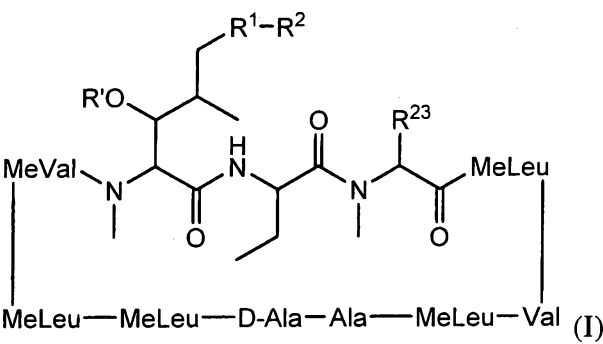
The present application relates to a method of treating and/or preventing a HBV disease or HIV disease or modulating HBV or HIV replication, comprising administering to a subject in need thereof a compound of Formula I:



or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in combination with a nucleoside analog reverse transcriptase inhibitor or a nucleotide analog reverse transcriptase inhibitor.

【指定代表圖】 無
【代表圖之符號簡單說明】 無

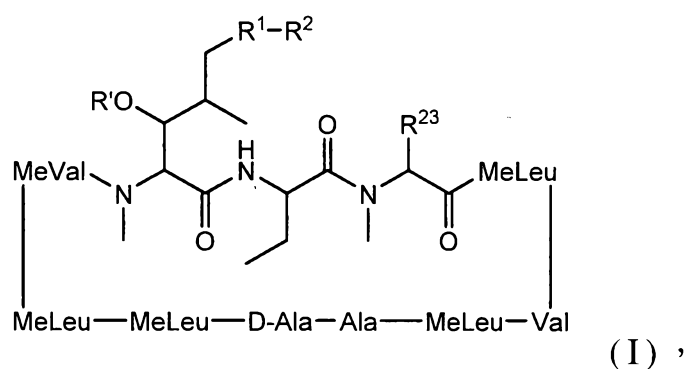
【特徵化學式】 式 I



【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種治療或預防B型肝炎病毒(HBV)疾病或人類免疫不全(HIV)疾病之方法，其包含以與核苷類似物反轉錄酶抑制劑或核苷酸類似物反轉錄酶抑制劑組合的方式對有需要的對象投予式I化合物：



或其藥學上可接受之鹽，其中：

R'為H或乙醯基；

R¹為長度2至15個碳原子之飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈；

R²係選自由下列所組成之群組：H；未經取代、N-取代、或N,N-二取代之醯胺；N-取代或未經取代之醯基受保護的胺；羧酸；N-取代或未經取代之胺；腈；酯；酮；羥基、二羥基、三羥基、或多羥基烷基；經取代或未經取代之芳基；隨意地含有選自由下列所組成之群組的取代基之飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈：酮類、羥基類、腈類、羧酸類、酯類、1,3-二噁唞類(1,3-dioxolanes)、鹵素類、及側氧基；含有選自由鹵化物類、酯類、及硝基所組成之群組的取代基之芳族基團；

其中該飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈係隨意地經該芳族基團取代；

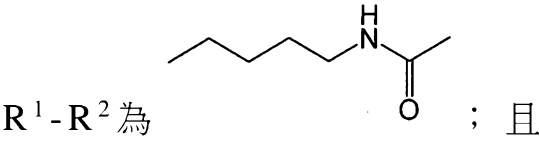
其中該芳族基團係隨意地經飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈取代；以及

R^{23} 為飽和或不飽和之直鏈或支鏈隨意地經取代之脂族碳鏈。

【第2項】

如申請專利範圍第1項之方法，其中：

R' 為H；



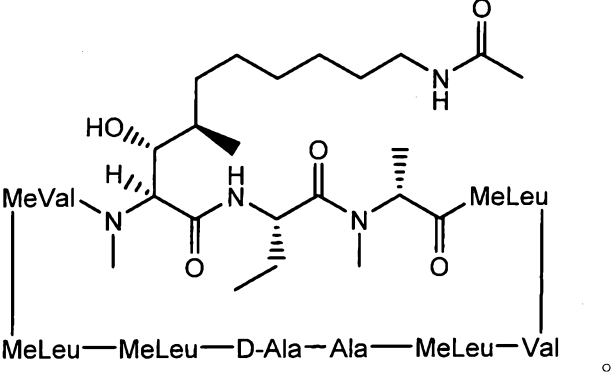
R^{23} 為甲基。

【第3項】

如申請專利範圍第3項之方法，其中式I化合物為D-表異構物，其中該D-表異構物之手性中心為附接有 R^{23} 之碳原子。

【第4項】

如申請專利範圍第3項之方法，其中式I化合物為：



【第5項】

如前述申請專利範圍中任一項之方法，其中該式I化合物或其藥學上可接受之鹽以及該核苷類似物反轉錄酶抑制劑或該核苷酸類似物反轉錄酶抑制劑係同時投予。

【第6項】

如申請專利範圍第1至5項中任一項之方法，其中該式I化合物或其藥學上可接受之鹽以及該核苷類似物反轉錄酶抑制劑或該核苷酸類似物反轉錄酶抑制劑係依序投予。

【第7項】

如申請專利範圍第7項之方法，其中該式I化合物或其藥學上可接受之鹽係於該核苷類似物反轉錄酶抑制劑或該核苷酸類似物反轉錄酶抑制劑之前投予。

【第8項】

如申請專利範圍第7項之方法，其中該核苷類似物反轉錄酶抑制劑或該核苷酸類似物反轉錄酶抑制劑係於該式I化合物或其藥學上可接受之鹽之前投予。

【第9項】

如申請專利範圍第1至5項中任一項之方法，其中該式I化合物或其藥學上可接受之鹽以及該核苷類似物反轉錄酶抑制劑或該核苷酸類似物反轉錄酶抑制劑係交替投予。

【第10項】

如申請專利範圍第1至5項中任一項之方法，其中該式I化合物或其藥學上可接受之鹽以及該核苷類似物反轉錄酶抑制劑或該核苷酸類似物反轉錄酶抑制劑係包含於同一

劑量單元形式。

【第11項】

如前述申請專利範圍中任一項之方法，其中該式I化合物或其藥學上可接受之鹽係口服投予。

【第12項】

如前述申請專利範圍中任一項之方法，其中該核苷類似物反轉錄酶抑制劑或該核苷酸類似物反轉錄酶抑制劑係口服投予。

【第13項】

如前述申請專利範圍中任一項之方法，其中該式I化合物或其藥學上可接受之鹽係以治療有效量投予。

【第14項】

如前述申請專利範圍中任一項之方法，其中該式I化合物或其藥學上可接受之鹽係以每天約 1 mg至每天約 1,000 mg之量投予。

【第15項】

如前述申請專利範圍中任一項之方法，其中該核苷類似物反轉錄酶抑制劑或該核苷酸類似物反轉錄酶抑制劑係以治療有效量投予。

【第16項】

如前述申請專利範圍中任一項之方法，其中該核苷類似物反轉錄酶抑制劑或該核苷酸類似物反轉錄酶抑制劑係以每天約 5 mg至每天約 400 mg之量投予。

【第17項】

如前述申請專利範圍中任一項之方法，其中該式I化合物或其藥學上可接受之鹽係每天投予一次、兩次、或至少三次。

【第18項】

如申請專利範圍第1至17項中任一項之方法，其中該式I化合物或其藥學上可接受之鹽係每天投予一次、每兩天一次、或每三天一次。

【第19項】

如申請專利範圍第1至17項中任一項之方法，其中該式I化合物或其藥學上可接受之鹽係每週投予一次。

【第20項】

如申請專利範圍第1至17項中任一項之方法，其中該式I化合物或其藥學上可接受之鹽係一週投予1、2、3、4、5、6、或7天。

【第21項】

如前述申請專利範圍中任一項之方法，其中該核苷類似物反轉錄酶抑制劑或該核苷酸類似物反轉錄酶抑制劑係每天投予一次、兩次、或至少三次。

【第22項】

如申請專利範圍第1至21項中任一項之方法，其中該核苷類似物反轉錄酶抑制劑或該核苷酸類似物反轉錄酶抑制劑係每天投予一次、每兩天一次、或每三天一次。

【第23項】

如申請專利範圍第1至21項中任一項之方法，其中該

核苷類似物反轉錄酶抑制劑或核苷酸類似物反轉錄酶抑制劑係每週投予一次。

【第24項】

如申請專利範圍第1至21項中任一項之方法，其中該核苷類似物反轉錄酶抑制劑或該核苷酸類似物反轉錄酶抑制劑係一週投予1、2、3、4、5、6、或7天。

【第25項】

如前述申請專利範圍中任一項之方法，其中該式I化合物或其藥學上可接受之鹽以及該核苷類似物反轉錄酶抑制劑或該核苷酸類似物反轉錄酶抑制劑係以相同給藥頻率投予。

【第26項】

如前述申請專利範圍中任一項之方法，其中該式I化合物或其藥學上可接受之鹽係投予至少一個月、至少三個月、至少六個月、至少五年、至少十年、或該對象壽命期間。

【第27項】

如前述申請專利範圍中任一項之方法，其中該核苷類似物反轉錄酶抑制劑或該核苷酸類似物反轉錄酶抑制劑係投予至少一個月、至少三個月、至少六個月、至少五年、至少十年、或該對象壽命期間。

【第28項】

如前述申請專利範圍中任一項之方法，其中該式I化合物或其藥學上可接受之鹽以及該核苷類似物反轉錄酶抑

制劑或該核苷酸類似物反轉錄酶抑制劑係以相同治療期間投予。

【第29項】

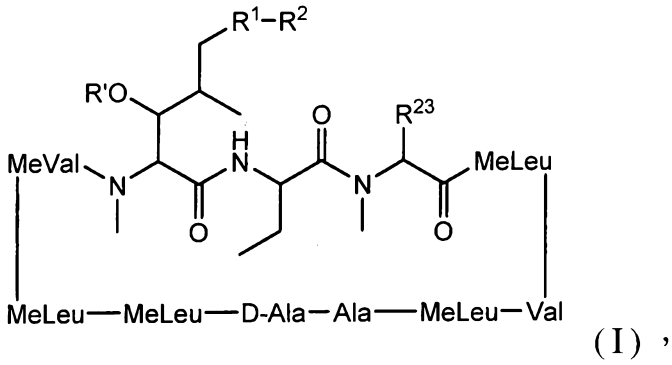
如前述申請專利範圍中任一項之方法，其中該對象為人類。

【第30項】

如前述申請專利範圍中任一項之方法，其中該核苷類似物反轉錄酶抑制劑或該核苷酸類似物反轉錄酶抑制劑及該式I化合物係時間相近地投予。

【第31項】

一種調節包含HBV DNA或HIV DNA之細胞中的HBV或HIV複製之方法，其包含使該細胞與和有效量之核苷類似物反轉錄酶抑制劑或核苷酸類似物反轉錄酶抑制劑組合的有效量之式I化合物：



或其藥學上可接受之鹽接觸，其中：

R'為H或乙醯基；

R¹為長度2至15個碳原子之飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈；

R²係選自由下列所組成之群組：H；未經取代、N-取

代、或N,N-二取代之醯胺；N-取代或未經取代之醯基受保護的胺；羧酸；N-取代或未經取代之胺；腈；酯；酮；羥基、二羥基、三羥基、或多羥基烷基；經取代或未經取代之芳基；隨意地含有選自由下列所組成之群組的取代基之飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈：酮類、羥基類、腈類、羧酸類、酯類、1,3-二噁啉類、鹵素類、及側氧基；含有選自由鹵化物類、酯類、及硝基所組成之群組的取代基之芳族基團；

其中該飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈係隨意地經該芳族基團取代；

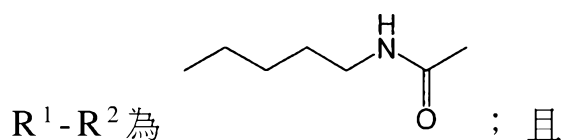
其中該芳族基團係隨意地經飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈取代；以及

R^{23} 為飽和或不飽和之直鏈或支鏈隨意地經取代之脂族碳鏈。

【第32項】

如申請專利範圍第31項之方法，其中：

R' 為H；



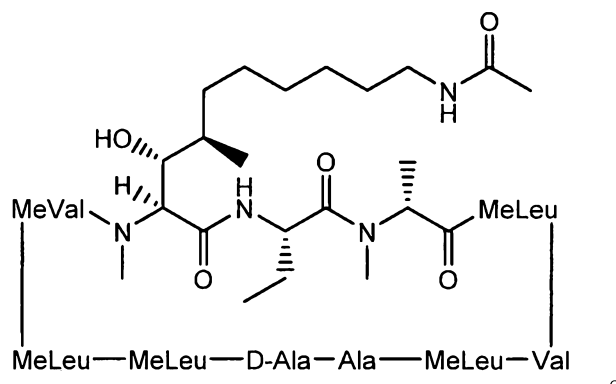
R^{23} 為甲基。

【第33項】

如申請專利範圍第33項之方法，其中式I-A化合物為D-表異構物，其中該D-表異構物之手性中心為附接有 R^{23} 之碳原子。

【第34項】

如申請專利範圍第33項之方法，其中式I-A化合物為：



【第35項】

如申請專利範圍第31項之方法，其中有效量之式I化合物或其藥學上可接受之鹽以及該核苷類似物反轉錄酶抑制劑或該核苷酸類似物反轉錄酶抑制劑係各為足以抑制或使HBV複製減少至少50%的量。

【第36項】

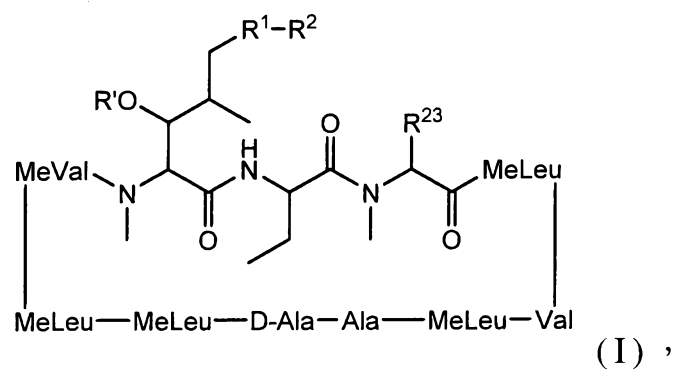
如申請專利範圍第31項之方法，其中有效量之式I化合物或其藥學上可接受之鹽以及該核苷類似物反轉錄酶抑制劑或該核苷酸類似物反轉錄酶抑制劑係各為足以抑制或使HBV複製減少至少70%的量。

【第37項】

如申請專利範圍第31項之方法，其中有效量之式I化合物或其藥學上可接受之鹽以及該核苷類似物反轉錄酶抑制劑或該核苷酸類似物反轉錄酶抑制劑係各為足以抑制或使HBV複製減少至少90%的量。

【第38項】

一種調節HBV或HIV複製之方法，其包含以與核苷類似物反轉錄酶抑制劑或核苷酸類似物反轉錄酶抑制劑組合的方式對有需要的對象投予式I化合物：



或其藥學上可接受之鹽，其中：

R'為H或乙醯基；

R¹為長度2至15個碳原子之飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈；

R²係選自由下列所組成之群組：H；未經取代、N-取代、或N,N-二取代之醯胺；N-取代或未經取代之醯基受保護的胺；羧酸；N-取代或未經取代之胺；腈；酯；酮；羥基、二羥基、三羥基、或多羥基烷基；經取代或未經取代之芳基；隨意地含有選自由下列所組成之群組的取代基之飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈：酮類、羥基類、腈類、羧酸類、酯類、1,3-二噁啉類、鹵素類、及側氧基；含有選自由鹵化物類、酯類、及硝基所組成之群組的取代基之芳族基團；

其中該飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈係隨意地經該芳族基團取代；

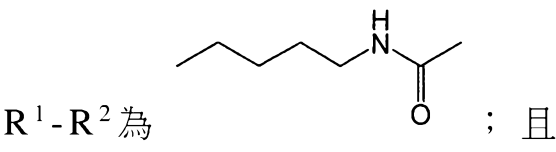
其中該芳族基團係隨意地經飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈取代；以及

R^{23} 為飽和或不飽和之直鏈或支鏈隨意地經取代之脂族碳鏈。

【第39項】

如申請專利範圍第40項之方法，其中：

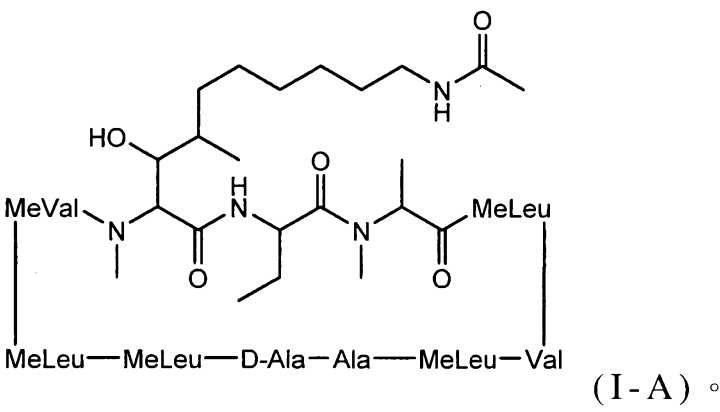
R' 為H；



R^{23} 為甲基。

【第40項】

如申請專利範圍第40項之方法，其中該式I化合物為式I-A化合物：

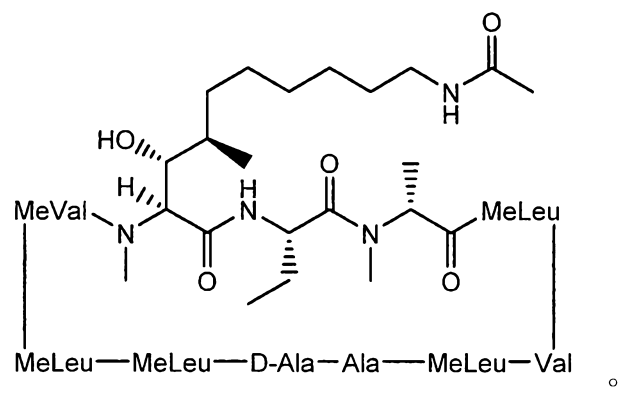


【第41項】

如申請專利範圍第42項之方法，其中式I-A化合物為D-表異構物，其中該D-表異構物之手性中心為附接有 R^{23} 之碳原子。

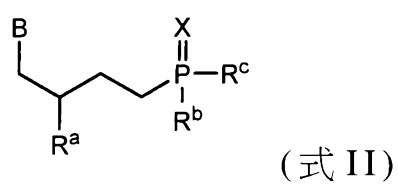
【第42項】

如申請專利範圍第43項之方法，其中式 I-A 化合物為：



【第43項】

如前述申請專利範圍中任一項之方法，其中該核苷類似物反轉錄酶抑制劑或該核苷酸類似物反轉錄酶抑制劑為式 II 化合物：



或其藥學上可接受之鹽，其中：

B 為嘌呤或嘧啶鹼；

R^a 為 H、甲基、乙基、-CH₂OH、-CH₂-CH₂OH、-CH(OH)-CH₃、或 C₁₋₆ 鹵代烷基；

R^b 為氟、羥基、-OR^{2a}、-BH₃、C₁₋₈ 烷基、C₂₋₈ 烯基、C₂₋₈ 炔基、C₁₋₈ 雜烷基、C₂₋₈ 雜烯基、C₂₋₈ 雜炔基、或 -NR'H；

R^{2a} 為 C₁₋₈ 烷基、C₂₋₈ 烯基、C₂₋₈ 炔基、C₁₋₈ 雜烷基、C₂₋₈ 雜烯基、C₂₋₈ 雜炔基、-P(=O)(OH)₂、或 -P(=O)(OH)OP(=O)(OH)₂；

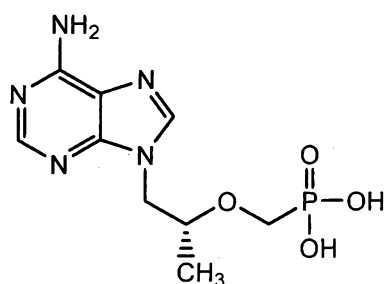
R' 為 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-8} 雜烷基、 C_{2-8} 雜烯基、 C_{2-8} 雜炔基、或 C_{6-10} 芳基；

R^c 為 $-OH$ 或 $-O(CH_2)_mO(CH_2)_nCH_3$ ，其中 m 為 2 至 5 且 n 為 11 至 21；以及

X 為 硒、硫、或氧。

【第 44 項】

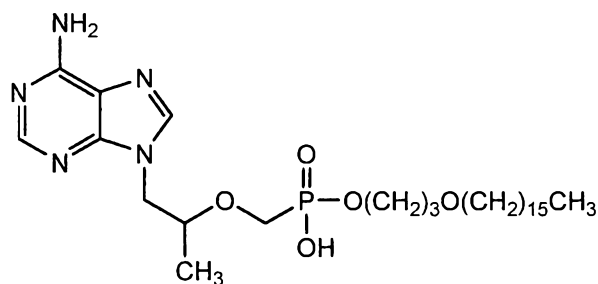
如申請專利範圍第 45 項之方法，其中該核苷類似物反轉錄酶抑制劑或該核苷酸類似物反轉錄酶抑制劑係替諾福韋 (tenofovir)：



或其藥學上可接受之鹽或前藥。

【第 45 項】

如申請專利範圍第 45 項之方法，其中該核苷類似物反轉錄酶抑制劑或該核苷酸類似物反轉錄酶抑制劑為式 II-A 化合物：

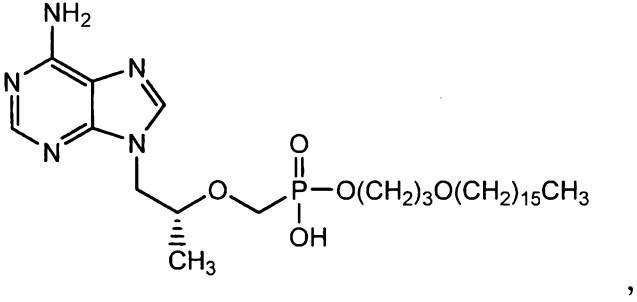


(II-A)，

或其藥學上可接受之鹽。

【第46項】

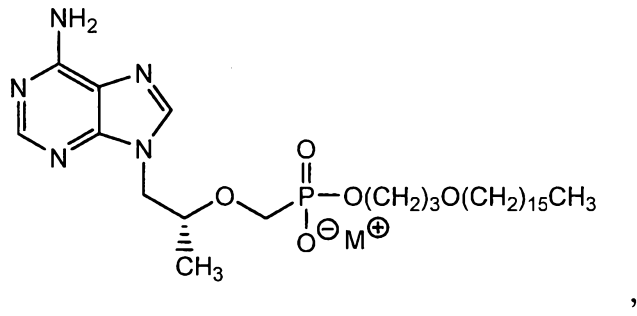
如申請專利範圍第47項之方法，其中式II-A化合物為：



或其藥學上可接受之鹽。

【第47項】

如申請專利範圍第47項之方法，其中式II-A化合物的藥學上可接受之鹽為：



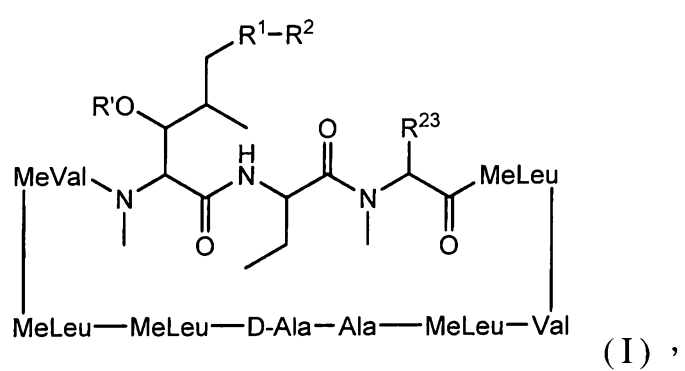
其中 M^+ 為 Na^+ 、 Li^+ 、 K^+ 、 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 、或 $NR_aR_bR_cR_d^+$ 且 R_a 、 R_b 、 R_c 、及 R_d 各自獨立地為氫或 C_{1-5} 烷基。

【第48項】

如申請專利範圍第49項之方法，其中 M^+ 為 K^+ 。

【第49項】

一種式I化合物：



或其藥學上可接受之鹽，其中：

R'為H或乙醯基；

R¹為長度2至15個碳原子之飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈；

R²係選自由下列所組成之群組：H；未經取代、N-取代、或N,N-二取代之醯胺；N-取代或未經取代之醯基受保護的胺；羧酸；N-取代或未經取代之胺；腈；酯；酮；羥基、二羥基、三羥基、或多羥基烷基；經取代或未經取代之芳基；隨意地含有選自由下列所組成之群組的取代基之飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈：酮類、羥基類、腈類、羧酸類、酯類、1,3-二噁啉類、鹵素類、及側氧基；含有選自由鹵化物類、酯類、及硝基所組成之群組的取代基之芳族基團；

其中該飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈係隨意地經該芳族基團取代；

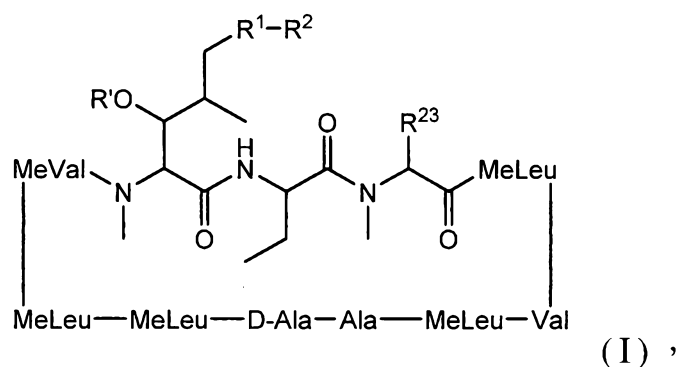
其中該芳族基團係隨意地經飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈取代；以及

R²³為飽和或不飽和之直鏈或支鏈隨意地經取代之脂族碳鏈；

其係用於治療或預防有需要的對象之HBV疾病或HIV疾病，或調節HBV或HIV複製，其中亦對該對象投予核苷類似物反轉錄酶抑制劑或核苷酸類似物反轉錄酶抑制劑。

【第50項】

一種用於治療或預防有需要的對象之HBV疾病或HIV疾病，或調節HBV或HIV複製的核苷類似物反轉錄酶抑制劑或核苷酸類似物反轉錄酶抑制劑，其中亦對該對象投予式I化合物：



或其藥學上可接受之鹽，其中：

R'為H或乙醯基；

R¹為長度2至15個碳原子之飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈；

R²係選自由下列所組成之群組：H；未經取代、N-取代、或N,N-二取代之醯胺；N-取代或未經取代之醯基受保護的胺；羧酸；N-取代或未經取代之胺；腈；酯；酮；羥基、二羥基、三羥基、或多羥基烷基；經取代或未經取代之芳基；隨意地含有選自由下列所組成之群組的取代基之飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈：酮類、羥基類、腈類、羧酸類、酯類、1,3-二噁啉類、鹵素類、及側氧基；

含有選自由鹵化物類、酯類、及硝基所組成之群組的取代基之芳族基團；

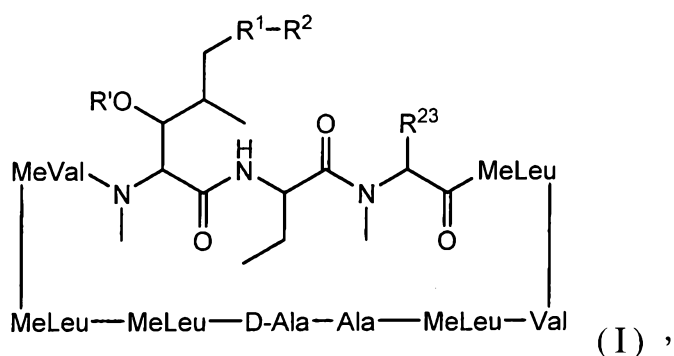
其中該飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈係隨意地經該芳族基團取代；

其中該芳族基團係隨意地經飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈取代；以及

R^{23} 為飽和或不飽和之直鏈或支鏈隨意地經取代之脂族碳鏈。

【第51項】

一種式I化合物：



或其藥學上可接受之鹽，其中：

R' 為H或乙醯基；

R^1 為長度2至15個碳原子之飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈；

R^2 係選自由下列所組成之群組：H；未經取代、N-取代、或N,N-二取代之醯胺；N-取代或未經取代之醯基受保護的胺；羧酸；N-取代或未經取代之胺；腈；酯；酮；羥基、二羥基、三羥基、或多羥基烷基；經取代或未經取代之芳基；隨意地含有選自由下列所組成之群組的取代基之

飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈：酮類、羥基類、腈類、羧酸類、酯類、1,3-二噁啉類、鹵素類、及側氧基；含有選自由鹵化物類、酯類、及硝基所組成之群組的取代基之芳族基團；

其中該飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈係隨意地經該芳族基團取代；

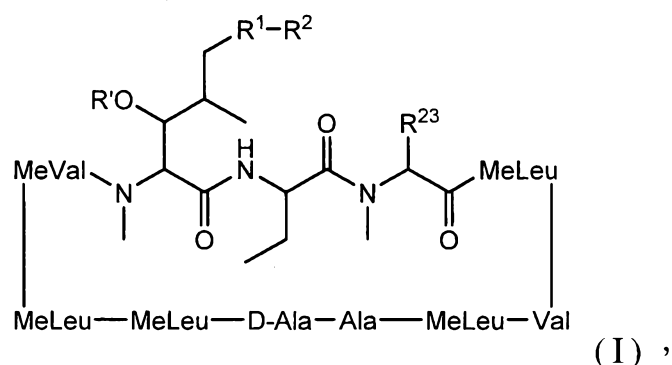
其中該芳族基團係隨意地經飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈取代；以及

R^{23} 為飽和或不飽和之直鏈或支鏈隨意地經取代之脂族碳鏈；

其係用於製造供治療或預防有需要的對象之**HBV**疾病或**HIV**疾病，或調節**HBV**或**HIV**複製的藥物，其中亦對該對象投予核苷類似物反轉錄酶抑制劑或核苷酸類似物反轉錄酶抑制劑。

【第52項】

一種用於製造供治療或預防有需要的對象之**HBV**疾病或**HIV**疾病，或調節**HBV**或**HIV**複製的藥物之核苷類似物反轉錄酶抑制劑或核苷酸類似物反轉錄酶抑制劑，其中亦對該對象投予式I化合物：



或其藥學上可接受之鹽，其中：

R' 為 H 或乙醯基；

R^1 為長度 2 至 15 個碳原子之飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈；

R^2 係選自由下列所組成之群組：H；未經取代、N-取代、或 N,N-二取代之醯胺；N-取代或未經取代之醯基受保護的胺；羧酸；N-取代或未經取代之胺；腈；酯；酮；羥基、二羥基、三羥基、或多羥基烷基；經取代或未經取代之芳基；隨意地含有選自由下列所組成之群組的取代基之飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈：酮類、羥基類、腈類、羧酸類、酯類、1,3-二噁啉類、鹵素類、及側氧基；含有選自由鹵化物類、酯類、及硝基所組成之群組的取代基之芳族基團；

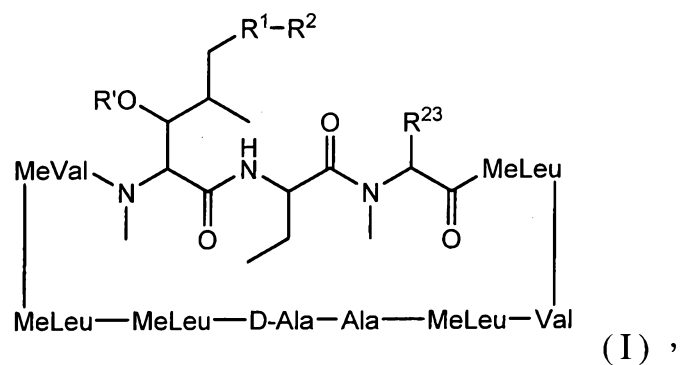
其中該飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈係隨意地經該芳族基團取代；

其中該芳族基團係隨意地經飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈取代；以及

R^{23} 為飽和或不飽和之直鏈或支鏈隨意地經取代之脂族碳鏈。

【第 53 項】

一種式 I 化合物或其藥學上可接受之鹽的用途：



其中：

R'為H或乙醯基；

R¹為長度2至15個碳原子之飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈；

R²係選自由下列所組成之群組：H；未經取代、N-取代、或N,N-二取代之醯胺；N-取代或未經取代之醯基受保護的胺；羧酸；N-取代或未經取代之胺；腈；酯；酮；羥基、二羥基、三羥基、或多羥基烷基；經取代或未經取代之芳基；隨意地含有選自由下列所組成之群組的取代基之飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈：酮類、羥基類、腈類、羧酸類、酯類、1,3-二噁啉類、鹵素類、及側氧基；含有選自由鹵化物類、酯類、及硝基所組成之群組的取代基之芳族基團；

其中該飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈係隨意地經該芳族基團取代；

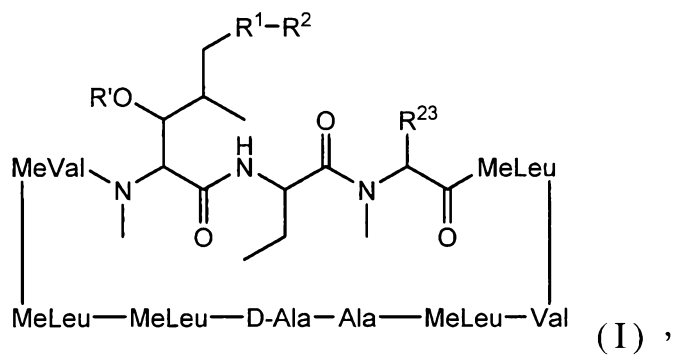
其中該芳族基團係隨意地經飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈取代；以及

R²³為飽和或不飽和之直鏈或支鏈隨意地經取代之脂族碳鏈；

其係用於製造供治療或預防有需要的對象之HBV疾病或HIV疾病，或調節HBV或HIV複製的藥物，其中亦對該對象投予核苷類似物反轉錄酶抑制劑或核苷酸類似物反轉錄酶抑制劑。

【第54項】

一種核苷類似物反轉錄酶抑制劑或核苷酸類似物反轉錄酶抑制劑的用途，其係用於製造供治療或預防有需要的對象之HBV疾病或HIV疾病，或調節HBV或HIV複製的藥物，其中亦對該對象投予式I化合物：



或其藥學上可接受之鹽，其中：

R'為H或乙醯基；

R¹為長度2至15個碳原子之飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈；

R²係選自由下列所組成之群組：H；未經取代、N-取代、或N,N-二取代之醯胺；N-取代或未經取代之醯基受保護的胺；羧酸；N-取代或未經取代之胺；腈；酯；酮；羥基、二羥基、三羥基、或多羥基烷基；經取代或未經取代之芳基；隨意地含有選自由下列所組成之群組的取代基之飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈：酮類、羥基類、腈

類、羧酸類、酯類、1,3-二噁啉類、鹵素類、及側氧基；含有選自由鹵化物類、酯類、及硝基所組成之群組的取代基之芳族基團；

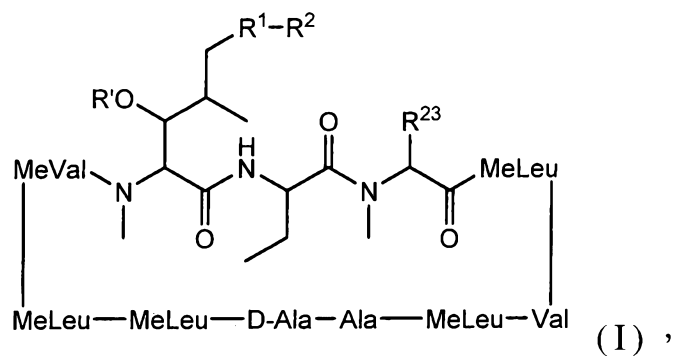
其中該飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈係隨意地經該芳族基團取代；

其中該芳族基團係隨意地經飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈取代；以及

R^{23} 為飽和或不飽和之直鏈或支鏈隨意地經取代之脂族碳鏈。

【第55項】

一種式I化合物：



或其藥學上可接受之鹽，其中：

R' 為H或乙醯基；

R^1 為長度2至15個碳原子之飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈；

R^2 係選自由下列所組成之群組：H；未經取代、N-取代、或N,N-二取代之醯胺；N-取代或未經取代之醯基受保護的胺；羧酸；N-取代或未經取代之胺；腈；酯；酮；羥基、二羥基、三羥基、或多羥基烷基；經取代或未經取代

之芳基；隨意地含有選自由下列所組成之群組的取代基之飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈：酮類、羥基類、腈類、羧酸類、酯類、1,3-二噁啉類、鹵素類、及側氧基；含有選自由鹵化物類、酯類、及硝基所組成之群組的取代基之芳族基團；

其中該飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈係隨意地經該芳族基團取代；

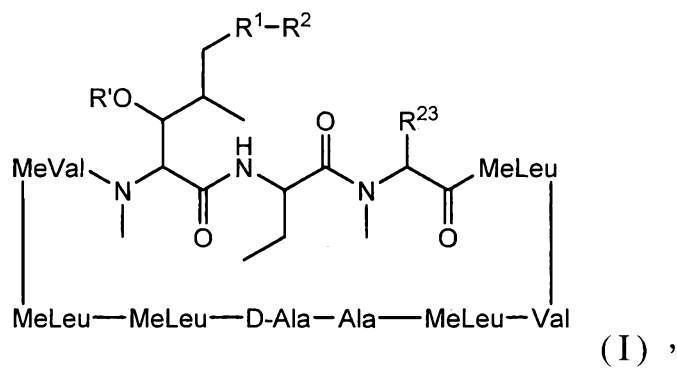
其中該芳族基團係隨意地經飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈取代；以及

R^{23} 為飽和或不飽和之直鏈或支鏈隨意地經取代之脂族碳鏈；

其係與核苷類似物反轉錄酶抑制劑或核苷酸類似物反轉錄酶抑制劑組合使用，用於治療或預防有需要的對象之HBV疾病或HIV疾病，或調節HBV或HIV複製。

【第56項】

一種核苷類似物反轉錄酶抑制劑或核苷酸類似物反轉錄酶抑制劑，其係與式I化合物或其藥學上可接受之鹽組合使用：



其中：

R' 為 H 或乙醯基；

R^1 為長度 2 至 15 個碳原子之飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈；

R^2 係選自由下列所組成之群組：H；未經取代、N-取代、或 N,N-二取代之醯胺；N-取代或未經取代之醯基受保護的胺；羧酸；N-取代或未經取代之胺；腈；酯；酮；羥基、二羥基、三羥基、或多羥基烷基；經取代或未經取代之芳基；隨意地含有選自由下列所組成之群組的取代基之飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈：酮類、羥基類、腈類、羧酸類、酯類、1,3-二噁啉類、鹵素類、及側氧基；含有選自由鹵化物類、酯類、及硝基所組成之群組的取代基之芳族基團；

其中該飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈係隨意地經該芳族基團取代；

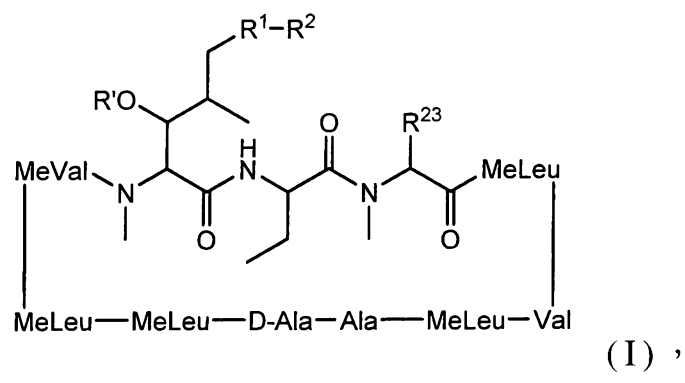
其中該芳族基團係隨意地經飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈取代；以及

R^{23} 為飽和或不飽和之直鏈或支鏈隨意地經取代之脂族碳鏈；

用於治療或預防有需要的對象之 HBV 疾病或 HIV 疾病，或調節 HBV 或 HIV 複製。

【第 57 項】

一種式 I 化合物：



或其藥學上可接受之鹽，其中：

R'為H或乙醯基；

R¹為長度2至15個碳原子之飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈；

R²係選自由下列所組成之群組：H；未經取代、N-取代、或N,N-二取代之醯胺；N-取代或未經取代之醯基受保護的胺；羧酸；N-取代或未經取代之胺；腈；酯；酮；羥基、二羥基、三羥基、或多羥基烷基；經取代或未經取代之芳基；隨意地含有選自由下列所組成之群組的取代基之飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈：酮類、羥基類、腈類、羧酸類、酯類、1,3-二噁啉類、鹵素類、及側氧基；含有選自由鹵化物類、酯類、及硝基所組成之群組的取代基之芳族基團；

其中該飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈係隨意地經該芳族基團取代；

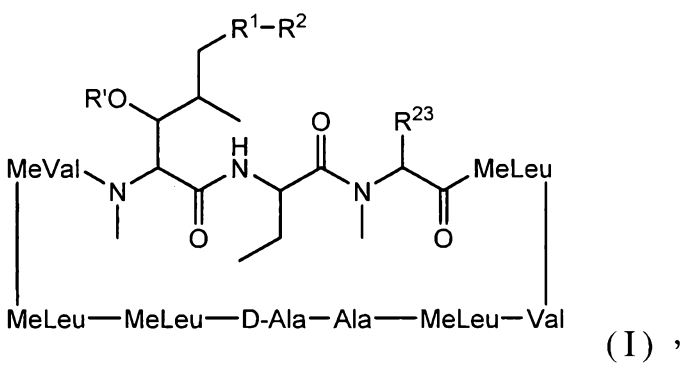
其中該芳族基團係隨意地經飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈取代；以及

R²³為飽和或不飽和之直鏈或支鏈隨意地經取代之脂族碳鏈；

用於製造供與核苷類似物反轉錄酶抑制劑或核苷酸類似物反轉錄酶抑制劑之組合療法的藥物，供治療或預防有需要的對象之HBV疾病或HIV疾病，或調節HBV或HIV複製。

【第58項】

一種核苷類似物反轉錄酶抑制劑或核苷酸類似物反轉錄酶抑制劑，其係用於製造與式I化合物或其藥學上可接受之鹽之組合療法的藥物：



其中：

R'為H或乙醯基；

R¹為長度2至15個碳原子之飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈；

R²係選自由下列所組成之群組：H；未經取代、N-取代、或N,N-二取代之醯胺；N-取代或未經取代之醯基受保護的胺；羧酸；N-取代或未經取代之胺；腈；酯；酮；羥基、二羥基、三羥基、或多羥基烷基；經取代或未經取代之芳基；隨意地含有選自由下列所組成之群組的取代基之飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈：酮類、羥基類、腈類、羧酸類、酯類、1,3-二噁啉類、鹵素類、及側氧基；

含有選自由鹵化物類、酯類、及硝基所組成之群組的取代基之芳族基團；

其中該飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈係隨意地經該芳族基團取代；

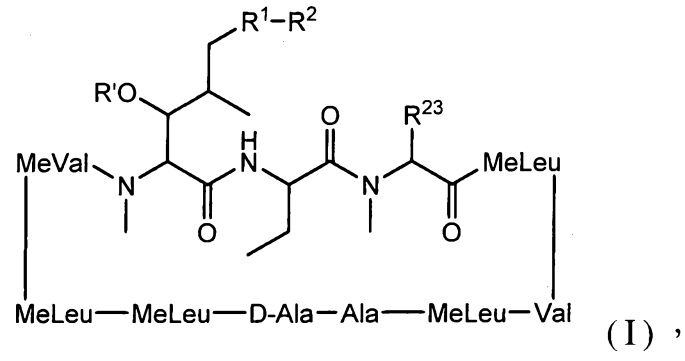
其中該芳族基團係隨意地經飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈取代；以及

R^{23} 為飽和或不飽和之直鏈或支鏈隨意地經取代之脂族碳鏈；

供治療或預防有需要的對象之HBV疾病或HIV疾病，或調節HBV或HIV複製。

【第59項】

一種式I化合物或其藥學上可接受之鹽的用途：



其中：

R' 為H或乙醯基；

R^1 為長度2至15個碳原子之飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈；

R^2 係選自由下列所組成之群組：H；未經取代、N-取代、或N,N-二取代之醯胺；N-取代或未經取代之醯基受保護的胺；羧酸；N-取代或未經取代之胺；腈；酯；酮；羧

基、二羥基、三羥基、或多羥基烷基；經取代或未經取代之芳基；隨意地含有選自由下列所組成之群組的取代基之飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈：酮類、羥基類、腈類、羧酸類、酯類、1,3-二噁啉類、鹵素類、及側氧基；含有選自由鹵化物類、酯類、及硝基所組成之群組的取代基之芳族基團；

其中該飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈係隨意地經該芳族基團取代；

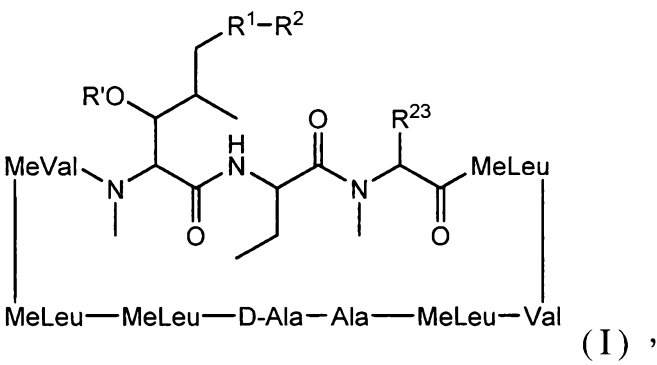
其中該芳族基團係隨意地經飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈取代；以及

R^{23} 為飽和或不飽和之直鏈或支鏈隨意地經取代之脂族碳鏈；

用於製造供與核苷類似物反轉錄酶抑制劑或核苷酸類似物反轉錄酶抑制劑之組合療法的藥物，供治療或預防有需要的對象之HBV疾病或HIV疾病，或調節HBV或HIV複製。

【第60項】

一種核苷類似物反轉錄酶抑制劑或核苷酸類似物反轉錄酶抑制劑之用途，其係用於製造與式I化合物或其藥學上可接受之鹽之組合療法的藥物：



其中：

R'為H或乙醯基；

R¹為長度2至15個碳原子之飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈；

R²係選自由下列所組成之群組：H；未經取代、N-取代、或N,N-二取代之醯胺；N-取代或未經取代之醯基受保護的胺；羧酸；N-取代或未經取代之胺；腈；酯；酮；羥基、二羥基、三羥基、或多羥基烷基；經取代或未經取代之芳基；隨意地含有選自由下列所組成之群組的取代基之飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈：酮類、羥基類、腈類、羧酸類、酯類、1,3-二噁啉類、鹵素類、及側氧基；含有選自由鹵化物類、酯類、及硝基所組成之群組的取代基之芳族基團；

其中該飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈係隨意地經該芳族基團取代；

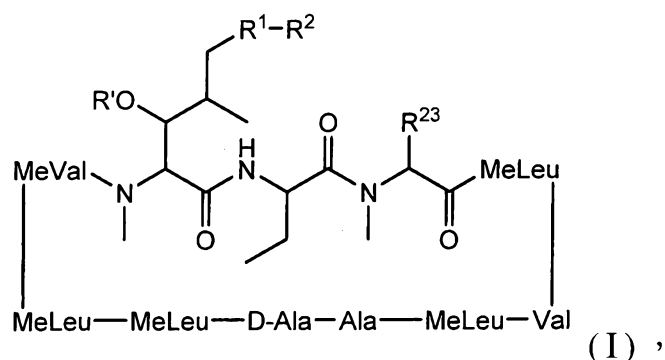
其中該芳族基團係隨意地經飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈取代；以及

R²³為飽和或不飽和之直鏈或支鏈隨意地經取代之脂族碳鏈；

用於治療或預防有需要的對象之 HBV 疾病或 HIV 疾病，或調節 HBV 或 HIV 複製。

【第 61 項】

一種用於治療或預防 HBV 疾病或 HIV 疾病，或調節 HBV 或 HIV 複製之套組，其包括包含式 I 化合物或其藥學上可接受之鹽的第一容器：



其中：

R' 為 H 或乙醯基；

R¹ 為長度 2 至 15 個碳原子之飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈；

R² 係選自由下列所組成之群組：H；未經取代、N-取代、或 N,N-二取代之醯胺；N-取代或未經取代之醯基受保護的胺；羧酸；N-取代或未經取代之胺；腈；酯；酮；羥基、二羥基、三羥基、或多羥基烷基；經取代或未經取代之芳基；隨意地含有選自由下列所組成之群組的取代基之飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈：酮類、羥基類、腈類、羧酸類、酯類、1,3-二噁啉類、鹵素類、及側氧基；含有選自由鹵化物類、酯類、及硝基所組成之群組的取代基之芳族基團；

其中該飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈係隨意地經該芳族基團取代；

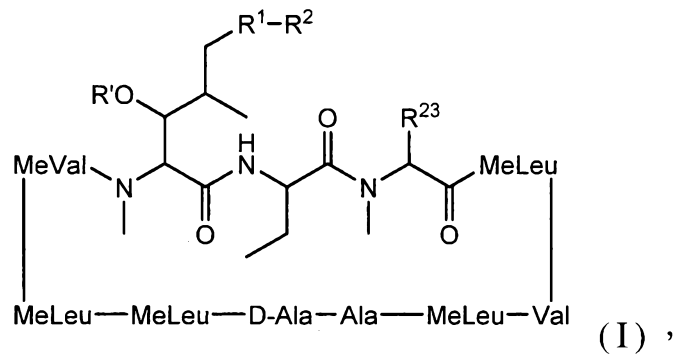
其中該芳族基團係隨意地經飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈取代；以及

R^{23} 為飽和或不飽和之直鏈或支鏈隨意地經取代之脂族碳鏈；

以及包含核苷類似物反轉錄酶抑制劑或核苷酸類似物反轉錄酶抑制劑之第二容器。

【第62項】

一種藥學組成物，其包含式I化合物：



或其藥學上可接受之鹽，其中：

R'為H或乙醯基；

R¹為長度2至15個碳原子之飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈；

R²係選自由下列所組成之群組：H；未經取代、N-取代、或N,N-二取代之醯胺；N-取代或未經取代之醯基受保護的胺；羧酸；N-取代或未經取代之胺；腓；酯；酮；羥基、二羥基、三羥基、或多羥基烷基；經取代或未經取代之芳基；隨意地含有選自由下列所組成之群組的取代基之

飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈：酮類、羥基類、腈類、羧酸類、酯類、1,3-二噁啉類、鹵素類、及側氧基；含有選自由鹵化物類、酯類、及硝基所組成之群組的取代基之芳族基團；

其中該飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈係隨意地經該芳族基團取代；

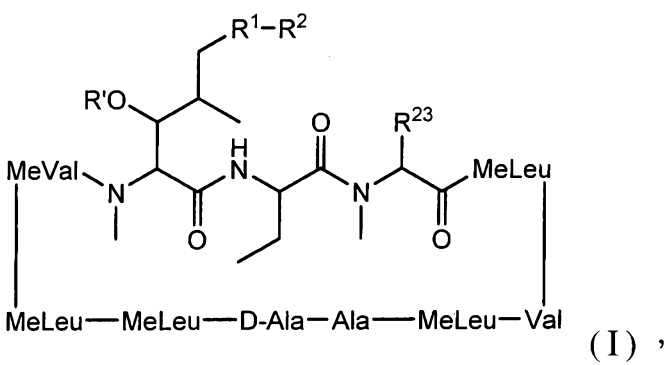
其中該芳族基團係隨意地經飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈取代；以及

R^{23} 為飽和或不飽和之直鏈或支鏈隨意地經取代之脂族碳鏈；

以及核苷類似物反轉錄酶抑制劑或核苷酸類似物反轉錄酶抑制劑。

【第63項】

一種藥學組成物，其包含式I化合物：



或其藥學上可接受之鹽，其中：

R' 為H或乙醯基；

R^1 為長度2至15個碳原子之飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈；

R^2 係選自由下列所組成之群組：H；未經取代、N-取

代、或N,N-二取代之醯胺；N-取代或未經取代之醯基受保護的胺；羧酸；N-取代或未經取代之胺；腈；酯；酮；羥基、二羥基、三羥基、或多羥基烷基；經取代或未經取代之芳基；隨意地含有選自由下列所組成之群組的取代基之飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈：酮類、羥基類、腈類、羧酸類、酯類、1,3-二噁啉類、鹵素類、及側氧基；含有選自由鹵化物類、酯類、及硝基所組成之群組的取代基之芳族基團；

其中該飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈係隨意地經該芳族基團取代；

其中該芳族基團係隨意地經飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈取代；以及

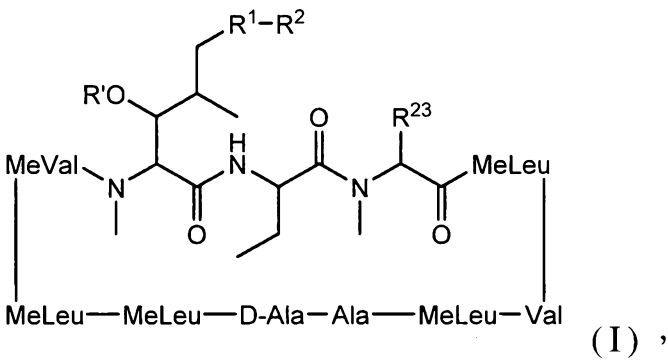
R^{23} 為飽和或不飽和之直鏈或支鏈隨意地經取代之脂族碳鏈；

以及核苷類似物反轉錄酶抑制劑或核苷酸類似物反轉錄酶抑制劑；

用於治療或預防有需要的對象之HBV疾病或HIV疾病或調節HBV或HIV複製。

【第64項】

一種治療或預防有需要的對象之HBV疾病或HIV疾病或調節HBV或HIV複製的方法，其包含對該有需要的對象投予藥學組成物，該藥學組成物包含式I化合物：



或其藥學上可接受之鹽，其中：

R'為H或乙醯基；

R¹為長度2至15個碳原子之飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈；

R²係選自由下列所組成之群組：H；未經取代、N-取代、或N,N-二取代之醯胺；N-取代或未經取代之醯基受保護的胺；羧酸；N-取代或未經取代之胺；腈；酯；酮；羥基、二羥基、三羥基、或多羥基烷基；經取代或未經取代之芳基；隨意地含有選自由下列所組成之群組的取代基之飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈：酮類、羥基類、腈類、羧酸類、酯類、1,3-二噁啉類、鹵素類、及側氧基；含有選自由鹵化物類、酯類、及硝基所組成之群組的取代基之芳族基團；

其中該飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈係隨意地經該芳族基團取代；

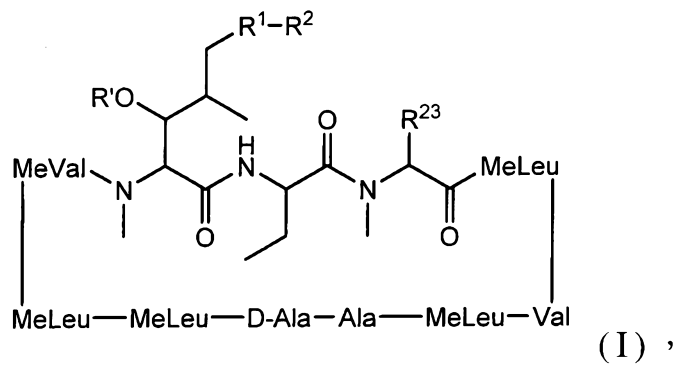
其中該芳族基團係隨意地經飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈取代；以及

R²³為飽和或不飽和之直鏈或支鏈隨意地經取代之脂族碳鏈；

以及核苷類似物反轉錄酶抑制劑或核苷酸類似物反轉錄酶抑制劑。

【第 65 項】

一種藥學組成物之用途，該藥學組成物包含式 I 化合物：



或其藥學上可接受之鹽，其中：

R' 為 H 或乙醯基；

R¹ 為長度 2 至 15 個碳原子之飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈；

R² 係選自由下列所組成之群組：H；未經取代、N-取代、或 N,N-二取代之醯胺；N-取代或未經取代之醯基受保護的胺；羧酸；N-取代或未經取代之胺；腈；酯；酮；羥基、二羥基、三羥基、或多羥基烷基；經取代或未經取代之芳基；隨意地含有選自由下列所組成之群組的取代基之飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈：酮類、羥基類、腈類、羧酸類、酯類、1,3-二噁啉類、鹵素類、及側氧基；含有選自由鹵化物類、酯類、及硝基所組成之群組的取代基之芳族基團；

其中該飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈係隨意地

經該芳族基團取代；

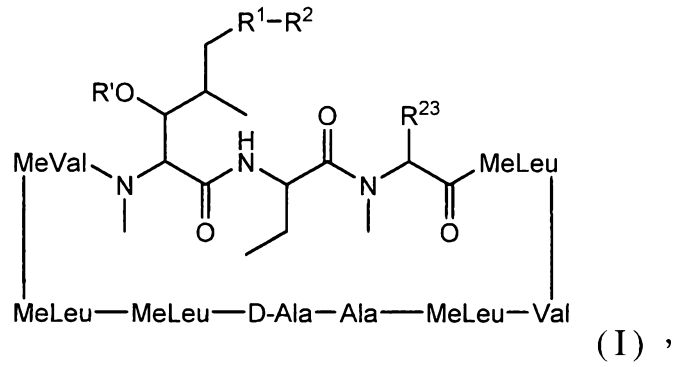
其中該芳族基團係隨意地經飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈取代；以及

R^{23} 為飽和或不飽和之直鏈或支鏈隨意地經取代之脂族碳鏈；

以及核苷類似物反轉錄酶抑制劑或核苷酸類似物反轉錄酶抑制劑，以製造用於治療或預防有需要的對象之HBV疾病或HIV疾病或調節HBV或HIV複製的藥物。

【第66項】

一種產品，其包含式I化合物：



或其藥學上可接受之鹽，其中：

R'為H或乙醯基；

R¹為長度2至15個碳原子之飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈；

R²係選自由下列所組成之群組：H；未經取代、N-取代、或N,N-二取代之醯胺；N-取代或未經取代之醯基受保護的胺；羧酸；N-取代或未經取代之胺；腈；酯；酮；羥基、二羥基、三羥基、或多羥基烷基；經取代或未經取代之芳基；隨意地含有選自由下列所組成之群組的取代基之

飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈：酮類、羥基類、腈類、羧酸類、酯類、1,3-二噁啉類、鹵素類、及側氧基；含有選自由鹵化物類、酯類、及硝基所組成之群組的取代基之芳族基團；

其中該飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈係隨意地經該芳族基團取代；

其中該芳族基團係隨意地經飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈取代；以及

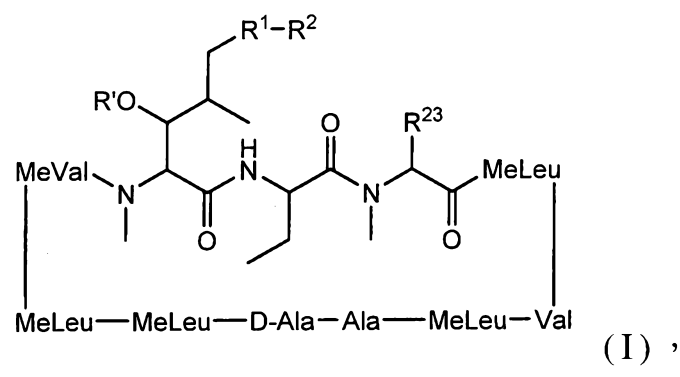
R^{23} 為飽和或不飽和之直鏈或支鏈隨意地經取代之脂族碳鏈；

以及核苷類似物反轉錄酶抑制劑或核苷酸類似物反轉錄酶抑制劑；

作為同時、分開、或依序用於治療或預防有需要的對象之HBV疾病或HIV疾病或調節HBV或HIV複製的組合製劑。

【第67項】

一種核苷類似物反轉錄酶抑制劑或核苷酸類似物反轉錄酶抑制劑及式I化合物或其藥學上可接受之鹽的協同性組成物：



其中：

R' 為 H 或乙醯基；

R^1 為長度 2 至 15 個碳原子之飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈；

R^2 係選自由下列所組成之群組：H；未經取代、N-取代、或 N,N-二取代之醯胺；N-取代或未經取代之醯基受保護的胺；羧酸；N-取代或未經取代之胺；腈；酯；酮；羥基、二羥基、三羥基、或多羥基烷基；經取代或未經取代之芳基；隨意地含有選自由下列所組成之群組的取代基之飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈：酮類、羥基類、腈類、羧酸類、酯類、1,3-二噁啉類、鹵素類、及側氧基；含有選自由鹵化物類、酯類、及硝基所組成之群組的取代基之芳族基團；

其中該飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈係隨意地經該芳族基團取代；

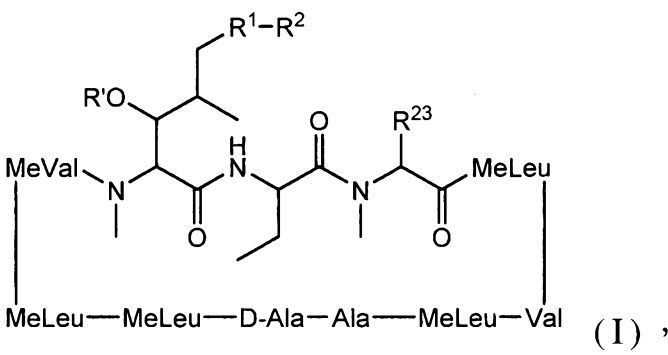
其中該芳族基團係隨意地經飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈取代；以及

R^{23} 為飽和或不飽和之直鏈或支鏈隨意地經取代之脂族碳鏈；

其係供治療或預防有需要的對象之 HBV 疾病或 HIV 疾病，或調節 HBV 或 HIV 複製，其中該核苷類似物反轉錄酶抑制劑或該核苷酸類似物反轉錄酶抑制劑以及該式 I 化合物係在人體中彼此接觸。

【第 68 項】

一種藉由使核苷類似物反轉錄酶抑制劑或核苷酸類似物反轉錄酶抑制劑與式I化合物或其藥學上可接受之鹽於基因座 (locus) 接觸而製備組成物的方法，其中式I具有下示結構：



其中：

R' 為 H 或乙醯基；

R¹ 為長度 2 至 15 個碳原子之飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈；

R² 係選自由下列所組成之群組：H；未經取代、N-取代、或 N,N-二取代之醯胺；N-取代或未經取代之醯基受保護的胺；羧酸；N-取代或未經取代之胺；腈；酯；酮；羥基、二羥基、三羥基、或多羥基烷基；經取代或未經取代之芳基；隨意地含有選自由下列所組成之群組的取代基之飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈：酮類、羥基類、腈類、羧酸類、酯類、1,3-二噁啉類、鹵素類、及側氧基；含有選自由鹵化物類、酯類、及硝基所組成之群組的取代基之芳族基團；

其中該飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈係隨意地經該芳族基團取代；

其中該芳族基團係隨意地經飽和或不飽和之直鏈或支鏈脂族碳鏈取代；以及

R^{23} 為飽和或不飽和之直鏈或支鏈隨意地經取代之脂族碳鏈；

係於基因座彼此接觸。

